

ACADEMIA DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI
SECȚIA DE ȘTIINȚE MEDICALE

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

REVISTĂ ȘTIINȚIFICO-PRACTICĂ

Fondată în anul 2005
Apare de 4 ori pe an

3(55)/2017

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

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

Articolele prezentate sunt recenzate de către specialiștii în domeniile respective.

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

Acest număr al revistei apare cu sprijinul financiar al IMSP Spitalul Clinic Republican.

CHIȘINĂU 2017

REDACTOR-ȘEF

Gheorghe Țibîrnă, prof. univ., acad. AȘM, Moldova

REDACTORI-ȘEFI ADJUNCȚI

Ion Ababii, prof. univ., acad. AȘM, Moldova

Stanislav Groppa, prof. univ., acad. AȘM, Moldova

SECRETAR RESPONSABIL

Olga Tagadiuc, conf. univ., dr. hab. șt. med., Moldova

COLEGIUL DE REDACȚIE

Gheorghe Ghidirim, prof. univ., acad. AȘM, Moldova

Teodor Furdui, prof. univ., acad. AȘM, Moldova

Vladimir Hotineanu, prof. univ., m.c. AȘM, Moldova

Gheorghe Paladi, prof. univ., acad. AȘM, Moldova

Eva Gudumac, prof. univ., acad. AȘM, Moldova

Mihai Popovici, prof. univ., acad. AȘM, Moldova

Nicolae Opopol, prof. univ., m.c. AȘM, Moldova

Eremia Zota, prof. univ., m.c. AȘM, Moldova

Ion Corcimaru, prof. univ., m.c. AȘM, Moldova

Constantin Ețco, prof. univ., dr. hab. șt. med., Moldova

Viorel Prisacari, prof. univ., m.c. AȘM, Moldova

Victor Ghicavii, prof. univ., m.c. AȘM, Moldova

Mihail Davidov, prof., acad. AȘMR, Moscova, Rusia

Aliev Mamed, prof., acad. AȘMR, Moscova, Rusia

Vladimir Poleacov, prof., m.c. AȘMR, Moscova, Rusia

Evghenii Cioinonov, prof., acad. AȘMR, Tomsc, Rusia

Igori Șepotin, prof., dr. hab., Kiev, Ucraina

Nicolai Brico, prof., acad. AȘMR, Moscova, Rusia

Valeriu Prostomolotov, prof., dr. hab., Odesa, Ucraina

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

Irinel Popescu, profesor, doctor, București, România

Nicolae Costin, profesor, doctor, Cluj-Napoca, România

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

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

Aurel Ivan, profesor, doctor, Iași, România

Norina Consuela Fornă, profesor, doctor, Iași, România

Valentina Stratan, conf. cercet., dr. șt. biol., Moldova

Victor Cernat, prof. univ., dr. hab. șt. med., Moldova

Ion Bahnarel, prof. univ., dr. hab. șt. med., Moldova

Ion Lupan, prof. univ., dr. hab. șt. med., Moldova

Victor Botnaru, prof. univ., dr. hab. șt. med., Moldova

Constantin Iavorschi, prof. univ., dr. hab. șt. med., Moldova

Aurel Grosu, prof. univ., dr. hab. șt. med., Moldova

Constantin Spănu, prof. univ., dr. hab. șt. med., Moldova

Ion Țibîrnă, prof. univ., dr. hab. șt. med., Moldova

Ion Moldovanu, prof. univ., dr. hab. șt. med., Moldova

Nicolae Gladun, prof. univ., dr. hab. șt. med., Moldova

Victor Vove, prof. univ., dr. hab. șt. med., Moldova

Mihai Ciocanu, conf. univ., dr. hab. șt. med., Moldova

Leonid Chișlaru, dr. șt. med., Moldova

Rodica Tarnaruțcaia, cercet. șt. stagiar, Moldova

СOPERTĂ: Ion Timotin

Adresa redacției:

Bd. Ștefan cel Mare, nr. 1 (bir. 330);

MD 2001, Chișinău, Republica Moldova;

Tel./Fax (+373 22) 27-07-57, 21-05-40

e-mail: sectiamed@asm.md

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Цыбырнэ Георге, проф., академик АН, Молдова

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Абабий Ион, проф., академик АН, Молдова

Станислав Гроппа, проф., академик АН, Молдова

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Ольга Тагадюк, д.м.н., конф. унив., Молдова

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Гидирим Георге, академик АН, проф., Молдова

Фурдуй Теодор, академик АН, проф., Молдова

Хотиняну Владимир, чл.-корр. АН, проф., Молдова

Палади Георге, академик АН, проф., Молдова

Гудумак Ева, академик АН, проф., Молдова

Попович Михай, академик АН, проф., Молдова

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

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

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

Ецко Константин, д.м.н., проф., Молдова

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

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

Давыдов Михаил, академик РАМН, проф., Москва, Россия

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

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

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

Щепотин Игорь, д.м.н., проф., Киев, Украина

Брико Николай, академик РАМН, профессор, Москва, Россия

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

Роберт Пиет ван Оорт, проф., Гронинген, Голландия

Попеску Ирinel, проф., Бухарест, Румыния

Костин Николае, проф., Клуж-Напока, Румыния

Бэчуц Григоре, проф., Клуж-Напока, Румыния

Еремия Александру, проф., Клуж-Напока, Румыния

Иван Аурел, профессор, др., Иашь, Румыния

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

Стратан Валентина, к.м.н., доцент, Молдова

Чернат Виктор, д.м.н., проф., Молдова

Бахнарел Ион, д.м.н., проф., Молдова

Лупан Ион, д.м.н., проф., Молдова

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

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

Гросу Аурел, д.м.н., проф., Молдова

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

Цыбырнэ Ион, д.м.н., проф., Молдова

Молдовану Ион, д.м.н., проф., Молдова

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

Вовк Виктор, д.м.н., проф., Молдова

Чекану Михай, д.м.н., Молдова

Кишлару Леонид, к.м.н., Молдова

Тарнарукская Родика, науч. сотрудник, Молдова

EDITOR-IN-CHIEF

Gheorghe Țibîrnă, MASci academician, prof., Moldova

DEBUTY EDITOR - IN-CHIEF

Ion Ababii, MASci academician, prof., Moldova

Stanislav Groppa, MASci academician, prof., Moldova

EXECUTIVE EDITOR

Olga Tagadiuc, MD, DMSci, Moldova

EDITORIAL BOARD

Gheorghe Ghidirim, prof., ASci academician, Moldova

Teodor Furdui, prof., ASci academician, Moldova

Vladimir Hotineanu, prof., MD, DMSci, Moldova

Gheorghe Paladi prof., ASci academician, Moldova

Eva Gudumac, prof., ASci academician, Moldova

Mihai Popovici, prof., ASci academician, Moldova

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

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

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

Constantin Ețco, prof., MD, DMSci, Moldova

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

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

Mihail Davădov, prof., RAMSci academician, Moscow

Mamed Aliev, prof., RAMSci academician, Moscow

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

Choynzonov Evgheniy, prof., RAMSci academician, Tomsk

Igor Schepotin, prof., MD, DMSci, Ukraine

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

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

Robert Piet van Oort, prof. Groningen, Olanda

Irinel Popescu, prof. Bucuresti, Romania

Nicolae Costin, prof. Bucuresti, Romania

Grigore Băciut, prof. Cluj-Napoca, Romania

Alexandru Eremia, prof., Cluj-Napoca, Romania

Aurel Ivan, profesor, doctor, Iași, Romania

Norina Consuela Fornă, prof., doctor, Iași, Romania

Valentina Stratan, MD, CMSci, Moldova

Victor Cernat, prof., MD, DMSci, Moldova

Ion Bahnarel, prof., MD, DMSci, Moldova

Ion Lupan, prof., MD, DMSci, Moldova

Victor Botnaru, prof., MD, DMSci, Moldova

Constantin Iavorschi, MD, DMSci, Moldova

Aurel Grosu, prof., MD, DMSci, Moldova

Constantin Spănu, prof., MD, DMSci, Moldova

Ion Țăbărnă, prof., MD, DMSci, Moldova

Ion Moldovanu, prof., MD, DMSci, Moldova

Nicolae Gladun, prof., MD, DMSci, Moldova

Victor Vove, prof., MD, DMSci, Moldova

Mihai Ciocanu, MD, DMSci, Moldova

Leonid Chislaru, MD, CMSci, Moldova

Rodica Tarnaruțcaia, researcher, intern, Moldova

CUPRINS

SUMMARY

СОДЕРЖАНИЕ

Anatol Ciubotaru. Parcurusul de 200 ani ai Spitalului Clinic Republican. *Anatol Ciubotaru.* The 200-years itinerary of the Republican Clinical Hospital. *Чуботару Анато́л.* Республиканская клиническая больница на протяжении 200 лет деятельности. 12

SECȚIUNEA TERAPIE
REVISTA LITERATURII

Alina Tocan, Svetlana Țurcan. Stresul oxidativ și polimorfismul genetic al sistemului antioxidant în colita ulcerativă. *Alina Tocan, Svetlana Țurcan.* Oxidative stress and genetic polymorphism of the antioxidant system in ulcerative colitis. *Токан Алина, Цуркан Светлана.* Окислительный стресс и генетический полиморфизм антиоксидантной системы при язвенном колите. 16

Diana Gudima, Adela Țurcanu, Natalia Taran, Ludmila Tofan, Elina Berliba, Eugen Tcaciuc, Angela Peltec. Hepatita virală Delta: imunopatogenie și evoluție clinică. *Diana Gudima, Adela Țurcanu, Natalia Taran, Ludmila Tofan, Elina Berliba, Eugen Tcaciuc, Angela Peltec.* Hepatitis Delta: immunopathogenesis and clinical challenges. *Гудима Диана, Цуркану Адела, Таран Наталья, Тофан Людмила, Берлиба Елина, Ткачук Еужен, Пелтек Анжела.* Вирусный гепатит Дельта: Иммунопатогенез и клинический курс. 21

Diana Calaraș, Zinaida Luchian, Ion Haidarlı, Victor Botnaru. Eritemul nodos și eritemul indurativ: aspecte de diagnostic diferențial. *Diana Calaraș, Zinaida Luchian, Ion Haidarlı, Victor Botnaru.* Erythema nodosum and erythema induratum: features of differential diagnosis. *Калараș Диана, Лукиан Зинаида, Хайдарлы Ион, Ботнару Виктор.* Узловатая эритема и индуративная эритема принципы дифференциальной диагностики. 26

Ludmila Tofan-Scutaru, Eugen Tcaciuc, Angela Peltec, Adela Țurcanu, Elina Berliba, Valentina Platon, Antonina Osman. Pancreatita cronică – în lumina ghidurilor actuale. *Ludmila Tofan-Scutaru, Eugen Tcaciuc, Angela Peltec, Adela Țurcanu, Elina Berliba, Valentina Platon, Antonina Osman.* Chronic pancreatitis – in the light of actual guidelines. *Тофан-Скурту Людмила, Ткачук Еужен, Пелтек Анжела, Цуркану Адела, Берлиба Елина, Платон Валентина, Осман Антонина.* Хронический панкреатит – в свете актуальных руководств. 31

Oxana Munteanu, Irina Voloșciuc, Doina Rusu, Eugenia Scutaru, Victor Botnaru. Bronșiectazii, tuberculoză și *Aspergillus*: dificultăți și perspective. *Oxana Munteanu, Irina Voloșciuc, Doina Rusu, Eugenia Scutaru, Victor Botnaru.* Bronchiectasis, tuberculosis and *Aspergillus*: difficulties and expectations. *Мунтяну Оксана, Волощук Ирина, Русу Дойна, Скутару Еужения, Ботнару Виктор.* Бронхоэктазы, туберкулез и *Aspergillus*: затруднения и перспективы. 40

Doina Chiriac, Adela Țurcanu, Elina Berliba, Liudmila Tofan-Scutaru, Eugen Tcaciuc, Angela Peltec. Metodele invazive în diagnosticul infecției cu helicobacter pylori – mijloace eficiente ce sporesc rata de eradicare. *Doina Chiriac, Adela Țurcanu, Elina Berliba, Liudmila Tofan-Scutaru, Eugen Tcaciuc, Angela Peltec.* Invasive methods in diagnosis of helicobacter pylori infection – efficient tools which increase the rate of eradication. *Кирияк Дойна, Цуркану Адела, Берлиба Елина, Тофан-Скутару Людмила, Ткачук Еужен, Пелтек Анжела.* Методы инвазивной диагностики инфекции с helicobacter pylori, повышающие эффективность эрадикации. 48

- Victor Botnaru, Irina Voloșciuc, Oxana Munteanu, Alexandru Corlăteanu.* *Victor Botnaru, Irina Voloșciuc, Oxana Munteanu, Alexandru Corlăteanu.* *Ботнару Виктор, Волоцюк Ирина, Мунтяну Оксана, Корлăтеану Александру.* Assessment of quality of life in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis. Оценка качества жизни у больных с бронхоэктазами причиной которых не является муковисцидоз. 53

STUDII CLINICE

- Larisa Rotaru, Liliana Groppa, Rodica Pascal, Tatiana Razlog, Maria Vizitiv, Victoria Croitor.* *Larisa Rotaru, Liliana Groppa, Rodica Pascal, Tatiana Razlog, Maria Vizitiv, Victoria Croitor.* *Ротару Лариса, Гроппа Лилиана, Паскал Родика, Рэзлог Татьяна, Визитив Мария, Кроитор Виктор.* Aspecte clinico-evolutive la pacienți cu pielonefrite cronice. Clinical and evolutive efatures patients with cronic pyelonefritis. Клинико-эволютивные особенности течения у больных с хроническим пиелонефритом. 58
- Larisa Rotaru, Liliana Groppa, Eugeniu Russu, Lia Chișlari, Elena Deseatnicova, Victor Cazac.* *Larisa Rotaru, Liliana Groppa, Eugeniu Russu, Lia Chișlari, Elena Deseatnicova, Victor Cazac.* *Ротару Лариса, Гроппа Лилиана, Руссу Еужениу, Кишларь Лиля, Десятникова Елена, Казак Виктор.* Afectarea renală în gută. Gout and impfired renal function. Подагра и поражение почек. 62
- Larisa Rotaru, Liliana Groppa, Eugeniu Russu, Lia Chișlari, Oxana Sârbu, Victor Cazac.* *Larisa Rotaru, Liliana Groppa, Eugeniu Russu, Lia Chișlari, Oxana Sârbu, Victor Cazac.* *Ротару Лариса, Гроппа Лилиана, Руссу Еужениу, Кишларь Лиля, Сырбу Оксана, Казак Виктор.* Afectarea sistemului cardiovascular în gută. Gout and deffat of the cardiovascular system. Подагра и поражение сердечно-сосудистой системы. 67
- Daniela Cepoi-Bulgac, Liliana Groppa, Elena Deseatnicova, Ala Pascari-Negrescu.* *Daniela Cepoi-Bulgac, Liliana Groppa, Elena Deseatnicova, Ala Pascari-Negrescu.* *Чепой-Булгак Даниела, Гроппа Лилиана, Десятникова Елена, Паскарь-Негреску Ала.* Rolul unor enzime oxidative și anti-oxidative în expresia sindromului dureros în fibromialgie. Role of some oxidative and anti-oxidative enzymes in the expression of pain syndrom in fibromyalgia. Значение некоторых оксидантных и антиоксидантных ферментов при фибромиалгии. 71
- Liliana Groppa, Lia Chișlari, Eugeniu Russu, Larisa Rotaru, Victor Cazac.* *Liliana Groppa, Lia Chișlari, Eugeniu Russu, Larisa Rotaru, Victor Cazac.* *Гроппа Лилиана, Кишларь Лиля, Руссу Еужениу, Ротару Лариса, Казак Виктор.* Alegerea tratamentului antibacterian în dependență de forma clinică ale artritei reactive. Selection of antibacterial therapy depending on the clinical form reactive arthritis. Выбор антибактериальной терапии в зависимости от клинической формы реактивного артрита. 75
- Rodica Pascal, Liliana Groppa, Larisa Rotaru, Andrei Oprea, Tatiana Razlog, Costina Groza.* *Rodica Pascal, Liliana Groppa, Larisa Rotaru, Andrei Oprea, Tatiana Razlog, Costina Groza.* *Паскал Родика, Гроппа Лилиана, Ротару Лариса, Опря Андрей, Рэзлог Татьяна, Гроза Костина.* Aspecte clinico-evolutive în polichistoza renală. The aspects of the clinical-evolutionary in polycystic kidey. Клинико-эволюционные аспекты поликистоза почек. 82
- Liliana Groppa, Oxana Bujor.* *Liliana Groppa, Oxana Bujor.* *Гроппа Лилиана, Бужор Оксана.* Tripla terapie cu metotrexat, leflunomid și sulfasalazină la bolnavii cu artrită reumatoidă. Efficacy of combined triple therapy methotrexate, leflunomide and sulfasalazine at patients with rheumatoid arthritis. Эффективность комбинированной тройной терапии метотрексатом, лефлуномидом и сульфасалазином у больных ревматоидным артритом. 86

- Liliana Groppa, Eugeniu Rusu, Lia Chișlari, Larisa Rotaru, Svetlana Agachi.** Expresia indicilor imunopatologici și inflamatori la pacienții cu artrită reactivă în dependență de forma clinică a bolii. **Liliana Groppa, Eugeniu Groppa, Larisa Chișlari, Larisa Rotaru, Svetlana Agachi.** Immunopathological and inflammatory indexes among patients with reactive arthritis depending of clinical forms of the disease. 93
- Liliana Groppa, Oxana Bujor.** Aprecierea impactului asupra calității vieții al triplei terapii combinate cu metotrexat, leflunomid și sulfasalazină la bolnavii cu artrită reumatoidă. **Liliana Groppa, Oxana Bujor.** Assessment of impact on quality of life in patients with rheumatoid arthritis of the use of combined triple therapy methotrexate, leflunomide and sulfasalazine. 97
- Liliana Groppa, Iuliana Radu.** Incidența reală și manifestările clinice prin afectări ale aparatului locomotor în hipotiroiziă primară. **Liliana Groppa, Iuliana Radu.** Real incidence and clinical manifestations of primary hypothyroidism associated with musculoskeletal disorders. 101
- Stela Vudu, Carolina Pinterschi, Lorina Vudu, Zinaida Anestiadi.** Obezitatea și obiceiurile alimentare la femeile din sudul Republicii Moldova. **Stela Vudu, Carolina Pinterschi, Lorina Vudu, Zinaida Anestiadi.** Obesity and related eating habits in women from south region of Moldova. 105
- Gheorghe Caradja.** Recidivarea gușilor nodulare după tratamentul chirurgical. **Gheorghe Caradja.** The recurrence of nodular goiters after surgical treatment. 108
- Lorina Vudu.** Dereglările funcțiilor superioare ale creierului la pacienții cu hipotiroizie primară. **Lorina Vudu.** Disorders of higher functions of the brain in patients with primary hypothyroidism. 111
- Svetlana Agachi, Liliana Groppa, Larisa Rotaru, Lia Chișlari, Oxana Bujor, Nadejda Ganea.** Condiții patologice asociate la pacienții cu sclerodermie sistemică. **Svetlana Agachi, Liliana Groppa, Larisa Rotaru, Lia Chișlari, Oxana Bujor, Nadejda Ganea.** Associated pathological conditions in systemic sclerosis patients. 115

CAZURI CLINICE

- Victoria Brocovschii, Victor Botnaru, Oxana Munteanu, Doina Rusu, Diana Calaraș.** Pneumonita de hipersensibilitate – dificultăți diagnostice. **Victoria Brocovschii, Victor Brokovskii, Victor Botnaru, Oxana Munteanu, Doina Rusu, Diana Calaraș.** Difficultly in diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. 118
- Victoria Brocovschii, Victor Botnaru, Oxana Munteanu, Doina Rusu, Diana Calaraș.** Аллергический альвеолит: проблемы диагностики.

- Zinaida Alexa, Anastasia Casieanciuc.* Patologiile orfane: sindromul de lipodistrofie familială parțială. *Zinaida Alexa, Anastasia Casieanciuc.* Orfan pathologies: familial partial lipodystrophy. *Алекса Зинаида, Касиеанчюк Анастасия.* Орфанные заболевания: семейная частичная липодистрофия. 121
- Adela Țurcanu, Ecaterina Pitel, Eugen Tcaciuc, Andrei Munteanu, Maria Cojuhari, Tatiana Burda.* Evaluarea etapizată a pacientului cu hepatopatie non-virală colestatică, în final definită ca sarcoidoză hepatică. *Adela Țurcanu, Ecaterina Pitel, Eugen Tcaciuc, Andrei Munteanu, Maria Cojuhari, Tatiana Burda.* Phase assessment of the patient with colestatic non-viral hepatopathy defined as hepatic sarcoidose. *Цуркану Адела, Пител Екатерина, Ткачюк Еужен, Мунтяну Андрей, Кожухарь Мария, Бурда Татьяна.* поэтапная оценка пациента с холестатической невирусной гепатопатией, в финале определяемой как саркоидоз печени. 124
- Victor Botnaru, Irina Voloșciuc, Oxana Munteanu, Diana Condrațchi.* Hemoptizii din două boli severe. *Victor Botnaru, Irina Voloșciuc, Oxana Munteanu, Diana Condrațchi.* Hemoptysis from two severe diseases. *Ботнару Виктор, Волощюк Ирина, Мунтяну Оксана, Кондрацки Диана.* Кровохарканье при двух тяжелых болезнях. 128
- Nadejda Cazac, Zinaida Alexa.* Sindromul Marine-Lenhart în practica medicului endocrinolog. *Nadejda Cazac, Zinaida Alexa.* Marine-Lenhart syndrome in endocrinology practice. *Казак Надежда, Алекса Зинаида.* Синдром Марин-Ленхарта в практике эндокринолога. 132

SECȚIUNEA CHIRURGIE

REVISTA LITERATURII

- Vladimir Hotineanu, Adrian Hotineanu, Anatol Cazac, Grigore Ivancov, Vitalie Sîrghi, Alic Cotoneț, Valeriu Pripa, Tamara Țibrigan, Elena Moraru, Dumitru Talpa.* Chirurgia pancreasului – experiență 30 ani clinica Nr. 2 Chirurgie. *Vladimir Hotineanu, Adrian Hotineanu, Anatol Cazac, Grigore Ivancov, Vitalie Sîrghi, Alic Cotoneț, Valeriu Pripa, Tamara Țibrigan, Elena Moraru, Dumitru Talpa.* Pancreatic surgery - 30 years of experience of surgical clinic No. 2. *Хотиняну Владимир, Хотиняну Адриан, Казак Анатоли, Иванов Григоре, Сырги Виталий, Котонец Алик, Припа Валериу, Циберган Тамара, Морару Елена, Талпа Думитру.* Хирургия поджелудочной железы – 30 летний опыт клиники хирургии № 2. 135
- Andrei Bradu, Emil Ceban.* Istoria mondială și autohtonă în dezvoltarea litotritiei extracorporeale cu unde de șoc. *Andrei Bradu, Emil Ceban.* Development history of extracorporeal shock wave lithotripsy. *Браду Андрей, Чебан Емил.* История развития экстракорпоральной ударно-волновой литотрипсии. 144
- Natalia Taran, Grigore Ivancov, Angela Peltec, Vlada Tatiana Dumbrava, Vladimir Hotineanu, Adrian Hotineanu.* Selecția pacienților pentru transplantul hepatic: perioada de includere și factorii de risc. *Natalia Taran, Grigore Ivancov, Angela Peltec, Vlada Tatiana Dumbrava, Vladimir Hotineanu, Adrian Hotineanu.* Selection of patients for hepatic transplant: inclusion period and risk factors. *Таран Наталья, Иванков Григоре, Пелтек Анжела, Думбрава Влада Татьяна, Хотиняну Владимир, Хотиняну Адриан.* Отбор больных для трансплантации печени: период включения и факторы риска. 148
- Vitalie Moscalu, Aureliu Batrînac, Vitalie V. Moscalu, Andrei Eșanu.* Boala degenerativă a valvei mitrale – concepte moderne de abordare. *Vitalie Moscalu, Aureliu Batrînac, Vitalie V. Moscalu, Andrei Eșanu.* Mitral valve degenerative disease - modern approach of. *Москалу Виталий, Батрынак Аурелиу, Москалу Виталий В., Ешану Андрей.* Дегенеративное заболевание митрального клапана - современный подход. 155

- Iana Cotorcea.** Asistența anesteziologică intraoperatorie la pacienții supuși chirurgiei spinale complexe. **Iana Cotorcea.** Intra-operative anesthesiological assistance in patients with complex spinal neurosurgery. **Которча Яна.** Особенности интраоперационной анестезиологической защиты больных при нейрохирургических операциях высокого риска. 161
- Doina Fosa.** Esofagul columnar metaplaziat: actualitatea problemei. **Doina Fosa.** Columnar metaplasia of the esophagus: actuality of the problem. **Фоса Дойна.** Цилиндрическая метаплазия пищевода: актуальность проблемы. 164
- Angela Peltec.** Impactul bolii ficatului gras nonalcoolic în transplant hepatic: etapa posttransplant. **Angela Peltec.** Impact of nonalcoholic fatty liver disease in liver transplantation: posttransplant phase. **Пелтек Анжела.** Влияние неалкогольной жировой болезни печени на трансплантацию печени: этап после трансплантации. 169
- Lucia Cojocari, Alexandru Sandul.** Rinosinuzitele fungice non-invazive. Colonizare locală cu fungi saprofiti și fungi bal. **Lucia Cojocari, Alexandru Sandul.** Non-invasive fungal rhinosinusitis. Local colonization with saprophytic fungi and fungus bal. **Кожокару Лучия, Сандул Александру.** Грибковые неинвазивные риносинуситы. Сапрофитная колонизация и грибковое тело. 176
- Oleg Repin, Vasile Corcea, Galina Buta, Zina Cobăleanu, Oxana Maliga, Iurie Guzgan.** Dinamica morbidității populației Republicii Moldova prin malformații congenitale ale aparatului circulator (Studiu descriptiv retrospectiv). **Oleg Repin, Vasile Corcea, Galina Buta, Zina Cobăleanu, Oxana Maliga, Iurie Guzgan.** The dynamics of the of the morbidity of population from Republic of Moldova through the congenital malformations of the circulatory sistem. **Репин Олег, Корча Василе, Бута Галина, Кобыляну Зина, Малыга Оксана, Гузган Юрий.** Динамика заболеваемости населения Республики Молдова врожденными пороками сердечно-сосудистой системы. 180
- Vladislav Morozan, Sergiu Banaciuc, Alexandru Marginean, Vitalie Moscalu, Ghenadie Bostan.** Disecția de aortă (Revista literaturii). **Vladislav Morozan, Sergiu Banaciuc, Alexandru Marginean, Vitalie Moscalu, Ghenadie Bostan.** Dissection of the aorta. **Морозан Владислав, Баначюк Сержиу, Маржинян Александру, Москалу Виталий, Бостан Геннадий.** Расслоение аорты (Обзор литературы). 185
- Andrei Cealan, Nina Sameț, Dumitru Sofroni.** Epidemiologia și aspectul clinico-imagistic în cancerul de col uterin. **Andrei Cealan, Nina Sameț, Dumitru Sofroni.** Epidemiology and clinical-imaging aspect in cervical cancer. **Чялан Андрей, Самец Нина, Софрони Думитру.** Эпидемиология и клиничко-визуальный аспект при раке шейки матки. 193
- Serghei Borodin.** Fixarea segmentară internă a coloanei vertebrale cu șuruburi pediculare transcorticale: revista literaturii. **Serghei Borodin.** Cortical bone trajectory for pedicle screw fixation of the lumbar spine: a review of published reports. **Бородин Сергей.** Кортикальная траектория винтов для фиксации поясничного отдела позвоночника: обзор опубликованных отчетов. 198
- Angela Peltec.** Impactul bolii ficatului gras nonalcoolic în transplant hepatic: etapa pretransplant. **Angela Peltec.** Impact of nonalcoholic fatty liver disease in liver transplantation: pretransplat phase. **Пелтек Анжела.** Влияние неалкогольной жировой болезни печени на трансплантацию печени: этап перед трансплантацией. 205

CAZURI CLINICE

- Olga Cuşnir, Oxana Găina, Doriană Cojocaru, Victor Cojocaru, Alexandru Cornogolub.** *Olga Cuşnir, Oxana Găina, Doriană Cojocaru, Victor Cojocaru, Alexandru Cornogolub.* Acute respiratory disease caused by dilobronchial fistula (Clinical case). **Кушнир Ольга, Гăина Оксана, Кожокару Дориана, Кожокару Виктор, Корноголуб Александру.** Острый респираторный дистресс синдром вызванный билиобронхиальным свищем (Клинический случай). 214
- Nichifor Şciuca, Oleg Repin. Liviu Maniuc.** Comunicare anormală dintre artera pulmonară dreaptă și atriul stâng. **Nichifor Şciuca, Oleg Repin. Liviu Maniuc.** Abnormal communication between the right pulmonary artery and the left atrium. **Щюка Никифор, Репин Олег, Манюк Ливиу.** Аномальная коммуникация между правой легочной артерией и левым предсердием. 217
- Alexandru Sandul, Ion Balica, Nicolae Buracovschi, Aurel Ţurcanu, Marin Buracovschi.** Flegmonul cervical în sfera ORL. **Alexandru Sandul, Ion Balica, Nicolae Buracovschi, Aurel Ţurcanu, Marin Buracovschi.** Cervical flegmon in otorhinolaryngology. **Сандул Александру, Балика Ион, Бураковски Николае, Цуркан Аурел, Бураковски Марин.** Цервикальная флегмона в области ЛОР. 221
- Petru Gurău.** Hemangiom al regiunii retrocricoide a hipofaringelui: abordare fibroendoscopică (Prezentarea primului caz). **Petru Gurău.** Postcricoid hemangioma: fibroendoscopic approach (Firs case presentation). **Гурăу Петру.** Гемангиома заперстневидного пространства гортаноглотки: фиброэндоскопический подход (Презентация первого случая). 224
- Sorin Barat, Eduard Bernaz, Ion Balica.** Tratamentul leziunilor polisegmentare aterosclerotice ale membrelor inferioare la pacienții cu ischemie critică prin folosirea metodei hibrid. Caz clinic. **Sorin Barat, Eduard Bernaz, Ion Balica.** Treatment of atherosclerotic polisegmentous diseases of inferior extremities in critical ischemic patients by hybrid method. Clinical case. **Барат Сорин, Берназ Едуард, Балика Ион.** Лечение атеросклеротных мультисегментарных поражений нижних конечностей у больных с критической ишемией гибридным методом. Клинический случай. 226
- Emelian Oţel, Sergiu Ungureanu, Eduard Bernaz, Aurel Ţurcan, Ruslan Cemîrtan.** Aspecte contemporane de tratament endoluminal în tromboza venoasă profundă. Caz clinic. **Emelian Oţel, Sergiu Ungureanu, Eduard Bernaz, Aurel Ţurcan, Ruslan Cemîrtan.** Contemporary aspects of endoluminal treatment in deep veins' Thrombosis. Clinical case. **Оцел Емилиан, Унгуряну Сержиу, Берназ Едуард, Цуркан Аурел, Чемыртан Руслан.** Современные аспекты эндолюминального лечения при тромбозе глубоких вен. Клинический случай. 230

STUDII CLINICE

- Nicolae Gladun, Sergiu Ungureanu, Sergiu Cuceinic, Sergiu Grati.** Acces laparoscopic monoport total extraperitoneal în cura herniilor inghinale bilaterale. **Nicolae Gladun, Sergiu Ungureanu, Sergiu Cuceinic, Sergiu Grati.** Laparoscopic monoport acces in bilateral inguinal hernias treatment. **Гладун Николае, Унгуряну Сержиу, Кучейник Сержиу, Грати Сержиу.** Хирургическое лечение паховой грыжи через лапароскопический монодоступ. 235

- Oleg Repin, Liviu Maniuc, Vasile Corea, Eduard Cheptanaru, Eugeniu Virlan, Iurie Guzman, Dumitru Frunze, Oxana Malîga, Iona Cucu, Anatol Ciubotaru.** Corecția univentriculară la pacienții cu malformații cardiace complexe cu flux pulmonar restrictiv și hipertensiune pulmonară. **240**
- Oxana Malîga, Natalia Rotaru, Oleg Repin, Vasile Corcea, Liviu Maniuc, Iurie Guzman.** Dinamica hipertensiunii arteriale pulmonare în perioada postoperatorie precoce la copii după închiderea chirurgicală a defectului septal ventricular (DSV) izolat. **246**
- Pavel Banov, Emil Ceban, Ion Dumbrăveanu, Maria Tereza Calin, Adrian Tănase.** Rolul biopsiei ecoghidate în diagnosticul cancerului de prostată. **249**
- Gheorghe Manolache, Sergiu Barnaciuc, Vladislav Moroza, Vitalie V. Moscalu, Olga Cușnir, Iurie Guzman, Nelea Ghicavii, Anatol Ciubotaru.** Tratatamentul chirurgical al tumorilor cardiace. **255**
- Eugeniu Darii, Vladimir Hotineanu, Vladimir Cazacov, Marin Cimbriciuc.** Aprecieri asupra calității vieții pacientului cu ciroză hepatică tratat chirurgical. **259**
- Doriana Cojocaru, Victor Cojocaru, Olga Cușnir, Elena Rîmbu.** Carența energetică la pacienții cu sindrom de disfuncție multiplă de organe cauzată de dereglările în cascada metabolismului oxigenului. **265**
- Olga Cușnir.** Dereglările sistemului de coagulare la pacienții cu complicații trombotice pulmonare. **273**
- Oleg Repin, Liviu Maniuc, Vasile Corea, Eduard Cheptanaru, Eugeniu Virlan, Iurie Guzman, Dumitru Frunze, Oxana Malîga, Iona Cucu, Anatol Ciubotaru.** Univentricular repair for complex congenital heart defects with restrictive pulmonary blood flow and pulmonary hypertension. **240**
- Oxana Malîga, Natalia Rotaru, Oleg Repin, Vasile Corcea, Liviu Maniuc, Iurie Guzman.** Dynamics of pulmonary arterial hypertension (PAH) in early postoperative period in children following surgical closure of isolated ventricular septal defect (VSD). **246**
- Pavel Banov, Emil Ceban, Ion Dumbrăveanu, Maria Tereza Calin, Adrian Tănase.** The role of ultrasonography-guided biopsy in the diagnosis of prostate cancer. **249**
- Gheorghe Manolache, Sergiu Barnaciuc, Vladislav Moroza, Vitalie V. Moscalu, Olga Cușnir, Iurie Guzman, Nelea Ghicavii, Anatol Ciubotaru.** Surgical treatment of heart tumors. **255**
- Eugeniu Darii, Vladimir Hotineanu, Vladimir Cazacov, Marin Cimbriciuc.** Assessment of the quality of patient's life with surgically treated chirosis. **259**
- Doriana Cojocaru, Victor Cojocaru, Olga Cușnir, Elena Rîmbu.** Energy failure at patients with multiple organ dysfunction syndrome (MODS) caused by disorders in cascade of oxygen metabolism. **265**
- Olga Cușnir.** The disorders of the coagulation system in patients with pulmonary thrombotic complications. **273**
- Репин Олег, Манюк Ливиу, Коря Василе, Кептанару Эдуард, Вырлан Еужениу, Гузган Иурие, Фрунзе Думитру, Малыга Охана, Куку Илона, Чюботару Ион.** Одножелудочковая коррекция сложных врожденных пороков сердца с «обедненным» и увеличенным легочным кровотоком. **240**
- Малыга Оксана, Ротару Наталья, Репин Олег, Корця Василе, Манюк Ливиу, Гузган Юрий.** Динамика легочной артериальной гипертензии в раннем послеоперационном периоде у детей после хирургического закрытия изолированного дефекта межжелудочковой перегородки (ДМЖП). **246**
- Банов Павел, Чебан Емил, Думбрэвяну Ион, Тереза Мария Калин, Тэнасе Адриан.** Роль биопсии под УЗИ контролем в диагностике рака предстательной железы. **249**
- Манолаке Георге, Барначюк Серджиу, Морозан Владислав, Москалу Виталий В., Кушнир Ольга, Гузган Юрий, Гикавий Неля, Чюботару Анатол.** Хирургическое лечение опухолей сердца. **255**
- Дарий Еужениу, Хотиняну Владимир, Казаков Владимир, Чимбричюк Мария.** Оценка качества жизни пациента с хирургически леченным циррозом печени. **259**
- Кожокару Дориана, Кожокару Виктор, Кушнир Ольга, Рымбу Елена.** Энергетическая недостаточность у больных с синдромом полиорганной недостаточности (MODS) вызванной нарушениями в каскаде метаболизма кислорода. **265**
- Кушнир Ольга.** Нарушения системы коагуляции у больных с тромботическими осложнениями легких. **273**

- Victor Osman, Boris Chirtoacă.** Estimarea metodelor de tratament chirurgical a pacienţilor cu afecţiuni benigne ale corzilor vocale. **Victor Osman, Boris Chirtoacă.** Estimation of surgical treatment methods of patients with benign vocal cords. **Осман Виктор, Куртоакэ Борис.** Оценка хирургических методов лечения пациентов с доброкачественными заболеваниями голосовых связок. 277
- Alexandru Botizatu.** Factorii de risc în dezvoltarea sindromului disfuncţiei multiple de organe în chirurgia cardiacă pediatrică. **Alexandru Botizatu.** Risk factors for multiple organ dysfunction syndrome in pediatric cardiac surgery. **Ботизату Александру.** Факторы риска в развитии синдрома полиорганной недостаточности в детской кардиохирургии. 284
- Doriana Cojocar.** Fenomenele dezorganizatoare ale metabolismului energetic la bolnavii cu MODS pe fundalul sindromului anemic. **Doriana Cojocar.** Disorganizing phenomena of energy metabolism in patients with MODS and anemic syndrome. **Кожокару Дориана.** Феномены нарушения энергетического метаболизма у больных с полиорганной недостаточностью на фоне анемического синдрома. 287
- Victoria Rusu, Lilia Ţiganciuc, Petru Rusu, Alina Mura, Adrian Belîi.** Recuperarea postoperatorie a pacienţilor după colecistectomia laparoscopică în condiţii de mobilizare precoce. **Victoria Rusu, Lilia Ţiganciuc, Petru Rusu, Alina Mura, Adrian Belîi.** Postoperative recovery in fast-track way, after laparoscopic surgery. **Русу Виктория, Цыганчук Лилия, Русу Петру, Мура Алина, Белый Адриан.** Послеоперационное восстановление пациентов после лапароскопической холецистэктомии в ранних условиях мобилизации. 291
- Eugeniu Vârlan, Liviu Maniuc, Oleg Repin, Vera Dogotari, Sergiu Gujuman, Iurie Guzman.** Reducerea utilizării sângelui homolog în operaţiile pe cord deschis la copiii mici. **Eugeniu Vârlan, Liviu Maniuc, Oleg Repin, Vera Dogotari, Sergiu Gujuman, Iurie Guzman.** Reduction of homologous blood usage in open heart infant surgery. **Вырлан Еужениу, Манюк Ливу, Репин Олег, Доготарь Вера, Гужуман Сержиу, Гузган Юрий.** Сокращение использования компонентов крови в кардиохирургии с искусственным кровообращением у детей с массой тела менее 20 кг. 295
- Vladimir Hotineanu, Alexandru Iliadi, Zinaida Caragaţ, Valeriu Bogdan.** Abordarea diagnostic-terapeutică a peritonitelor postoperatorii. **Vladimir Hotineanu, Alexandru Iliadi, Zinaida Caragaţ, Valeriu Bogdan.** Diagnostical and nherapeutical algorithm in the management of postoperative peritonitis. **Хотиняну Владимир, Илиади Александру, Карагац Зинаида, Богдан Валерий.** Лечебно-диагностический алгоритм в лечении послеоперационного перитонита. 301
- Alexandru Botizatu.** Hiperlactatemia în chirurgia cardiacă pediatrică. **Alexandru Botizatu.** Hyperlactatemia after pediatric cardiac surgery. **Ботизату Александру.** Гиперлактатемия в детской кардиохирургии. 309

VARIA

- Nina Munteanu, Filip Ambros.** Unele aspecte ale medicinei interne moderne. **Nina Munteanu, Filip Ambros.** Some aspects of the modern internal medicine. **Мунтяну Нина, Амброс Филип.** Некоторые аспекты современной внутренней медицины. 313
- Victoria Seu, Aureliu Bodi.** Evaluarea imagistică a coloanei vertebrale operate. (Revista literaturii). **Victoria Seu, Aureliu Bodi.** Imaging evaluation of the operated spine. **Сеу Виктория, Бодю Аурелиу.** Радиологическая оценка оперированного позвоночника. 319

- Ludmila Terțîșnîi, Andrei Pădure.** Rolul investigațiilor imagistice în evaluarea medico-legală a traumelor cranio-cerebrale. **Ludmila Terțîșnîi, Andrei Pădure.** The role of medical imaging investigations in the forensic assessment of cranio-cerebral trauma. **Тертышный Людмила, Пăдуре Андрей.** Роль радиологических методов исследования в судебно-медицинской экспертизе черепно-мозговой травмы. 322
- Otilia Frumusachi, Aureliu Bodi, Natalia Rotaru.** Dilema diagnosticului imagistic în de-reglările de statică ale coloanei vertebrale. **Otilia Frumusachi, Aureliu Bodi, Natalia Rotaru.** Static disorders of the spine: diagnostic challenges and imaging dilemmas. **Фрумусаки Отилия, Бодю Аурелиу, Ротару Наталья.** Дилемма в диагнозе нарушение статики позвоночника. 326
- Nadejda Sapojnic, Alexandru Carauș, Călin Roibu, Mihaela Carauș.** Considerații moderne ale fiziopatologiei insuficienței cardiace. **Nadejda Sapojnic, Alexandru Carauș, Călin Roibu, Mihaela Carauș.** Modern considerations of heart failure's pathophysiology. **Сапожник Надежда, Карауш Александру, Ройбу Кэлин, Карауш Михаела.** Современные аспекты патофизиологии сердечной недостаточности. 331
- Lorina Vudu.** Pattern-ul manifestărilor clinice la pacienții cu hipotiroidie primară. **Lorina Vudu.** The pattern of clinical manifestations in patients with primary hypothyroidism. **Вуду Лорина.** Характер клинических проявлений у больных с первичным гипотиреозом. 335

PARCURSUL DE 200 ANI AI SPITALULUI CLINIC REPUBLICAN

Prof. dr. Anatol Ciubotaru, Director IMSP SCR

Două sute ani de la înființarea Spitalului Clinic Republican constituie, fără îndoială, un eveniment important, nu doar pentru cadrele medicale și personalul tehnic al acestei prestigioase instituții, ci și pentru toți cetățenii statului nostru, mulți dintre care au profitat de serviciile calificate ale medicilor noștri, ce-și desfășoară activitatea cotidiană în acest spital, stând la straja sănătății publice.

Pentru a înțelege mai bine originea Spitalului Clinic Republican, aducem câteva date istorice oferite de către Arhiva Națională, în care am descoperit date necunoscute până în prezent. Primele mențiuni despre prezența unor medici în capitala Basarabiei sunt de la 1810. Divanul Principatului Moldovei, la 3 septembrie 1810, a decis să-l trimită la Chișinău pe doctorul Adam Novac, să asigure tratamentul bolnavilor din această localitate, dar și pe cei din ținutul Orhei. Într-un alt dosar de arhivă, la 1813, este menționat un alt medic al orașului Chișinău, pe nume Firich, care se pare că era de origine germană.

Gubernatorul civil al Basarabiei, Scarlat Sturdza, ca urmare a consecințelor dezastruoase ale pandemiei de ciumă din anii 1812-1814, se grăbește să înființeze, la 20 ianuarie 1813 – Uprava Medicală a Basarabiei, pentru a diminua efectele dezastruoase ale aceluiași flagel. Primul director al Upravei Medicale, care activa pe lângă guvernul regiunii, a fost medicul cu origini germane, Iosif Volfingher, fondatorul medicinei legale din Chișinău.

Pe fundalul unei cumplite pandemii de ciumă fusese argumentată instituirea unui spital în capitala Basarabiei. De aceea, în anul 1814, fusese alcătuit Comitetul de organizare a acestui spital. Inițiativa autorităților oficiale a fost sprijinită de către reprezentanți ai boierimii locale, dar și de către mulți locuitori ai orașului prin intermediul unor donații personale. Primul edificiu al viitorului spital a fost construit în perioada 1815-1816 pe strada Moscovei (*actualul bulevard Ștefan cel Mare nr.190*).

Astfel instituirea Spitalului orașului Chișinău, la 26 decembrie 1817, a constituit mai întâi de toate, o necesitate stringentă, dictată de multitudinea de probleme grave, de ordin medical, cu care se confruntau nu doar locuitorii capitalei, ci și toți locuitorii Basarabiei.

În anul 1870, Spitalul este transferat din subordinea orașului, în cea a Zemstvei Basarabiei. În perioada respectivă, 1 noiembrie 1870 – 1 octombrie 1871

în acest spital au fost internați și au urmat tratamentul 1 248 de bolnavi, dintre care – 904 bărbați și 344 – femei.

Zemstva regiunii Basarabiei suporta cheltuielile pentru întreținerea nu doar a Spitalului Zemstvei, ci și a școlii de felceri și moașe, instituită în același an – 1872, precum și a ospiciului pentru persoanele socialmente vulnerabile. Toate aceste trei instituții erau subordonate acestui spital. La 1874, în documentele de arhivă, în calitate de medic-șef al Spitalului zemstvei din Chișinău figurează Fiodor Ivanovici Perteatcov, care a activat în acest spital peste 40 de ani, devenind cu timpul unul din cei mai renumiți medici ai Basarabiei. În cadrul școlii de moașe și felceri erau instruiți specialiști pentru toate instituțiile medicale din regiune. Fiecare ținut al regiunii Basarabia, atunci când avea nevoie de atare specialiști își delega la studii candidaturile selectate, care erau subvenționate din bugetele zemstvelor ținutale.

În afară de faptul că crescuse enorm contingentul de militari, care trebuiau tratați de diferite boli, aflarea unităților militare ruse în oraș a condus la creșterea persoanelor afectate de multiple boli contagioase, și, în primul rând, a celor venerice. Astfel, din 1872 de bolnavi care fuseseră internați în spitalul Zemstvei – 508 fuseseră diagnosticați cu sifilis. Pe locul doi, din aceeași categorie a bolilor contagioase, se situa febra recurentă, iar pe locul trei – tifosul exantematic (*64 de persoane*). Zemstva Basarabiei avea o preocupare permanentă pentru asigurarea Spitalului zemstvei cu cadre calificate de medici. Din aceste considerente, din mijloacele financiare ale zemstvei erau acordate burse de studii unor tineri, care s-au decis să-și consacre viața carierei de medic. Astfel, la Academia de medicină și chirurgie din Sankt-Petersburg, în anul de studii 1876-1877, își urmau studiile cinci bursieri ai zemstvei regiunii Basarabia.

În virtutea faptului că populația Basarabiei și a capitalei acesteia crește în mod vertiginos, se înregistrează și o creștere continuă a numărului de pacienți, tratați în această instituție medicală. În decursul unui an (*1.XI.1882-1.XI.1883*) în Spitalul Zemstvei din Chișinău au urmat tratamentul 2 431 de pacienți. În cadrul spitalului activa și o maternitate.

La 22 iulie 1895, în urma separării de Spitalul Zemstvei a secției de boli psihice este instituit Spitalul Clinic de Psihiatrie, al căror ctitor au fost medicii psihiatri basarabeni Mihail Lion și Vladislav

Kossakovsky. În anul următor 1896, a fost instituit Spitalul de boli contagioase, al cărui ctitor fusese medicul Spitalului Zemstvei, Toma Ciorbă. Dispensarul dermato-venerologic, desprins din cadrul Spitalului Zemstvei, a devenit nucleul noului spital de boli infecțioase. În 1903 componența colectivului de medici ai Spitalului Zemstvei era alcătuit din medicul-șef interimar, Leopold Siținski și medicul-șef adjunct, Nikolai Doroșevski.

La debutul anilor 1930, spitalul avea un total de 515 paturi bugetare. Personalul instituției avea următoarea componență: un medic șef și un medic șef adjunct; 4 medici primari de secție; 4 medici secundari; 1 medic de laborator; 1 dentist; 1 farmacist; 1 intendent cl. 1-a; 1 contabil cl. 2-a; 1 mecanic șef; și 152 de angajați în calitate de personal sanitar inferior și accesoriu.

Ridicat din ruine, în anii 1945-1947, spitalul traversează cea de-a treia etapă de dezvoltare: „Spitalul Republican” își completează denumirea cu cuvântul „Clinic”, devenind bază clinică pentru Institutul de Stat de Medicină din Chișinău, care a fost transferat de autoritățile URSS din Kislovodsk. Conform datelor de arhivă, Institutul de medicină nr. 1 din Leningrad, a fost evacuat în orașul Kislovodsk în primele zile ale celui de al doilea război mondial din 1941-1945. De menționat, că profesorii, care au fost transferați la Chișinău, aveau o experiență bogată în unul din cele mai prestigioase și valoroase institute de profil din Rusia și Uniunea Sovietică.

Primul medic șef după anul 1944 a fost doctorul Boris Bromberg, care a exercitat această funcție până în anul 1956, când s-a văzut nevoit să cedeze postul unui tânăr medic, extrem de dotat, care împlinise doar 29 de ani. Noul director se numea Nicolae Testemițanu.

În contextul politicii așa-zisei „indigenizări” a cadrelor de conducere din teritoriile anexate la 1940 și reanexate la 1944 de către U.R.S.S., moldoveanul Nicolae Testemițanu fusese remarcat pentru calitățile sale profesionale și umane deosebite, și promovat în această funcție importantă și responsabilă, care a condus spitalul în perioada 1956-1958. Talentul său de manager desăvârșit, este observat și apreciat de conducerea statului, care îl promovează în funcția de rector al Institutului de Stat de Medicină din Chișinău (1959-1963), apoi ministru al Sănătății (1963-1968). Este perioada restaurării clădirilor, a înzestrării cu echipament tehnic modern și cu inventar medical. În scurt timp Spitalul Clinic Republican se impune iarăși ca instituție medicală principală din Republica Moldova, contribuind la organizarea și dezvoltarea asistenței medicale specializate, influențând benefic evoluția sistemului de ocrotire a sănătății.

Din anul 1960, o altă personalitate marcantă - Timofei V. Moșneaga, preia conducerea Spitalului Clinic Republican, care a fost și cel mai longiviv medic șef din istoria Moldovei, până în anul 2003, cu întrerupere între 1994 – 1997 când a ocupat funcția de ministru al Sănătății.

În anul 1967 (*jubileul de 150 ani al SCR*), fondul de paturi al spitalului, comparativ cu 1946, se dublează, alocările bugetare au crescut mai mult de cinci ori. Structural spitalul include 10 secții de staționar, policlinica republicană consultativă pentru populația rurală, secția AVIASAN, numeroase laboratoare, cabinete de diagnostic, dotate cu divers echipament tehnic modern. Sunt create secțiile de anesteziologie, endocrinologie, chirurgie cardiovasculară, toracică, maxilo-facială. Secția „rinichi artificiali” a fost deschisă printre primele de acest profil din fosta Uniune Sovietică (1962).

De fapt, SCR a continuat să servească drept sursă pentru deschiderea mai multor instituții medicale din Republica Moldova. În perioada vizată multe secții ale SCR, extinzându-și activitatea, devin instituții independente: Dispensarul Oncologic (1946), Stația Republicană de Transfuzie a Sângelui (1953), Spitalul Republican de Traumatologie și Ortopedie (1961), Dispensarul Psihoneurologic (1963), Policlinica Republicană Stomatologică. Se implementează în practica de diagnostic cele mai avansate și mai valoroase metode clinice: laparoscopia, splenoportografia, flebografia, electrocardiostimularea etc.

Una din marile realizări organizatorice și manageriale ale lui Timofei Moșneaga a fost obținerea finanțării și construcției unei noi clădiri ale SCR. Cu participarea sa nemijlocită la lucrările de proiectare și de dirijare a construcției, sediul nou al Spitalului Clinic Republican a fost deschis pe 27 decembrie 1977. Darea în exploatare a noului edificiu (*etapa a IV-a a dezvoltării SCR*), a modificat nu numai imaginea arhitecturală a SCR, dar, putem afirma cu certitudine, și calitatea asistenței medicale acordate, care s-a ameliorat esențial. SCR fiind baza clinică principală a USMF „Nicolae Testemițanu”, împreună cu colaboratorii catedrelor au înregistrat rezultate remarcabile, contribuind substanțial la dezvoltarea medicinei în republică.

Performanțele obținute în ultimele trei decenii de către SCR au fost posibile, în mare parte, datorită îmbinării activității cadrelor universitare cu cele ale spitalului, care de fapt a activat ca un spital universitar. Desigur această îmbinare a depins în mare măsură de progresul științei și al practicii medicale, pe baza evoluției informaționale și tehnico-științifice.

În baza celor mai recente achiziții științifice, în perioada 1966-2007, de către angajații SCR au fost

susținute mai mult de 50 teze de doctor în medicină, 5 teze de doctor habilitat în medicină – reflectând elocvent activitatea prodigioasă științifico-practică a SCR în colaborare cu USMF „Nicolae Testemițanu”. Participarea activă a colaboratorilor SCR la congrese, simpozioane, conferințe internaționale, cu prezentarea rapoartelor de caracter nu numai eminentamente practic, dar și de o înaltă ținută științifică, simbolizează „Calitatea și Marcajul” SCR. Toate aceste realizări se datorează în egală măsură atât angajaților SCR cât și a colaboratorilor USMF „Nicolae Testemițanu”, care de fapt reprezintă un colectiv unic, angajat permanent în activitatea de bază – acordarea asistenței medicale înalt specializate întregii populații din Republica Moldova.

În perioada de tranziție, întreaga societate medicală a fost impusă să reziste unor timpuri extrem de complicate, când trecerea țării la economia de piață a însemnat intrarea într-o profundă criză economică: lipsa finanțării adecvate, lipsa medicamentelor, salariile mici și neachitarea lor la timp, echipamentul și tehnologiile medicale depășite, sediile învechite, care necesitau reparații capitale etc.

Minimul garantat de stat prevedea cheltuieli, care nu acopereau nici asistența medicală de urgență, pacienții fiind puși în situația de a procura medicamente pentru tratament și pentru intervenții chirurgicale.

Influența nefastă a acestei situații, perturbările atât de ordin social, cât și de ordin economic, desigur, a marcat și colectivul nostru. Și totuși, în pofida tuturor greutăților, acest colectiv minunat s-a menținut, fiind fidel tradițiilor moștenite de la predecesori, ale spiritului de activitate în echipă, conjugate cu sentimentul de atașament și de dragoste pentru profesie și pacient, reușind să păstreze bunul nume și prestigiul acestui templu al sănătății – Spitalul Clinic Republican.

Odată cu implementarea noului sistem de asigurări medicale, în anul 2004, în asistența medicală au survenit schimbări esențiale, determinate de finanțarea ritmică, care a permis asigurarea cu medicamente, achitarea salariilor la timp. Din această perioadă spitalul activează în baza statutului de Instituție Medico-Sanitară Publică, în baza contractului cu CNAM, care cuprinde serviciul spitalicesc, consultativ specializat (*26 specialități*), investigații performante, costisitoare și secția internare.

A crescut volumul și calitatea serviciilor medicale, gradul de încadrare a populației în sistemul asigurărilor obligatorii în medicină, s-a ameliorat situația în ceea ce privește prestarea serviciilor medicale acordate în cadrul asistenței medicale primare, ale serviciului de asistență medicală de urgență și spitalicească.

La moment, în spital sunt desfășurate 796 paturi (*din care 511 chirurgicale – cca 70%*) și 90 paturi exclusive de reanimare și terapie intensivă. Aceste paturi sunt înglobate în 28 de secții specializate. În componența spitalului mai sunt incluse 27 secții/servicii auxiliare (*paraclinice și de management*), 4 laboratoare științifice, 14 servicii gospodărești.

Anual, în IMSP SCR se adresează peste 36 000 pacienți, dintre care 29 000 sunt spitalizați, iar la restul se acordă asistență medicală de ambulator în secția de internare. În condiții de policlinică anual se acordă asistență consultativă la peste 150 000 pacienți.

Luând în considerare creșterea numărului de pacienți, la inițiativa Ministrului Sănătății, academicianul Ion Ababii, a inițiat un proiect important (*acoperit și financiar*) pentru construcția unui bloc chirurgical și de terapie intensivă pentru SCR, dat în exploatare în anul 2013. Au fost deschise mai multe secții specializate de reanimare și terapie intensivă. După crearea Agenției de Transplant (2010) a fost relansat transplantul renal (2012), iar din 2013 a fost inițiat și transplantul hepatic.

Pentru eficientizarea managementului IMSP SCR, au fost deschise noi departamente și secții: departamentul terapie, departamentul chirurgie, departamentul anesteziologie și terapie intensivă, departamentul chirurgie cardiovasculară și toracică, departamentul inginerii biomedicale, secția de monitorizare, evaluare și integrare a serviciilor medicale, secția de audit medical, serviciul operativ și dispecerat medical.

La moment, în cadrul Spitalului Clinic Republican funcționează 24 săli de operații. În anul 2016 au fost efectuate peste 18 000 intervenții chirurgicale (*activitatea chirurgicală 88,5%*); peste 15 000 de anestezii; peste 2600 ședințe de hemodializă; 22 transplanturi renale și 9 hepatice; 763 operații pe cord la copii și maturi.

În contextul asigurării cu medicamente, putem menționa că, grație intervențiilor hotărâte ale Guvernului din anii 2015-2016, în urma unor acțiuni menite de a optimiza procesul de achiziționare a medicamentelor, a preveni contravențiile în acest domeniu, s-a reușit stabilizarea situației legate de creșterea prețurilor la produsele medicamentoase.

Cu suportul Ministerului Sănătății și al Guvernului Republicii Moldova, au fost efectuate reparații capitale în mai multe structuri ale SCR – farmacia și blocul alimentar. Se preconizează schimbarea lifturilor, reparația Centrului de Dializă și Transplant Renal, și a secțiilor chirurgicale, urologie, chirurgie septică etc., cu îmbunătățirea considerabilă a condițiilor de cazare pentru pacienți și de activitate pentru angajați. Se implementează noi metode performante

de diagnostic și tratament în mai multe servicii chirurgicale, grație deschiderii secțiilor specializate de chirurgie hepato-bilio-pancreatică, viscerală și endocrină, chirurgia miniinvazivă (laparoscopică și toracoscopică), chirurgia de o zi. Au fost introduse metode noi în chirurgia endovasculară (stentări, embolizări) și endourologică.

Actualmente, în cadrul SCR sunt 1716 angajați: 352 medici, 154 rezidenți, 642 asistente medicale, 323 infirmiere, 245 personal auxiliar. Fiind baza clinică a 14 catedre și cursuri de perfecționare ale USMF „Nicolae Testemițanu”, colaboratorii universitari, de comun cu personalul SCR acordă asistență medicală specializată de cea mai înaltă calificare: consultativă, spitalicească și de urgență.

Colectivul SCR, întreaga comunitate medicală din țară, întâmpină jubileul de 200 ani de la fondarea spitalului, cu noi realizări, conform cerințelor timpului. În ultimii 2 ani s-a ajuns la un echilibru important

în activitatea clinică și economică-financiară a instituției, care necesită eforturi mari de menținere și dirijare multilaterală. Datorită eforturilor conjugate ale Ministerului Sănătății, Companiei Naționale de Asigurări Medicale și a echipei manageriale ale IMSP SCR, s-a obținut achitarea tuturor datoriilor spitalului față de agenții economici, care acum doi ani depășea suma de 100 mln lei. Datele statistice și performanțele obținute reflectă întru totul rolul determinant al IMSP Spitalul Clinic Republican, în ierarhia medicinei autohtone, instituție care a fost, este și va rămâne întotdeauna patrimoniu indispensabil al Republicii Moldova.

Pe această cale, țin să felicit încă odată, întreg colectivul Spitalului Clinic Republican, colectivele catedrelor USMF „Nicolae Testemițanu”, dar și toți medicii din Republica Moldova, cu această aniversare glorioasă a medicinei naționale – 200 de ani de la fondarea Spitalului Clinic Republican.

SECȚIUNEA TERAPIE REVISTA LITERATURII

STRESUL OXIDATIV ȘI POLIMORFISMUL GENETIC AL SISTEMULUI ANTIOXIDANT ÎN COLITA ULCERATIVĂ

**Alina Tocan – doctorand anul I,
Svetlana Țurcan – prof. univ., dr. hab. în șt. med.,
Disciplina de gastroenterologie,
Departamentul Medicină Internă,
IP USMF „Nicolae Testemițanu”
tel.: 069610222, tocan_alina@rambler.ru**

Rezumat

Lucrarea reprezintă analiza literaturii de specialitate privind rolul stresului oxidativ în patogenia colitei ulcerative. Colita ulcerativă este o boală inflamatorie intestinală cronică de natură multifactorială, caracterizată prin inflamația mucoasei intestinului gros la indivizii predispuși genetic. Stresul oxidativ este considerat mecanismul principal implicat în fiziopatologia colitei ulcerative, manifestând o forță potențială de conducere în progresia bolii. Dovezi substanțiale sugerează că speciile reactive de oxigen sunt molecule cheie în medierea leziunilor tisulare promovate de procesele inflamatorii care apar în colita ulcerativă, iar stresul oxidativ datorat supraproduției speciilor reactive de oxigen și scăderii eficienței apărării antioxidante a fost considerat un factor patogen comun atât în colita ulcerativă cât și în complicațiile sale. Factorii genetici sunt recunoscuți ca factori importanți în patogenia bolilor inflamatorii intestinale. Printre cele mai importante mijloace de apărare împotriva speciilor reactive de oxigen sunt enzimele antioxidante. Polimorfismul genetic al genelor care codifică enzimele antioxidante poate modifica activitatea lor, provocând un dezechilibru în sarcina oxidativă celulară.

Cuvinte-cheie: stres oxidativ, enzime antioxidante, polimorfism genetic

Summary. Oxidative stress and genetic polymorphism of the antioxidant system in ulcerative colitis

The article is literature review on the role of oxidative stress in the pathogenesis of ulcerative colitis. Ulcerative colitis is a chronic inflammatory bowel disease of multifactorial nature, characterized by inflammation of the large intestine mucosa in genetically predisposed individuals. Oxidative stress is considered the main mechanism involved in the pathophysiology of ulcerative colitis, demonstrating a potential driving force in the induction and progression of the disease. Substantial evidence suggests that reactive oxygen species are key molecules in the mediation of tissue lesions promoted by inflammatory processes occurring in ulcerative colitis, and oxidative stress due to overproduction of reactive oxygen species and decreased antioxidant defense efficiency is considered a common pathogen in both ulcerative colitis as well as in its complications. Genetic factors are recognized as important factors in the pathogenesis of intestinal inflammatory diseases. Among the most important means of defense against reactive oxygen species are antioxidant enzymes. Genetic polymorphism of genes encoding antioxidant enzymes may alter their activity, causing an imbalance in cellular oxidative load.

Key words: oxidative stress, antioxidant enzymes, genetic polymorphism

Резюме. Окислительный стресс и генетический полиморфизм антиоксидантной системы при язвенном колите

Работа представляет собой анализ современной литературы о роли оксидативного стресса в патогенезе язвенного колита. Язвенный колит представляет собой хроническое воспалительное заболевание кишечного, характеризующееся воспалением толстой кишки у генетически предрасположенных индивидуумов. Окислительный стресс считается одним из основных механизмов в патофизиологии язвенного колита, способствующих индукции и прогрессии заболевания. Данные исследований свидетельствуют о том, что активные формы кислорода являются ключевыми молекулами в повреждении тканей при воспалительных процессах, в том числе при язвенном колите. Окислительный стресс, вследствие гиперпродукции активных форм кислорода и снижения активности антиоксидантной защиты, считается одним из патогенетических факторов как самого язвенного колита, так и его осложнений. В патогенезе воспалительных заболеваний кишечника важную роль играют генетические факторы. Расстройства антиоксидантной системы могут быть результатом генетических модификаций в генах, кодирующих соответствующие ферменты. Генетический полиморфизм этих генов, может играть существенную роль в развитии окислительного дисбаланса в клетке.

Ключевые слова: окислительный стресс, антиоксидантные ферменты, генетический полиморфизм

Colita ulcerativă este o boală inflamatorie intestinală cronică de natură multifactorială, caracterizată prin inflamația mucoasei intestinului gros și a rectului la indivizii predispuși genetic [26]. Deși etiologia acestei tulburări inflamatorii rămâne în esență necunoscută, anomaliile imunologice, genetice, toxice și infecțiile sunt implicate direct în patogenia colitei ulcerative [4].

Toate organismele aerobe folosesc oxigen pentru a genera energie prin respirație aerobică. Acest proces duce la formarea speciilor reactive de oxigen (SRO), care sunt produse secundare ale metabolismului celular și au un rol important în fiziologia normală a celulei. Dovezi substanțiale sugerează că speciile reactive de oxigen sunt molecule cheie în medierea leziunilor tisulare promovate de procesele inflamatorii care apar în colita ulcerativă, iar stresul oxidativ datorat supraproducției speciilor reactive de oxigen și scăderii eficienței apărării antioxidante a fost considerat un factor patogen comun atât în colita ulcerativă cât și în complicațiile sale [29].

Stresul oxidativ este definit ca un dezechilibru între oxidanți și antioxidanți în favoarea oxidanților, conducând la o întrerupere a semnalizării și controlului redox a deteriorării moleculare [29].

Tractul gastrointestinal este o sursă esențială de specii reactive de oxigen și este predispus la atacul lor. Există mai multe dovezi indirecte, care sugerează că intestinul inflamă cronic poate fi supus unui stres oxidativ considerabil și astfel susceptibil la leziunile oxidative, în special prin faptul că procesul inflamator induce stresul oxidativ și reduce capacitatea antioxidantă celulară [15]. Principalele situri de producție a speciilor reactive de oxigen și de azot sunt neutrofilele și macrofagele activate. În timpul episoadelor de inflamație aceste celule prezintă infiltrarea masivă a mucoasei intestinale și eliberează cantități mari de aceste specii [8]. Odată ce s-au format, SRO încep să interacționeze cu complexe moleculare care provoacă leziuni oxidative celulare. În ciuda barierei de protecție furnizate de stratul epitelial, materialele ingerate și agenții patogeni pot provoca inflamații prin activarea neutrofilelor polimorfonucleare și macrofagelor cu producerea citokinelor inflamatorii și alți mediatori care contribuie la SO [1]. În acest context, permeabilitatea crescută a celulelor epiteliale gastrointestinale rezultă frecvent prin distrugerea joncțiunilor strânse și eliberarea de diverși mediatori pro-inflamatori, incluzând speciile reactive de oxigen și de azot, care contribuie activ la cascada patogenă, și care inițiază și perpetuează răspunsul inflamator din intestine [19].

Cantități excesive de specii reactive de oxigen pot distruge biomoleculele, cum ar fi lipidele, proteinele

și ADN-ul, duc la formarea hidroperoxidilor lipidici cu distrugerea componentelor ADN-ului și disfuncție enzimatică provocând stres celular și disfuncție endotelială la pacienții cu colită ulcerativă [31]. Producția crescută de SRO este asociată cu inflamația intestinală cronică în stadiile incipiente ale bolilor inflamatorii intestinale, iar efectele lor distructive asupra ADN-ului, proteinelor și lipidelor poate contribui la inițierea și progresia colitei ulcerative, rezultând inflamație prin creșterea cantităților de citokine, cum ar fi factorul de necroză tumorală, interleukinele IL-6 și IL-1b. Astfel de compuși biologici declanșează răspunsurile patologice și simptomele bolilor inflamatorii intestinale [14].

Dintre factorii imuno-reglatori, stresul oxidativ este unul din factorii principali care contribuie la dezvoltarea bolii, dar poate fi și secundar inflamației. Producerea de oxidanți și radicali liberi poate facilita, de asemenea activarea evenimentelor de semnalizare care mediază exprimarea genelor inflamatorii, precum și a genelor care reglează divizarea, diferențierea și apoptoza celulară. Efectele negative ale stresului oxidativ pot fi promovate și/sau exacerbate de deficiența sistemului antioxidant [31].

Stresul oxidativ crescut este asociat cu deteriorarea ADN-ului periferic și poate fi unul din mecanismele patofiziologice în dezvoltarea cancerului colorectal asociat cu colita ulcerativă, care împreună cu carbonizarea actinei și nitrarea actinei și tubulinei perturbă citoarhitectonica și provoacă leziuni tisulare [3]. Activarea celulelor inflamatorii și stresul oxidativ sunt mecanismele care au fost deja asociate cu procesele carcinogene, astfel 25% din totalul cazurilor de cancer la nivel mondial sunt atribuite inflamației cronice [33].

Sistemul antioxidant al mucoasei intestinale în bolile inflamatorii intestinale este compromis, ducând la creșterea leziunilor oxidative. Colonul este mai receptiv la daunele oxidative din cauza cantității relativ reduse al antioxidanților accesibili în mucoasă [17].

Printre cele mai importante mijloace de apărare împotriva speciilor reactive de oxigen sunt enzimele antioxidante. Sistemele de apărare antioxidantă protejează celulele împotriva speciilor reactive de oxigen și reglează concentrația acestora prin activitatea enzimelor antioxidante. Principalii antioxidanți enzimatici sunt: superoxid dismutaza (SOD), glutatión peroxidaza (GPX), glutatión-reductaza (GR) catalaza (CAT), glutatiónul (GSH) și superoxid-reductazele (SOR). SOD și catalaza asigură apărare antioxidantă majoră împotriva SRO. Superoxid reductaza este o oxidoreductază prezentă numai în microorganismele anaerobe și facultative [27].

Superoxid dismutazele sunt enzime care necesită

cofactori de ioni metalici care catalizează dismutarea radicalului de superoxid în peroxid de hidrogen și oxigen. Trei izoforme de SOD există la om, enzima care conține cupru citozolic și zinc, enzima mitocondrială care necesită mangan și SOD-extracelulară [32]. SOD1 este principala superoxid dismutază intracelulară [23], are o lungime de 9,309 bp, gena sa este localizată pe cromozomul 21q22.11 și este formată din 5 exoni întreruși de 4 introni. Polimorfismul genetic poate modifica activitatea acestor enzime, promovând dezechilibrul în sarcina oxidativă celulară. Polimorfismul genetic A252G (rs2070424) al genei este localizat în intronul 3, și multiple studii au arătat asocierea dintre acest polimorfism și multe afecțiuni multifactoriale, dintre care și colita ulcerativă [12].

SOD2 este o enzimă tetramerică cu conținut exprimat de mangan în mitocondrii și catalizează dismutarea radicalului de superoxid la peroxid de hidrogen și oxigen. Enzima glutatation peroxidaza 1 catalizează conversia ulterioară a peroxidului de hidrogen în apă și oxigen [37]. Polimorfismul genetic al SOD2 a fost denumit ca un mecanism potențial de interfață în răspunsul toxico-farmacologic al celulelor expuse la metotrexat, indicând faptul că aceste gene ar putea avea de asemenea un rol important în managementul terapeutic [6].

Țesuturile intestinale la pacienții cu BII au niveluri crescute ale tuturor celor trei izoforme de SOD, în special în epiteliu [21]. O altă perspectivă asupra mecanismelor stresului oxidativ în bolile inflamatorii intestinale a fost oferită de Kruidenier și colaboratorii [21], pe baza studiului genetic al lui Zelko et al., care exprimă modul în care cele trei izoforme ale SOD sunt exprimate diferit la pacienții cu boli inflamatorii intestinale. În acest fel, se pare că, deși cele trei izoforme umane ale SOD formează apărarea endogenă primară împotriva stresului oxidativ, nivelurile de expresie și localizarea celulară în mucoasa intestinală în bolile inflamatorii intestinale este controversată. Cu/Zn SOD și Mn-SOD au fost prezente în neutrofile și macrofage, iar EC-SOD a fost localizată în vase mici, celulele stromale și neutrofilele, fără a fi afectate de inflamație. Prin aceste schimbări, colita ulcerativă se dovedește a fi o boală complexă care afectează și este afectată de către cascada antioxidantă. Mai mult, faptul că expresia genică poate fi modificată prin efectele bolilor inflamatorii intestinale, ar putea da indicii valoroase privind componența genică a sistemului antioxidant în sine.

Un rol crucial în distrugerea speciilor reactive de oxigen îl are catalaza, care este o enzimă antioxidantă responsabilă de conversia peroxidului de hidrogen în oxigen și apă, și se găsește în principal în peroxizomi [20]. Catalaza este o enzimă tetramerică, exprimată în

toate țesuturile, dar apare în principal în ficat, rinichi și eritrocite. Gena catalazei umane cuprinde aproximativ 34kb, este situată pe cromozomul 11 (11p13) și cuprinde 13 exoni bogați cu GC [23]. Un polimorfism comun în regiunea promotorului CAT rezultă din substituția perechilor de baze C la T-262 la locul de start al transcrierii (re1001179). Această variație influențează legarea factorilor de transcripție, modificând astfel expresia valorii bazale. Deoarece catalaza are un rol major în controlul concentrației peroxidului de hidrogen, polimorfismul promotor din gena CAT oferă un SNP util în studiile de asociere cu stresul oxidativ și colita ulcerativă [13]. Variația genetică a C-262T în gena catalazei este un polimorfism funcțional. Există dovezi că alela T este asociată cu un nivel de expresie inferior al genei [20]. Luate împreună, se presupune că această alelă poate crește riscul de colită ulcerativă. Un polimorfism comun în regiunea promotor al catalazei CAT C-262T modifică expresia, precum și nivelurile de catalază sanguină și conduce la o serie de boli umane inclusiv și colita ulcerativă. Mai multe studii au investigat asocierea dintre polimorfismul catalazei C-262T și trăsăturile multifactoriale [28]. Oamenii de știință susțin că funcția catalazei nu este de a detoxifia peroxidul de hidrogen ci de a proteja celulele de apoptoză [25]. Cu toate acestea, analiza rolurilor antiapoptotice și antioxidante ale catalazei în diferite boli gastrointestinale ar putea contribui la dezvoltarea unor strategii mai eficiente de tratament pentru bolile gastrointestinale inflamatorii.

Glutation peroxidaza (GPX) este o tripeptidă care convertește glutatationul (GSH), și constă din glutamat, cisteină și glicină. Glutation peroxidaza servește un rol important în protejarea celulelor de efectele nocive ale descompunerii peroxidului. Izoenzimele de GPX se găsesc în compartimentele citoplasmice, mitocondriale și extracelulare [30]. La om se cunosc 8 izotipuri de GPX, dintre care majoritatea conțin reziduuri de selenocisteină la locul lor activ [10]. Un factor important în etiologia colitei ulcerative îl are glutatation peroxidaza tip2, care este o formă gastrointestinală specifică a GPX. GPX2 are expresie specifică epiteliului și a fost descoperită în tractul gastrointestinal, unde protejează intestinul împotriva absorbției hidroperoxidizilor [34]. O investigație în vitro cu țesut de la pacienți cu cancer colorectal și cu colită ulcerativă a identificat faptul că GPX2 este localizat strategic în reticulul endoplasmatic, unde poate interfera cu activitatea COX-2 prin îndepărtarea locală a hidroperoxidizilor și astfel reglează nivelul prostaglandinei E2 PGE2, considerat a fi un mediator cheie al răspunsurilor inflamatorii acute [5].

Activarea GPX2 poate împiedica răspunsurile ne-

dorite la stimulii inflamatori și în consecință la inițierea carcinogenezei determinată de inflamație.

Glutation-S transferazele umane (GST) sunt enzimele de detoxifiere, bine cunoscute în stresul oxidativ. Situate în citosol, enzimele GST au roluri importante în detoxifierea compușilor electrofili, inclusiv speciile reactive ale oxigenului și catalizează conjugarea substraturilor electrofile cu glutationul, facilitând astfel detoxifierea, metabolizarea și excreția ulterioară a acestuia [16]. Au fost identificate mai multe clase de GST-uri, dar cele mai importante sunt GSTT1, M1 și P1. Genotipul GSTT1 poate duce la scăderea activității enzimelor GST, ceea ce sporește în continuare riscul stresului oxidativ în colita ulcerativă. Polimorfismele acestor gene reduc sau elimină activitatea enzimei GST. Astfel, tranferul A la G în exonul 5 al genei GSTP1 (Ile105Val) semnifică din punct de vedere funcțional înlocuirea izoleucinei cu valina și diminuează substanțial activitatea enzimatică a GSTP1. Aceste polimorfisme ale genelor GST sunt legate de inflamații și procese imune relatate într-o serie de rapoarte [11]. Rolul genotipurilor GSTM1, GSTT1, GSTP1 în ceea ce privește susceptibilitatea colitei ulcerative au fost discutate foarte mult, dar nu au fost formulate până la moment concluzii consecutive. Efectul lor asupra fenotipurilor clinice rămâne de asemenea de stabilit.

Un alt metabolit comun este glutationul, care a fost utilizat ca indicator alternativ al inflamației și a SO. Nivelurile sale intracelulare suferă modificări datorită acțiunii sale în bazinul extracelular și în detoxifierea și protecția celulelor de substanțele chimice și dereglările induse de oxidanți [35]. În cazul BII rata de consum a GSH poate crește dramatic [2].

Glutation reductaza (GR) reduce disulfura de glutation la GSH. Această enzimă homodimerică este o oxidoreductază de disulfură de flavoproteină. Fiecare subunitate conține patru domenii: domenii de legare FAD și NADPH, un domeniu central și un domeniu de interfață. Situsul activ este format din domenii de interfață dimerizate și numai dimerul are activitate catalitică [7]. SRO provoacă peroxidarea lipidică a țesutului intestinal, necroza/apoptoza și ulcerul epitelial. Aceste specii sunt de asemenea responsabile pentru întreruperea joncțiunilor celulare, precum și pentru infiltrarea cu leucocite și neutrofile care produc speciile reactive de oxigen, de azot și citokinele, care duc la procesul inflamator. Oxidul de azot acționează asupra anionilor de clor și stimulează eliberarea lor în mediul intercelular cu o pierdere de apă, care duce la diaree osmotică, și de asemenea difuzează în stratul muscular unde poate provoca megacolonul toxic, o complicație obișnuită în cazul colitei ulcerative.

Asocierea SRO cu BII este evidentă, prin creș-

terea SRO și scăderea nivelurilor antioxidante, care contribuie la mecanismele patogene majore în BII [18]. Dereglarea sistemului antioxidant poate fi rezultatul unor variante genetice în genele care codifică enzimele antioxidante și poate reprezenta factori de sensibilitate pentru colita ulcerativă.

Factorii genetici sunt recunoscuți ca factori importanți în patogenia bolilor inflamatorii intestinale. Prin urmare, identificarea factorilor genetici asociați cu bolile inflamatorii intestinale vor ajuta la dezvoltarea unor noi obiective terapeutice [36].

MCCord a descris tractul gastrointestinal ca o “bombă temporală cu radicali liberi” [24] și “în BII, siguranța pare să fie aprinsă” [9].

Bibliografie

1. A. Bhattacharyya, R. Chattopadhyay, S. Mitra, S.E. Crowe. Oxidative stress: an essential factor in the pathogenesis of gastrointestinal mucosal diseases. *Physiol. Rev.*, 94 (2) (2014), pp. 329–354 <http://dx.doi.org/10.1152/physrev.00040.2012>.
2. A.G. Hall. Review: the role of glutathione in the regulation of apoptosis. *Eur. J. Clin. Investig.*, 29 (3) (1999), pp. 238–245.
3. A.Keshavarzian, A. Banan, A. Farhadi, S. Komanduri, E. Mutlu, Y. Zhang, J.Z. Fields. Increases in free radicals and cytoskeletal protein oxidation and nitration in the colon of patients with inflammatory bowel disease. *Gut*, 52 (2003), pp. 720–728 <http://dx.doi.org/10.1136/gut.52.5.720>.
4. Ananthkrishnan A.N.. Epidemiology and risk factors for IBD. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 12 (2015), pp. 205–217.
5. Banning, S. Florian, S. Deubel, S. Thalmann, K. Muller-Schmehl, G. Jacobasch, R. Brigelius-Flohe. GPx2 counteracts PGE2 production by dampening COX-2 and mPGES-1 expression in human colon cancer cells. *Antioxid. Redox Signal*, 10 (9) (2008), pp. 1491–1500 <http://dx.doi.org/10.1089/ars.2008.2047>
6. Barbisan F, Motta JdR, Trott A, Azzolin V, Dornelles EB, Marcon M, et al. Methotrexate-Related Response on Human Peripheral Blood Mononuclear Cells May Be Modulated by the Ala16Val-SOD2 Gene Polymorphism. *PLoS ONE*. 2014;9(10):e107299. pmid:25330300.
7. Bashir A, Perham RN, Scrutton NS, Berry A. Altering kinetic mechanism and enzyme stability by mutagenesis of the dimer interface of glutathione reductase. *Biochem J* 312: 527–533, 1995.
8. Bhardwaj P. Oxidative stress and antioxidants in gastrointestinal diseases. *Trop. Gastroenterol.*, 29 (3) (2010), pp. 129–135.
9. Bulger EM, Helton WS. Nutrient antioxidants in gastrointestinal diseases. *Gastroenterol Clin North Am* 27: 403–419, 1998.
10. Dayer R, Fischer BB, Eggen RI, Lemaire SD. The peroxiredoxin and glutathione peroxidase families in *Chlamydomonas reinhardtii*. *Genetics* 179: 41–57, 2008.
11. Ding B., Sun W., Han S., Cai Y., Ren M. Polymor-

- phisms of glutathione S-transferase M1 (GSTM1) and T1 (GSTT1) and endometriosis risk: a meta-analysis. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2014;183:114–120.
12. Ebrahimpour S, Saadat I. Association of CAT C-262T and SOD1 A251G single nucleotide polymorphisms susceptible to gastric cancer. *Mol Biol Res Commun.* 2015;4:223–9.
 13. Forsberg L, Lyrenas L, de Faire U, Morgenstern R. A common functional C-T substitution polymorphism in the promoter region of the human catalase gene influences transcription factor binding, reporter gene transcription and is correlated to blood catalase levels. *Free Radic. Biol. Med.* 2001; 30: 500–5.
 14. G. Tahan, E. Aytac, H. Aytekin, F. Gunduz, G. Dogusoy, S. Aydin, V. Tahan, H. Uzun. Vitamin E has a dual effect of anti-inflammatory and antioxidant activities in acetic acid-induced ulcerative colitis in rats *Can. J. Surg. (J. Can. Chir.)*, 54 (5) (2011), pp. 333–338 <http://dx.doi.org/10.1503/cjs.013610>.
 15. Halliwell B. Antioxidants and human disease: A general introduction. *Nut Rev.* 1997;55:S44–52.
 16. Hayes J.D., Flanagan J.U., Jowsey I.R. Glutathione transferases. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2005;45:51–88.
 17. Head KA, Jurenka JS. Inflammatory bowel disease Part 1: ulcerative colitis pathophysiology and conventional and alternative treatment options. *Altern Med Rev.* 2003;8:247–83.
 18. Iborra M, Moret I, Rausell F, Bastida G, Aguas M, Cerrillo E, Nos P, Beltran B. Role of oxidative stress and antioxidant enzymes in Crohn's disease. *Biochem Soc Trans* 39: 1102–1106, 2011.
 19. K. Lewis, J. Caldwell, V. Phan, D. Prescott, A. Nazil, A. Wang, J.D. Soderholm, M.H. Perdue, P.M. Sherman, D.M. McKay. Decreased epithelial barrier function evoked by exposure to metabolic stress and nonpathogenic *E. coli* is enhanced by TNF-alpha. *Am.J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* (2008), pp. G669–G678 .
 20. Khodayari S, Salehi Z, Fakhrieh Asl S. et al. Catalase gene C-262T polymorphism: importance in ulcerative colitis. *Gastroenterol Hepatol.* 2013;28:819–22.
 21. Kruidenier L, Kuiper I, Lamers CB, Verspaget HW. Intestinal oxidative damage in inflammatory bowel disease: Semi-quantification, localization, and association with mucosal antioxidants. *J Pathol* 2003;201:28-36.
 22. Kruidenier L, Kuiper I, van DW, Marklund SL, van Hogezaand RA, Lamers CB, Verspaget HW. Differential mucosal expression of three superoxide dismutase isoforms in inflammatory bowel disease. *J Pathol* 201; 7–16, 2003.
 23. Mak JC, Leung HC, Ho SP et al. Polymorphisms in manganese superoxide dismutase and catalase genes: functional study in Hong Kong Chinese asthma patients. *Clin. Exp. Allergy* 2006; 36: 440–7.
 24. McCord JM. Radical explanations for old observations. *Gastroenterology* 92: 2026–2028, 1987.
 25. Nenoï M, Ichimura S, Mita K, Yukawa O, Cartwright IL. Regulation of the catalase gene promoter by Sp1, CCAAT-recognizing factors, and a WT1/Egr-related factor in hydrogen peroxide-resistant HP100 cells. *Cancer Res* 61: 5885–5894, 2001.
 26. Okou DT, Kugathasan S. Role of genetics in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20:1878–84.
 27. Pinto AF, Rodrigues JV, Teixeira M. Reductive elimination of superoxide: structure and mechanism of superoxide reductases. *Biochim Biophys Acta* 1804: 285–297, 2010.
 28. Saadat M, Saadat S. Genetic polymorphism of CAT C-262 T and susceptibility to breast cancer, a case-control study and meta-analysis of the literatures. *Pathol Oncol Res.* 2015;21:433–7.
 29. Sies H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. *Redox Biol. C.* 2015;4:180–183.
 30. Toppo S, Vanin S, Bosello V, Tosatto SC. Evolutionary and structural insights into the multifaceted glutathione peroxidase (Gpx) superfamily. *Antioxid Redox Signal* 10: 1501–1514, 2008.
 31. Valko M., Leibfritz D., Moncol J., Cronin M.T., Mazur M., Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2007;39:44–84.
 32. Van CW, Inze D, Van MM. The regulation and function of tobacco superoxide dismutases. *Free Radic Biol Med* 23: 515–520, 1997.
 33. Vendramini-Costa DB, Carvalho JE. Molecular link mechanisms between inflammation and cancer. *Current pharmaceutical design.* 2012;18(26):3831–52. Epub 2012/05/29. pmid:22632748
 34. Winkler K, Muller C, Schmehl K, Florian S, Brigelius-Flohe R. Gastrointestinal glutathione peroxidase prevents transport of lipid hydroperoxides in CaCo-2 cells. *Gastroenterology* 119: 420–430, 2000.
 35. Witaicenis, A.C. Luchini, C. a Hiruma-Lima, S.L. Felisbino, N. Garrido-Mesa, P. Utrilla, J. Gálvez, L.C. Di Stasi. Suppression of TNBS-induced colitis in rats by 4-methylscutellin, a natural coumarin: comparison with prednisolone and sulphasalazine. *Chemico-biol. Interact.*, 195 (1) (2012), pp. 76–85 <http://dx.doi.org/10.1016/j.cbi.2011.11.004>.
 36. Yadav V, Varum F, Bravo R, Furrer E, Bojic D, Basit AW. Inflammatory bowel disease: exploring gut pathophysiology for novel therapeutic targets. *Transl Res* 2016;176: 38-68.
 37. Zelko IN, Mariani TJ, Folz RJ. Superoxide dismutase multigene family: a comparison of the CuZn-SOD (SOD1), Mn-SOD (SOD2), and EC-SOD (SOD3) gene structures, evolution, and expression. *Free Radic Biol Med.* 2002;33(3):337–49. Epub 2002/07/20. pmid:12126755.

HEPATITA VIRALĂ DELTA: IMUNOPATOGENIE ȘI EVOLUȚIE CLINICĂ

Diana Gudima¹ – rezident medicină internă, anul III,

Adela Țurcanu¹ – dr. șt. med., conf. univ.,

Natalia Taran² – dr. șt. med., cercet. șt.,

Ludmila Tofan¹ – dr. șt. med., conf. univ.,

Elina Berliba¹ – dr. șt. med., conf. univ.,

Eugen Tcaciuc¹ – dr. șt. med., conf. univ.,

Angela Peltec¹ – dr. șt. med., conf. univ.,

¹Departamentul Medicină Internă, Disciplina gastroenterologie,

²Laboratorul de gastroenterologie,

IP USMF „Nicolae Testemițanu”

tel.: 079615610, dianagudima3@gmail.com

Rezumat

Hepatita virală delta este considerată cea mai severă dintre hepatitele virale umane. Virusul hepatitei delta (VHD) este un virus ARN defectiv care nu se poate transmite și replica complet în lipsa AgHBs, proteina de suprafață a virusului hepatitei B (HBV). HDV a fost clasificat inițial în 3 genotipuri, însă analizele filogenetice recente sugerează existența a cel puțin 8 genotipuri majore, repartizate în diferite zone geografice și cu o evoluție clinică specifică. Mai multe studii au arătat că infecția cronică cu HDV evoluează mai sever decât infecția cronică cu HBV, cu progresia rapidă a fibrozei, risc crescut de carcinom hepatocelular și decompensare timpurie în cadrul cirozei deja instalate. Rolul principal în patogenizarea hepatitei delta îl joacă mecanismele imunologice umorale și celulare care și sunt responsabile de persistența virusului, indiferent de terapiile antivirale aplicate. Până în prezent, interferonul alfa pare să fie singura opțiune de tratament cu eficacitate antivirală împotriva HDV. Însă multiplele efecte secundare cât și rata crescută de recidivare după tratament ($\geq 50\%$) au servit drept motiv de studiu pentru noi opțiuni de tratament. Scopul acestui studiu a fost de a analiza aspectele moleculare și genetice a ciclului de replicare VHD, incluzând imunopatogeneza infecției în corelație cu evoluția clinică.

Cuvinte-cheie: hepatita cronică virală delta, imunitate umorală, patogenizarea HDV, interferon alfa

Summary. Hepatitis Delta: immunopathogenesis and clinical challenges

The Delta viral hepatitis is considered to be the most severe form of viral hepatitis in humans. Hepatitis D occurs only in individuals positive for the HBV surface antigen (HBsAg) as HDV is a defective RNA viroid that requires HBsAg for transmission. VHD was originally classified in 3 genomes, but recent phylogenetic assays suggest that there are at least 8 major genomes distributed across different geographic areas and with a specific clinical development. Patients infected with HDV develop progressive cirrhosis, early hepatic decompensation and have shorter survival rates. In the pathogenesis of delta hepatitis special role is played by cellular and humoral immunological mechanisms, responsible for the persistence of this virus, regardless of the antiviral therapy. So far, interferon alpha seems to be the only treatment option with antiviral efficacy against HDV. However, the multiple side effects as well as the increased rate of recurrence after treatment ($\geq 50\%$) served as a reason for new treatment options. This review covers molecular and genetic aspects of VHD replication cycle, including pathogenesis of infection and clinical changes in humans.

Key words: chronic delta hepatitis, hepatitis D virus pathogenicity; interferon alpha, humoral immunity

Резюме. Вирусный гепатит Дельта: иммунопатогенез и клинический курс

Вирусный гепатит дельта считается наиболее тяжелой формой вирусного гепатита у человека. Репликация дефектного РНК вируса гепатита дельта (ВГД), не может осуществляться в отсутствие ХБсАг (поверхностный антиген вируса гепатита В). Первоначально, различали три генотипа ВГД, но недавний филогенетический анализ указывает на существование по крайней мере, восемь основных генотипов. Распределение по разным географическим зонам этих генотипов не равномерно. Хроническая инфекция вызванная ВГД развивается более агрессивно, чем хроническая инфекция с ВГБ, с быстрым прогрессированием фиброза, повышенным риском гепатоцеллюлярной карциномы и декомпенсацией цирроза печени. Основную роль в патогенезе гепатита дельта играют гуморальный и клеточный иммунологические механизмы, которые обеспечивают персистенцию вируса, независимо от применения противовирусной терапии. На сегодняшний день, интерферон альфа, является, единственным эффективным вариантом лечения ВГД. но большое количество побочных эффектов и высокий уровень рецидивов после лечения ($\geq 50\%$), привели к необходимости разработки новых методов лечения. Это исследование анализирует молекулярные и генетические аспекты репликации ВГД, включая патогенез и клиническую характеристику этой инфекции.

Ключевые слова: хронический гепатит дельта, патогенез, интерферон альфа, гуморальный иммунитет

Introducere. Estimările Organizației Mondiale a Sănătății, denotă cca 2 miliarde de indivizi cu infecția VHB, dintre care 240 mln sunt purtători cronici de AgHBs și cca 5% (15-20 mln persoane) coinfectați cu virusul delta. Studiile longitudinale pe pacienții cu VHB netratați indică faptul că la 5 ani după diagnostic, incidența dezvoltării cirozei hepatice variază de la 8% la 20%, incidența decompensării hepatice ajunge la aproximativ 20% iar incidența anuală a hepatocarcinomului cauzat de VHB variază de la 2-5%. Anual se înregistrează 2700 purtători ai AgHBs iar morbiditatea prin hepatite cronice virale fiind în continuă creștere. Mai multe studii au arătat că infecția VHD cronică conduce la o afectare hepatică mai severă decât monoinfecția cronică VHB, cu o progresie accelerată către fibroză, o decompensare precoce a cirozei și un risc mai mare de carcinom hepatocelular iar tratamentul cu interferon pegilat induce un răspuns virologic susținut în aproximativ un sfert din cazuri [17,23].

Aria de răspândire cuprinde întreg globul, dar cu mari diferențe regionale. Astfel, în țările în care infecția cu VHD este rară (SUA, Europa de Nord și de Vest), morbiditatea este redusă (0,5%), fiind de regulă, înregistrată la utilizatorii de droguri, care se droghează pe cale parenterală (profilul I epidemiologic – infecția sporadică). Profilul II epidemiologic – infecția endemică cu virusul D este răspândită în tot Bazinul Mediteranean și al Mării Negre, Africa de Nord, Europa de Sud-Est, Orientul Mijlociu, America de Sud și în unele regiuni din America de Nord. Endemicitatea în aceste zone este de 8-20% (chiar 50% în Italia de Sud) dintre bolnavii cu hepatită virală B (acută sau cronică) [17]. În Republica Moldova indicele morbidității prin hepatita virală B (HVB) acută s-a redus de la 15,88 la 100 mii populație în anul 2001 până la 0,65 în anul 2016, respectiv, prin hepatita virală D (HVD) acută – de la 1,47 până la 0,07. Indicii menționați depășesc indicii țărilor europene [17,20]. În urma studiilor efectuate în Republica Moldova se observă o prevalență înaltă în zonele de sud și centru a republicii. *Țurcanu A și colab. (2015)* raportează că din 53 pacienți evaluați, cca 71% proveneau din zona menționată, fapt ce rămâne deocamdată inexplicabil. Conform indicatorilor demografici vârsta medie constituie $41,6 \pm 4,6$ ani, preponderent femeii – 54%. Majoritatea pacienților fiind din zona rurală – 66,6% [1].

Virusul hepatitei delta (VHD) are aproximativ 36 nm și conține ARN și antigenul delta. ARN-ul VHD este simplu-spiralat, cu multe baze azotate complementare, conținând aproape 1700 nucleotide. Are la exterior o proteina anvelopara derivată din antigenele pre-S și S ale virusului hepatitic B [2]. ARN-ul VHD are 6 cadre deschise de citire (open reading frames,

ORF), 3 pe spira sens și 3 pe spira anti sens. Un cadru de citire codifică antigenul hepatitei delta (AgHD), în timp ce celelalte cadre de citire nu se transcriu activ. Există două AgHD: AgHD scurt (24 kD), ce are 155 aminoacizi și AgHD lung (27 kD), care are 214 aminoacizi. O singură modificare conformațională a nucleotidelor (A-G) în secvența AgHD scurt duce la sinteza AgHD lung. AgHD scurt accelerează sinteza genomului, iar AgHD lung, inhibitor al sintezei ARN/VHD, este necesar pentru morfogeneza virionului [2,3]. Analiza filogenetică a dus la descoperirea a cel puțin a 8 genotipuri VHD. Genotipul 1 este cel mai des întâlnit genotip și este prezent în toată lumea, în special în Europa, Orientul Mijlociu, America de Nord și Africa de Nord. Genotipul 2 se întâlnește în Asia de Est, iar genotipul 3 se regăsește exclusiv în partea de nord a Americii de Sud. Genotipul 1 se asociază atât cu boala cu evoluție blândă, cât și cu cea cu evoluție severă, în timp ce genotipul 2 determină o boală mai blândă pe termen lung. Mai multe studii au arătat că infecția cronică cu VHD evoluează mai sever decât infecția cronică cu VHB, cu progresia rapidă a fibrozei, risc crescut de carcinom hepatocelular și decompensare timpurie în cadrul cirozei deja instalate. Rolul principal în patogeneza hepatitei delta îl joacă mecanismele imunologice umorale și celulare care și sunt responsabile de persistența virusului, indiferent de terapiile antivirale aplicate. Până în prezent, interferonul alfa pare să fie singura opțiune de tratament cu eficacitate antivirală împotriva HDV. Însă multiplele efecte secundare cât și rata crescută de recidivare după tratament ($\geq 50\%$) au servit drept motiv de studiu pentru noi opțiuni de tratament.

Imunopatogeneza. Cunoștințele cu privire la patogenia infecției cu VHD sunt limitate. În hepatita delta observațiile clinice au arătat prezența unui proces mediat imun și a unor modificări care sugerează citopatogenitatea virusului [9,19]. *In vivo* replicarea VHD are loc în hepatocite, respectiv toate modificările patologice sunt exclusiv în ficat. Histologic infecția VHD se caracterizează prin necroza hepatocitelor și prezența unui infiltrat inflamator care corelează cu faza replicării virale, ceea ce denotă un mecanism mediat imun de distrugere celulară. Deși unele experimente *in vitro* au sugerat un efect citopatic direct al VHD [3,4], acest lucru este puțin probabil ca o consecință a expresiei AgHD, deoarece expresia sa la șoareci transgenici nu este asociată cu nici un semn de afectare a ficatului [4]. Un studiu internațional care a inclus 80 de pacienți cu hepatită cronică D la diferite stadii de fibroză nu a evidențiat nici o corelație între nivelele de replicare ale VHD și orice trăsătură histologică [24], deși o corelație slabă a fost între activitatea histologică și nivelurile serice ale HBsAg. Astfel,

nu este clar dacă moartea celulară observată *in vitro* se datorează nivelurilor foarte ridicate ale ARN-ului HDV în celulele infectate [7]. Pe de altă parte, datorită suprimării frecvente a replicării VHB, cu excepția pacienților la care ambii agenți virali se replică intensiv, leziunile hepatice sunt mai degrabă induse de VHD decât de VHB [18].

Răspunsul imun adaptiv specific la VHD a fost raportat în mai multe studii. Un răspuns specific al celulelor T la AgHD din sângele periferic este corelat cu scăderea activității patologiei hepatice induse de VHD [3]. Un alt studiu, ce evaluează profilul citokinelor, a arătat că interleuchinele – 2 (IL-2), interferona gama (IFN- γ), IFN proteina inductibilă – 10 și IL – 10 au fost detectabile la 53%; 35%; 65%, 6% respectiv a pacienților cu hepatita cronică delta și acest răspuns specific VHD-ului a IFN- γ mai frecvent este observat în cazul nivelului scăzut al ARN-ului VHD [2,3]. Într-un alt studiu comparativ pe un lot de 77 pacienți cu infecție virală hepatică de diferite etiologii, la pacienții cu VHD a fost găsită cea mai mare incidență a limfocitelor T citotoxice CD4+ ($p = 0,04$) față de pacienții cu VHB și VHC [2]. Destul de interesant este faptul că la pacienții care au avut eradicarea VHD-ului a fost detectate peptidele celulelor T CD8+ specifice VHD-ului care au fost găsite și la șoarecii vaccinați cu ADN VHD ce la fel a provocat expresia acestor peptide, fapt ce sugerează că un răspuns adecvat a limfocitelor T poate duce la un clearance viral [3].

Unul din puținele studii privind imunologia infecției VHD efectuat în țara noastră, sugerează că într-adevăr hepatita D este o boală mediată imun și că atât răspunsul imun specific adaptiv la VHD, cât și la VHB, joacă un rol cheie în controlul infecției și în patogeneza bolii hepatice [1]. În acest studiu la jumătate dintre pacienți (indiferent de prezența tratamentului) a fost identificată, o creștere dominantă a CD3 și CD4, ce ar sugera ideea că răspunsul imun de tip hiperstimulator nu este influențat de acțiunea terapiei antivirale [1]. Posibil, acțiunea antivirală a medicamentelor utilizate pentru tratarea pacienților cu hepatita virală cronică delta mai mult contribuie la reducerea activității infecției cu virusul B (exprimată prin absența ADN VHB). Imunitatea umorală la pacienții cu hepatită cronică delta a arătat o creștere predominantă a IgG și IgE, sugerând ideea că VHD ar stimula sinteza acestor imunoglobuline. Nu au fost identificate diferențe semnificative între nivelul IgM, IgG și IgE și liniei limfocitelor T la pacienții *naivi* și tratați cu medicamente antivirale [1].

În ciuda acestor constatări cantitatea și calitatea răspunsurilor imune adaptiv VHD specifice pare să fie insuficientă pentru a stopa activitatea virusului D.

Acest lucru a determinat unii autori să sugereze că răspunsurile imune înăscute poate juca un rol mai important decât ipotezele enunțate mai sus [2,3].

Evoluția clinică. Hepatita virală tip D este considerată cea mai gravă formă a tuturor infecțiilor cu virus hepatic. În funcție de modul de infectare, se pot distinge două cursuri diferite ale bolii. În mai mult de 90% din cazuri, coinfecția acută VHB/VHD evoluează spre vindecare, dar poate avea și o evoluție severă, cu risc de hepatită fulminantă. Vindecarea spontană a infecției la purtătorii cronici de AgHBs suprainfectați VHD se observă în puține cazuri [21]. În experimentele efectuate la cimpanzei, s-a observat că leziunile histopatologice din infecția simultană cu cele două virusuri sunt mai severe decât mono-infecția cu VHB. Au fost descrise mai multe epidemii de hepatita acută delta cu evoluție severă în regiuni diferite din întreaga lume, dar în ultimele două decenii, datorită introducerii programelor de vaccinare, hepatita acută delta apare tot mai rar în țările vestice [9].

Mai multe studii au arătat ca infecția cronică cu VHD este mai severă decât infecția cu VHB, având evoluție rapidă spre fibroză, risc crescut de carcinom hepatic și decompensare timpurie în ciroză. În sud-estul Turciei, VHD este responsabil pentru aproape toate cazurile de ciroză hepatică și carcinoma hepatocelulară, iar în Taiwan într-un studiu observațional s-a raportat o rată de supraviețuire la 15 ani de aproape 50% post infecție VHD genotipul 1. În Spania, infecția cu VHD a fost asociată cu un risc crescut de apariție a cirozei hepatice la pacienții coinfectați cu HIV; risc de 66% – în cazul coinfecției HIV/VHB/VHC/VHD și numai 6% – în cazul coinfecției VHB/VHC/HIV [9,11].

În evoluția bolii evidențiem 3 faze: *primară* – replicarea activă a VHD cu supresia virusului B; *secundară* – scăderea activității VHD cu reactivarea VHB; *terțiară* – dezvoltarea cirozei hepatice și a carcinomului hepatocelular (CHC), consecința replicării concomitente a ambelor virusuri. Conform datelor unui studiu realizat pe un lot de 53 de pacienți din Republica Moldova, s-a constatat că în funcție de faza hepatitei cronice delta, faza precoce de evoluție predomină în aproximativ 63,3 % în comparație cu a doua fază care constituie 23,3% [1].

În managementul pacienților cu maladii hepatice este foarte important să se determine riscul individual de progresie a bolii. Acest lucru este dificil, în special pentru hepatita delta, dat fiind faptul că și eficacitatea tratamentului antiviral este insuficientă. Scorul BEA, a fost primul scor clinic implementat în practica medicală pentru a prognoza evoluția nefavorabilă în hepatita delta. Scorul BEA este util pentru gestionarea hepatitei delta, pentru a decide care pacienți necesită

mai urgent tratament antiviral sau au nevoie de o monitorizare mai minuțioasă. Tratamentul ar trebui să fie în mod preferențial administrat pacienților cu risc mai mare de progresare a bolii și de complicații legate de ficat. Identificarea factorilor de risc care prezic dezvoltarea evenimentelor clinice nefavorabile se consideră foarte utilă în monitorizarea pe termen lung a pacienților cu hepatită cronică delta, în special pentru selectarea celor ce au nevoie de tratament antiviral mai urgent [25,26].

Scorul BEA (baseline-event-anticipation) este un scor clinic predictiv, care prezice dezvoltarea complicațiilor legate de afecțiunea ficatului – decompensare, carcinom hepato celular, transplant de ficat și/sau deces. Aceasta se face pe bază de anticipare a evenimentelor și include variabile asociate cu dezvoltarea complicațiilor clinice legate de patologia ficatului. Astfel, drept indici pentru calcularea scorului BEA au fost stabilite vârsta, sexul, rasa, INR-ul (International Normalized Ratio), bilirubina și trombocitele. Punctele au fost alocate în funcție de pericolul raportat, fiind definite trei grupe de risc: BEA-A – risc minor (0-2 puncte), BEA-B – risc moderat (2-4 puncte) și BEA-C – risc major (>4 puncte) [25,26]. Scorul BEA s-a dovedit a fi ușor de aplicat și are o mare precizie în a distinge pacienții cu risc minor, moderat și major de a dezvolta complicații legate de afecțiunea ficatului. Un studiu autohton a evaluat repartitia pacienților cu HDV privind scorul BEA, arătând că 53% dintre pacienți aveau BEA-A, 35% BEA-B și BEA-C – 12%.

În rezultatul performanței nesatisfăcătoare a scorurilor neinvazive de apreciere a fibrozei a apărut necesitatea de elaborare a altor scoruri cu performanțe mai importante. *Lutterkort și co-autorii* evaluează un scor nou de determinare a fibrozei pentru pacienții cu hepatită virală delta – DFS (Delta Fibrosis Score) care va putea stratifica pacienții cu fibroză severă pentru urgentarea inițierii tratamentelor specifice. Autorii sugerează că sensibilitatea scorului este de 85% cu specificitatea de 73% și valoarea predictivă pozitivă 93%, în cazul punctajului mai mult de 2. Scorul include evaluarea albuminei, gamma-glutamyl-transpeptidazei și colinesteraza. $DFS = 1(dacă\ albumina < 1,19\ LLN) + 1(dacă\ \gamma GT > 0,5\ ULN) + 1(dacă\ CHE < 1,46\ LLN) + 1(dacă\ vîrsta > 42)$. Performanțele scorului coincid cerințelor de sensibilitate, valorii predictive pozitive și nivelul de AUROC semnificativ mai bun decât la alte scoruri existente (*tab. 1*) [29].

Scorul DFS a fost validat pe poluația din Europa centrală infectată cu VHD genotipul 1. Adaptrile regionale a acestui scor sunt binevenite în special pentru zone cu endemicitate înaltă și alte genotipuri VHD. În același timp medicul trebuie să aibă în vedere că markerii incluși în scor ar putea fi influențați

și de alți factori. De exemplu colinesteraza poate fi influențată de statutul nutrițional, dar γ GTP – de abuz de alcool și interacțiunea cu droguri [27,28].

Tabelul 1

Analiza comparativă diferitor scoruri de fibroză cu scorul DFS [compararea AUROC (The Area under the Receiver Operating Characteristic) folosind testul Hanley McNeil] (adaptat Lutterkort GL și colab) [29]

	DFS (Valoarea p) ^d
APRI [30] ^a	< 001
FIB – 4 index [31] ^a	003
NAFLD scor [32] ^b	031
BARD scor [33] ^b	001
ELF scor [34] ^c	002
SHASTA index [35]	< 001
PIIINP ca marker solitar [36]	002

APRI^a – Aspartate aminotransferaze/platelet ratio index; FIB^a – 4 index – Fibrosis 4; NAFLD^b score – Non Alcoholic fatty Liver Disease – dezvoltat pentru boala ficatului gras non alcoolic; BARD^b score – rata ALT/AST, BMI, prezența diabetului; ELF – European Liver fibrosis; SHASTA index – scor ce include acidul hialonic, albumina și AST; PIIINP – Procolagen III N – peptide; EMC – extracelular matrix marker^c; DFS^d – Delta Fibrosis Score – scorul de fibroză pentru hepatita delta.

Actualele terapii antivirale a infecției VHB rămân limitate la interferoni (PegIFN-a) și la terapia cu unul din cei cinci analogi nucleotidici aprobați (NUC). Dacă supresia virală poate fi obținută la majoritatea pacienților cu o rezistență crescută la NUC (entecavir, tenofovir) atunci scăderea nivelului de AgHBs prin PegIFN-a și/sau NUC s-a evidențiat doar la 10% din pacienți pe parcursul a 5 ani de monitorizare [5,6]. Încercările de a îmbunătăți răspunsul terapeutic prin administrarea a două NUC-uri diferite și a PegIFN-a nu a înregistrat o creștere funcțională. Din acest motiv dar și din necesitatea administrării pe o durată mai lungă a NUC-urilor a reapărut un interes de studiere și înțelegere a etapelor de replicare virală precum și interacțiunile specifice dintre celula gazdă și virus în scopul de a define noi obiective și a descoperi noi preparate antivirale. Acestea ar avea drept mecanism inhibarea directă a replicării și transcripției virale. Refacerea răspunsului imun este o abordare complementară. Restaurarea imunității înnăscute împotriva HBV ar putea fi atins cu agonistii TLR (toll-like receptor) sau cu ajutorul citokinelor antivirale specifice. Adăugarea unuia sau a mai multor medicamente noi la terapiile curente ar trebui să ofere perspectiva unui răspuns excelent la tratament și o rată crescută de vindecare. Acest lucru ar trebui să conducă la o rezistență scăzută la antivirale precum și la o scădere semnificativă a complicațiilor hepatice, CHC și a cirozei [5].

Concluzii

Hepatita virală delta rămâne o problemă majoră de sănătate atât în Republica Moldova cât și în general pe glob, cu opțiuni limitate de tratament. Datele publicate pînă în prezent sugerează că VHD este o patologie determinată imun, iar răspunsul imun specific joacă un rol cheie în controlul infecției și în patogenia bolii. În acest context sunt necesare studii mai detaliate care ar analiza mai profund răspunsul imun celular și umoral adaptiv și înăscut la VHD în vederea elaborării noilor opțiuni de tratament al infecției virale tip delta.

Bibliografie

1. A.Turcanu, L.Andriesh, I.Gherman, I.Rotari, D.Barba. „Clinical and immunological aspects of patients with chronic viral delta hepatitis”. International Journal on Immunorehabilitation Vol. 17 No. 2/2015. ISSN 1562-3629.
2. Aslan N, Yurdaydin C, Wiegand J, Greten T, Ciner A, Meyer MF, et al. Cytotoxic CD4 T cells in viral hepatitis. *J Viral Hepat* 2006;13:505–514.
3. Camille Sureau, Francesco Negro. “The hepatitis delta virus: Replication and pathogenesis.” *Journal of Hepatology* 2016 vol. 64 j S102–S116.
4. Christoph Seeger, William S. Mason. “HBV replication, pathobiology and therapy: Unanswered questions”. *Journal of Hepatology* 2016 vol. 64 j S1–S3.
5. Dagmar Kiesslich, Myuki Alfaia Crispim, Carlos Santos, Fernando de Lima Ferreira, Nelson Abraham Fraiji, Shirley Vasconcelos Komninkis and Ricardo Sobhie Diaz. ”Influence of Hepatitis B Virus (HBV) Genotype on the Clinical Course of Disease in Patients Coinfected with HBV and Hepatitis Delta Virus”. *The Journal of Infectious Diseases* 2009; 199:1608–11.
6. David Durantel, Fabien Zoulim “New antiviral targets for innovative treatment concepts for hepatitis B virus and hepatitis delta virus” *Journal of Hepatology* 2016 vol. 64 j S117–S131.
7. Gowans EJ, Baroudy BM, Negro F, Ponzetto A, Purcell RH, Gerin JL. Evidence for replication of hepatitis delta virus RNA in hepatocyte nuclei after in vivo infection. *Virology* 1988;167:274–278.
8. Hsi-Hsun Lin, Susan Shin-Jung Lee, Ming-Lung Yu, Ting-Tsung Chang, Chien-Wei Su, Bor-Shen Hu, Yaw-Sen Chen, Chun-Kai Huang, Chung-Hsu Lai, Jiun-Nong Lin, and Jaw-Ching Wu. “Changing Hepatitis D Virus Epidemiology in a Hepatitis B Virus Endemic Area With a National Vaccination Program”. *HEPATOLOGY*, Vol. 61, No. 6, 2015.
9. Mauss, Berg, Rockstroh, Sarrazin, Wedemeyer “HEPATOLOGY” 8th Edition 2017. <http://www.hepatologytextbook.com/download/hepatology2017.pdf>
10. Huang YH, Tao MH, Hu CP, Syu WJ, Wu JC. Identification of novel HLA A*0201-restricted CD8+ T-cell epitopes on hepatitis delta virus. *J Gen Virol* 2004;85:3089–3098.
11. Jan Grabowski, Heiner Wedemeyer. “Hepatitis Delta: Immunopathogenesis and Clinical Challenges”. *Immunology and Liver Disease Dig Dis* 2010;28:133–138 DOI: 10.1159/000282076
12. Katja Giersch and Maura Dandri. “Hepatitis B and Delta Virus: Advances on Studies about Interactions between the Two Viruses and the Infected Hepatocyte” *Journal of Clinical and Translational Hepatology* 2015 vol. 3, 220–229.
13. Letiția ȚUGUI, Speranța IACOB, Liana GHEORGHE, Carmen PREDĂ, Roxana VADAN, Iulia SIMIONOV, Adriana ANDREI, Larisa FULGER, Mircea DICULESCU, Dumitru MATEI. “Influence of hepatitis delta virus infection on natural history of compensated viral B cirrhosis” *PRACTICA MEDICALĂ – VOL. IX, NR. 3(35), AN 2014.*
14. Liana Gheorghe, Irma Eva Csiki, Speranta Iacob, Cristian Gheorghe, Anca Trifan, Mircea Grigorescu, Adriana Motoc, Andra Suceveanu, Manuela Curescu, Florin Caruntu, Ioan Sporea, Ciprian Brisc, Ion Rogoveanu, Razvan Cerban, Letitia Tugui, Andrea Alexandrescu. “Hepatitis Delta Virus Infection in Romania: Prevalence and Risk Factors.” *J Gastrointest Liver Dis*, December 2015 Vol. 24 No 4: 413-421.
15. Mario Rizzetto Hepatitis D Virus: Introduction and Epidemiology “Cold Spring Harb Perspect Med 2015;5:a021576.
16. Patrizia Farci, M.D. Grazia Anna Niro, M.D. “Clinical Features of Hepatitis D.” *Seminars in Liver Disease* Vol. 32 No. 3/2012.
17. Protocol clinic national. Hepatita cronică și Ciroza hepatică de etiologie virală B și D la adult. Chișinău 2016.
18. Raimondo G, Brunetto MR, Pontisso P, Smedile A, Maina AM, Saitta C, et al. Longitudinal evaluation reveals a complex spectrum of virological profiles in hepatitis B virus/hepatitis C virus-coinfected patients. *Hepatology* 2006;43:100–107.
19. Shiva Ghamari, Seyed Moayed Alavian, Mario Rizzetto, Antonella Olivero, Antonina Smedile, Abulfazl Khedive, Seyed Ehsan Alavian, Mohammad Reza Zolfaghari, Seyed Mohammad Jazayeri. “Prevalence of Hepatitis Delta Virus (HDV) Infection in Chronic Hepatitis B Patients with Unusual Clinical Pictures”. *Hepatitis Monthly*. 2013 August; 13(8): e6731. DOI: 10.5812/hepatmon.6731.
20. Supravegherea de stat a sănătății publice în Republica Moldova. Raport National 2016.
21. Wedemeyer, H. & Manns, M. P. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 7, 31–40 (2010); doi:10.1038/nrgastro.2009.205.
22. Wenhui Li, Stephan Urban. “Entry of hepatitis B and hepatitis D virus into hepatocytes: Basic insights and clinical implications.” *Journal of Hepatology* 2016 vol. 64 j S32–S40.
23. WHO “Guidelines for the prevention, care and treatment of person with chronic hepatitis B infection.” 1-166, 2015.
24. Zachou K, Yurdaydin C, Drebber U, Dalekos GN, Erhardt A, Cakaloglu Y, et al. Quantitative HBsAg and HDV-RNA levels in chronic delta hepatitis. *Liver Int* 2010;30:430–437.
25. Calle B. Serrano, Großhennig A. et al. Development and evaluation of a baseline-event-anticipation score for hepatitis delta, *Journal of Viral Hepatitis*, 2014, 21, e154–e163.

26. Liudmila Tofan-Scutaru, Vlada-Tatiana Dumbrava, Adela Turcanu, Angela Peltec, Elina Berliba, Diana Rotaru-Cojocari, "Studierea scorului BEA și corelării acestuia cu indicii sindroamelor biologice hepatice la pacienții cu hepatită cronică delta". Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale Numărul 2(51) / 2016 / ISSN 1857-0011.
27. Sugihara K., Yamanaka – Okumura H., Teramoto A., et al. Recovery of nutritional metabolism after liver transplantation. *Nutrition*. 2015;31:105 – 110.
28. Whitfield JB., Gamma glutamyl transferase. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2001;38:263 – 355.
29. Lutterkort, G. L., Wranke, A., Yurdaydin, C., Budd, E., Westphal, M., Lichtinghagen, R., Stift, J., Bremer, B., Hardtke, S., Keskin, O., Idilman, R., Koch, A., Manns, M. P., Dienes, H. P., Wedemeyer, H. and Heidrich, B. (2017), Non-invasive fibrosis score for hepatitis delta. *Liver Int*, 37: 196–204. doi:10.1111/liv.13205.
30. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:518–526.
31. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology*. 2006;43:1317–1325.
32. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*. 2007;45:846–854.
33. Harrison SA, Oliver D, Arnold HL, Gogia S, Neuschwander-Tetri BA. Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease. *Gut* 2008;57:1441–1447.
34. Lichtinghagen R, Pietsch D, Bantel H, Manns MP, Brand K, Bahr MJ. The Enhanced Liver Fibrosis (ELF) score: normal values, influence factors and proposed cut-off values. *J Hepatol*. 2013;59:236–242.
35. Kelleher TB, Mehta SH, Bhaskar R, et al. Prediction of hepatic fibrosis in HIV/HCV co-infected patients using serum fibrosis markers: the SHASTA index. *J Hepatol*. 2005;43:78–84.
36. Gabrielli GB, Capra F, Casaril M, et al. Serum laminin and type III procollagen in chronic hepatitis C. Diagnostic value in the assessment of disease activity and fibrosis. *Clin Chim Acta*. 1997;265:21– 31.

ERITEMUL NODOS ȘI ERITEMUL INDURATIV: ASPECTE DE DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Diana Calaraș¹ – dr. șt. med., asist. univ.,
Zinaida Luchian² – medic-ftiziopulmonolog,
Ion Haidarlî² – dr. hab. șt. med., prof. cercet.,
Victor Botnaru¹ – dr. hab. șt. med., prof. univ.,

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

² Institutul de Ftiziopulmonologie „Chiril Draganiuc”

Rezumat

Deși au trăsături similare în aspectele clinice și histologice, en și ei sunt entități diferite cu diverse cauze. Tratamentul, atunci când etiologia nu este identificată, sau în cazurile cu evoluție cronică, poate fi o adevărată provocare pentru clinician. Principiul de bază în conduita pacienților cu aceste patologii include tratamentul etiologic, iar la necesitate administrarea și/sau celui patogenetic.

Cuvinte-cheie: eritemul nodos, eritemul indurativ, diagnostic

Summary. Erythema nodosum and erythema induratum: features of differential diagnosis

Although characterized by similar features in their clinical and histological aspect, en and ei are different entities, triggered by different causative agents. In cases with no identified cause, or in chronic forms, managing these patients can be very challenging. The treatment mainstay is obviating the direct cause, and when this is not possible, patients should benefit the anti-inflammatory treatment.

Key words: erythema nodosum, erythema induratum, diagnosis

Резюме. Узловатая эритема и индуративная эритема: принципы дифференциальной диагностики

Не смотря на то, что характеризуются сходными чертами в клиническом и гистологическом аспектах, узловатая эритема и индуративная эритема, в сущности, представляют собой разные болезни, вызванными различными возбудителями. В случаях, когда этиология не была выявлена или в хронических формах, лечение таких пациентов может представлять определенные клинические трудности.

Ключевые слова: узловатая эритема, индуративная эритема, диагностика

Introducere

Eritemul nodos (EN) și eritemul indurativ (EI) sunt formele comune de paniculită, ambele fiind exponentul clinic al varii procese patologice. Aceste două entități reprezintă în esență reacția țesutului adipos subcutanat la diverși stimuli inflamatori, astfel încât ele pot prezenta similitudini atât în manifestările clinice, cât și în cele histologice.

Eritemul nodos

Eritemul nodos este forma cea mai frecventă de paniculită, ce apare în rezultatul unei reacții de hipersensibilitate de tip întârziat, și se prezintă cu noduli sensibili la palpare, cu hiperemie locală, bilateral, de regulă pe suprafețele pretibiale ale membrilor inferioare.

Deși poate afecta atât bărbații, cât și femeile de orice vârstă, are o predilecție pentru femeile tinere, raportul bărbați femei fiind de 1:4-5, cu un maximum de incidență înregistrat în decada a doua – a patra de viață [1]. Într-un studiu efectuat pe 129 pacienți, vârsta medie constituia 31 ani, cu variații cuprinse între 9 și 70 ani [2].



Fig. 1. Eritem nodos

Ocazional, EN a fost raportat și cu alte localizări decât cele obișnuite, în special pe coapse și pe suprafețele extensorii ale antebrațelor. Mai rar, poate apărea și pe cap, în zona gâtului sau pe trunchi [2]. Ulcerarea sau supurarea leziunilor din EN sunt excepționale [3]. De regulă, nodulii involuează spontan în câteva săptămâni, fără a lăsa cicatrici, însă leziuni noi pot apărea pe o perioadă de circa 6 săptămâni. Uneori, dacă în zona afectată a apărut o hemoragie subcutanată, leziunea din EN se poate rezolva lăsând o hiperpigmentare asemănătoare cu cea din echimoze, fiind numită și *erythema contusiforme*. Deși EN este asociat cu o evoluție acută, există și forme cronice, care pot fi suspectate atunci, când leziunile sunt unilaterale și migratoare sau dacă au o răspândire centrifugă [4]. EN este deseori însoțit de simptome

sistemice ce includ febra, astenia generală, artrita sau artralgiile. Aceste semne clinice pot constitui un prodrom, ce debutează cu 1-3 săptămâni anterior apariției ei leziunilor cutanate [3].

Tabelul 1

Etiologia eritemului nodos

Cauze frecvente	Idiopatic (55%)	
	Infecții	Faringita streptococică (30-50%), <i>Yersinia</i> spp. (în Europa), Coccidioidomicoza, Mycoplasma, Chlamydia, Histoplasmoza, Micobacteria tuberculozei
	Sarcoidoza (10-25%)	Sindromul Löfgren
	Medicamentele (3-10%)	Antibioticele (sulfonamidele, amoxicilina), contraceptivele orale
	Sarcina (2-5%)	Trimestrul II
	Enteropatiile (1-4%)	Enteritele, colita ulceroasă
Cauze rare	Infecțiile	<i>Virale:</i> herpes simplex virus, Epstein-Barr virus, virusurile hepatice B și C, HIV <i>Bacteriene:</i> Campylobacter spp., Rickettsiae, Salmonella spp., psittacoza, Bartonella spp., sifilisul <i>Paraziticele:</i> amoebiaza, giardiaza
	Alte cauze	Limfomul, malignitățile

EN poate apărea secundar unui spectru larg de patologii (tab. 1). Cu toate acestea, în jumătate dintre acești pacienți, cauza rămâne neidentificată [1]. Astfel, într-un studiu spaniol, cauza EN nu a putut fi identificată în 37% cazuri [1], iar într-un studiu turc, etiologia a rămas neelucidată în cazul a 53% pacienți [4]. Dintre cauzele identificabile, infecțiile reprezintă factorul precipitant cel mai frecvent incriminat, dintre acestea, infecția streptococică fiind lider la acest capitol. EN mai poate apărea secundar administrării unor medicamente (ex. contraceptivele orale), sau în sarcoidoză – ce constituie cauza apariției acestor leziuni la fiecare al patrulea pacient cu EN.

Apariția EN în cadrul unor patologii sistemice poate oferi o informație cu valoare predictivă. Acesta are tendința de a precede sau de a însoți exacerbarea bolii inflamatorii intestinale, este corelată cu incidențe mai joase de diseminare a bolii în coccidiomicoză

și anunță o formă de sarcoidoză cu prognostic favorabil, numită și sindrom Löfgren [5-7].

Caracteristicile histologice ale EN cuprind paniculită septală ca regulă fără vasculită. Leziunile recente vor demonstra edem septal cu infiltrat preponderent neutrofilic și limfocitar modest [8]. O vasculită secundară poate fi observată atunci când infiltratul inflamator este neutrofilic dens [9]. Poate fi prezentă o tromboflebită concomitentă, în special în cazurile cu sindrom Behcet [8]. Granuloamele radiale Miescher sunt caracteristice pentru formele precoce de EN, constituite dintr-un grup de macrofage sau de neutrofile. Macrofagele se pot prezenta în manieră epitelioidă sau ca și celule gigante multinucleate, în special în leziunile mai vechi [9].

În majoritatea cazurilor diagnosticul de EN poate fi stabilit în baza anamnesticalui și examenului clinic. Biopsia cutanată va fi rezervată pentru cazurile ce se prezintă atipic. Nu există teste de laborator specifice pentru EN, însă pacienții ar putea prezenta tulburări caracteristice patologiei de bază. De altfel, majoritatea pacienților vor avea valori majorate ale VSH, ale proteinei C reactive și chiar o leucocitoză ușoară.

Investigarea pacientului pentru identificarea condiției ce a precipitat apariția EN va începe de obicei cu testele pentru evidențierea patologiilor din rândul celor mai frecvent incriminate, în special, infecția streptococică, sarcoidoza și tuberculoza. Este necesar și un anamneștic riguros pentru a depista un eventual EN asociat administrării de medicamente, sau infecțiilor din țările cu endemii. Evident, o atenție deosebită se va acorda examenului sistemului respirator, gastrointestinal precum și simptomelor generale, ce ar putea pune în evidență patologia de bază: durerea abdominală, odinofagia, diareea, scaunele cu sânge, pierderea ponderală involuntară, fatigabilitatea marcată, alte leziuni cutanate și durerile articulare.

Testele de laborator și paraclinice uzuale recomandate pentru evaluarea unui pacient cu EN includ: hemoleucograma (screening pentru infecții și malignități), VSH și PCR (valorile majorate sunt semn de patologie sistemică și inflamație extinsă), ASLO, radiografia toracică (pentru a exclude o eventuală infecție pulmonară, tuberculoza, sarcoidoza sau limfomul).

Întotdeauna, atunci când leziunile cutanate se prezintă cu alte localizări decât cele pe membrele inferioare, simptomele persistă mai mult de 8 săptămâni sau asociază ulcerare este necesar de efectuat un diagnostic diferențial riguros. Primul pe lista de diagnostic diferențial într-o țară cu incidență înaltă prin

tuberculoză, care se prezintă similar atât clinic cât și histologic cu EN este eritemul indurativ.

Eritemul indurativ (EI) este o afecțiune inflamatorie relativ rară cu sediul în țesutul adipos subcutanat, deci este o formă de paniculită.

La fel ca și EN, EI afectează cu predilecție femeile. Cel mai mare studiu efectuat pe pacienți cu EI ce cuprindea 86 pacienți, a prezentat o vârstă medie a celor afectați de 56 ani [10]. Într-un alt studiu, pe 32 pacienți cu EI asociat tuberculozei, vârsta medie era de 37 ani [11].

Leziunile cutanate sunt caracterizate de noduli eritematoși, sensibili la palpare. EI se limitează tipic la membrele inferioare, pe suprafețele posterioare sau laterale și poate fi atât unilateral cât și bilateral. (fig. 2). În literatură sunt descrise și localizări mai puțin caracteristice cum ar fi: leziuni pe fese, pe membrele superioare, pe trunchi, pe față sau difuze [12]. O leziune poate persista pe o perioadă de 4-6 luni, ca apoi să involueze. Nodulii ocazional pot descuama tegumentul supraiacent. Aceștia pot ulceră, iar leziunile se vindecă lăsând cicatrici. Pacienții cu EI sunt lipsiți de simptome generale sau de vreun prodrom.

Deși anterior se considera că EI este o reacție de hipersensibilitate exclusiv la antigenii micobacterieni, actualmente a fost demonstrată posibilitatea altor etiologii. Reieșind din aceasta, EI poate fi subdivizat în 3 subtipuri, care deși diferă prin etiologie, sunt identice în aspectul lor clinic și histopatologic:

- Eritemul indurativ asociat tuberculozei (Eritem indurativ Bazin, după Ernest Bazin, autorul care pentru prima dată a făcut asocierea dintre vasculita nodoasă și etiologia tuberculoasă, deci este o tuberculidă)

- Eritemul indurativ asociat cu alte patologii sau medicamente (se mai numește vasculită nodoasă, sau Eritem indurativ Whitfield, după autorul care pentru prima dată a emis ipoteza conform căreia eritemul indurativ nu este exclusiv de geneză tuberculoasă)

- Eritemul indurativ idiopatic.

Totuși, dintre cauzele identificabile ale EI, tuberculoza (TB) activă sau latentă rămâne a fi una dintre cele mai frecvente [13].

Asocierea cu alte boli este mult mai rară, însă a fost documentată prin cazuri clinice: tromboflebita superficială, bolile autoimune (LES, artrita reumatoidă, hipotiroidia, boala Addison), boli virale (hepatita virală C, B), boala inflamatorie a intestinului (Boala Crohn, colita ulceroasă), patologii hematologice, micobacteriozele atipice, unele infecții bacteriene (*Nocardia*, *Pseudomonas*, *Fusarium*, *Chlamydomyces pneumoniae*).



Fig. 2. Eritem indurativ

A. Nodul cutanat de cca 5 cm în diametru, cu ulcerare centrală, localizat pe gamba stângă. **B.** Noduli cutanați multipli, violacei situați pe membrele inferioare, preponderent pe partea posterioară, pe gambă unii noduli se prezintă cu ulcerare centrală

Din punct de vedere fiziopatologic, EI în esență este o reacție de hipersensibilitate mediată imun. În EI, *pattern*-ul de reacție histologică este caracterizat de o inflamație granulomatoasă declanșată de *Mycobacterium tuberculosis* sau de către alte antigene care induc un tablou clinic similar. Spre deosebire de EN, unde, de regulă, nu se atestă semne de vasculită, în EI prezența vasculitei este o marcă histologică importantă în diferențierea acestor două entități (fig. 3).

La fel, prezența vasculitei susține supoziția că endoteliul vascular ar putea fi ținta reacțiilor citotoxice. Mai mult, EI a fost caracterizat patogenetic ca posedând caracteristicile atât ale reacției de tip IV de hipersensibilitate (de tip întârziat) cât și de tip III (vasculita prin complexe imune).

Paniculita din EI, reprezintă un infiltrat inflamator mixt, ce conține limfocite, plasmocite, histiocite, ce formează granuloame, neutrofile și eozinofile (fig. 3). Vasculita din EI poate afecta o varietate de tipuri de vase sanguine, inclusiv artere, arteriole, vene și venule din septurile sau lobulii subcutanați [10]. Deși considerată un element histologic obligatoriu prezent în EI, totuși studiile arată că în 10% dintre biopsiile efectuate, vasculita nu a fost identificată [10]. Infiltratul inflamator asociat poate fi neutrofilic sau limfocitar. Se consideră că stadiul inițial al vasculitei, aceasta va fi de caracter neutrofilic, care ulterior va fi de tip limfocitar, iar în stadiile tardive se va transforma în vasculită granulomatoasă, o marcă histologică a vasculitei nodoase (eritem indurativ). Ulcerarea din EI este atribuită necrozei ischemice secundare vasculitei

ocluzive, și nu corelează cu implicarea unui anumit tip de vas sanguin în procesul vasculitic [14].

Stabilirea diagnosticului de eritem indurativ se bazează pe o evaluare clinică amplă și biopsia cutanată. Examenul clinic va fi centrat pe extremitățile inferioare. Totodată depistarea leziunilor cutanate cu altă localizare nu exclude EI, dar impune efectuarea unui diagnostic diferențial. La capitoul biopsie cutanată, este recomandată prelevarea țesutului patologic prin incizie prin întreaga grosime a tegumentului. Ulterior se vor aplica colorații și metodele de cultivare din piesa biptică pentru indentificarea bacteriilor nespecifice, a micobacteriei și a fungilor. Prin definiție, culturile pentru diverși germeni trebuie să fie negative.

Este indicată investigarea pacientului în vederea depistării semnelor sugestive pentru tuberculoză latentă sau activă, ceea ce impune efectuarea testului intradermal (IDR), sau IGRA. Pacienții cu EI datorat infecției latente cu TB vor avea rezultate pozitive. Evident se vor lua în considerație specificitatea și sensibilitatea fiecărei metode în parte precum și eventualele condiții pentru reacții fals pozitive sau negative. Efectuarea unei radiografii toracice, eventual HRCT este necesară pentru identificarea unui focar TB cu localizare toracică, la fel ca și screening-ul afectării posibile a altor organe și sisteme [15,16]. Dacă este posibil, pot fi utilizate tehnicile molecular genetice (PCR) pentru identificarea ADN micobacterian din țesuturile prelevate [15], dată fiind asocierea puternică între rezultatele pozitive la IDR și PCR pozitiv [17].

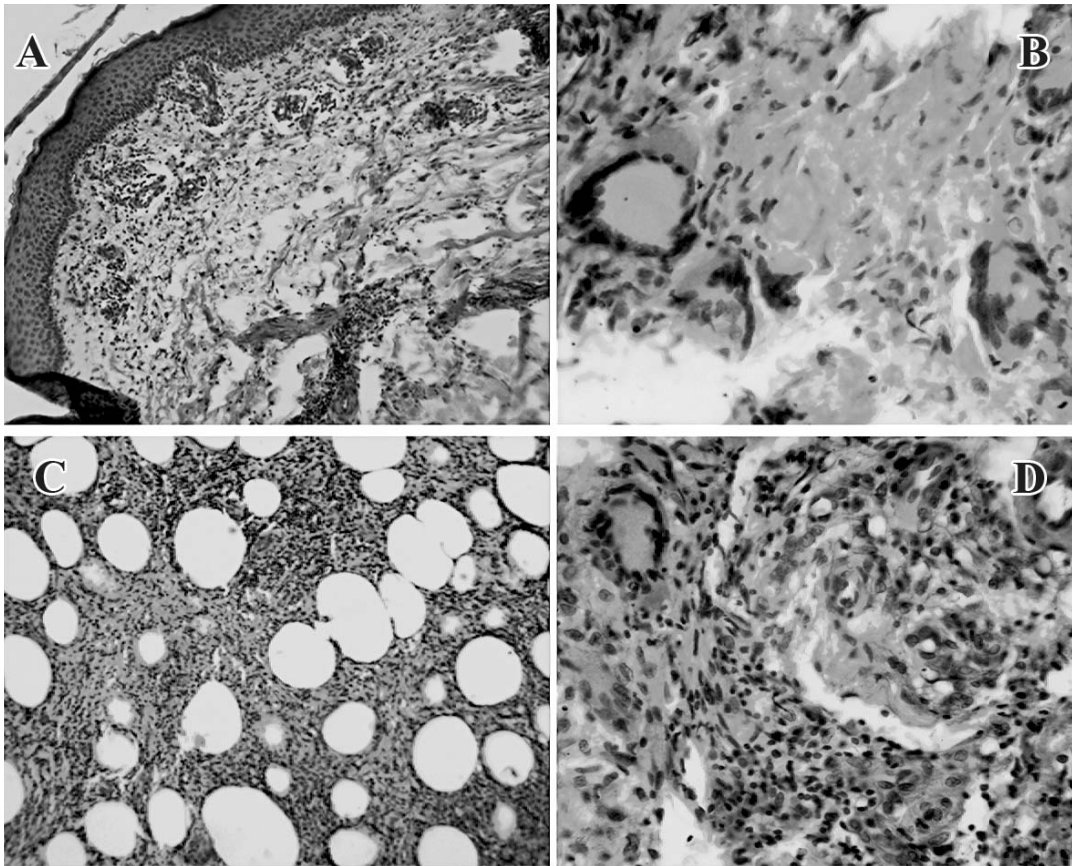


Fig. 3. Repere histologice ale eritemului indurativ

A. Epidermis normal cu vasculită infiltrativă subiacentă (săgeți). B. Granuloame epitelioidice gigantocelulare în traveurile fibroconjunctive ale hipodermei. C. Infiltrație inflamatorie nespecifică (limfocite, plasmocite) a țesutului celulo-adipos. D. Vasculită (capilarită) proliferativă (săgeată scurtă) și granulom epitelioid gigantocelular (săgeată lungă)

Pacienții, care nu demonstrează geneza tuberculoasă a EI, vor fi investigați prin hemoleucogramă, transaminaze hepatice și serologie la hepatitele virale.

Deși diferite ca și entități, dar similare în diverse aspect, principiul de bază în tratamentul EN, dar și a EI, este înlăturarea trigger-ului primar, altfel spus, tratamentul etiologic, care va include, după caz, antibioticoterapie (pentru infecțiile nespecifice) sau tratament antituberculos (timp de 6 luni), tratament antitumoral, sau tratament antiviral pentru hepatita virală C. De asemenea, se va sista administrarea de medicamente suspectate, după evaluarea riscului versus beneficii.

Pacienții cu EN, trebuie informați despre eventualele recidive într-un termen de cca 2 luni de la dispariția leziunilor, cu o probabilitate de 30-40%, în special în cazurile în care cauza nu a fost identificată [4]. O evoluție recidivantă este posibilă și pentru subiecții cu EI.

Opțiunile de tratament patogenetic sunt variate și valabile pentru ambele entități, atâta timp cât a fost exclusă o eventuală etiologie infecțioasă sau

malignă, și toate au scopul de a suprima inflamația.

Terapia patogenetică de primă intenție în EN sunt AINS. Medicația de alternativă include kaliul iodid, colchicina, hidroxiclorochina, ciclosporina și steroizii sistemici. Deși cu efect clinic foarte bun, administrarea de steroizi sistemici este asociată cu recidivarea erupțiilor cutanate [3]. De aceste opțiuni terapeutice pot beneficia și pacienții cu EI [18].

Concluzie

Deși le caracterizează trăsături similare în aspectele clinice și histologice, EN și EI sunt entități diferite cu diverse cauze. Tratamentul, atunci când etiologia nu este identificată, sau în cazurile cu evoluție cronică, poate fi o adevărată provocare pentru clinician. Principiul de bază în conduita pacienților cu aceste patologii include tratamentul etiologic, iar la necesitate administrarea și/sau a celui patogenetic.

Bibliografie

1. Garcia-Porrua C, González-Gay MA, Vázquez-Carruncho M, et al., *Erythema nodosum: etiologic and predictive factors in a defined population*. Arthritis Rheum, 2000. 43: p. 584-592.

2. Cribier B, Caille A, Heid E, Grosshans E., *Erythema nodosum and associated diseases. A study of 129 cases.* Int J Dermatol, 1998. 37: p. 667-672.
3. Requena L, Sanchez Yus E., *Erythema nodosum.* Semin Cutan Med Surg 2007. 26: p. 114-125.
4. Mert A, Ozaras R, Tabak F, Pekmezci S, Demirkesen C, Ozturk R., *Erythema nodosum: an experience of 10 years.* Scand J Infect Dis, 2004. 36: p. 424-427.
5. Braverman IM, *Protective effects of erythema nodosum in coccidioidomycosis.* Lancet, 1999. 353: p. 168.
6. Hanauer SB, *How do I treat erythema nodosum, aphthous ulcerations, and pyoderma gangrenosum?* Inflamm Bowel Dis, 1998. 4(70): p. discussion 73.
7. Mana J., Gomez-Vaquero C., Montero A., et al., *Löfgren's syndrome revisited: a study of 186 patients.* Am J Med, 1999. 107: p. 240-245.
8. Sentürk T, Aydintuğ O, Kuzu I, et al., *Adhesion molecule expression in erythema nodosum-like lesions in Behçet's disease. A histopathological and immunohistochemical study.* Rheumatol Int, 1998. 18: p. 51.
9. Patterson JW, ed. *Panniculitis.* 3rd ed. Dermatology, ed. J.J. Bologna JL, Schaffer JV. 2012, Elsevier Saunders: Philadelphia.
10. Segura S, Pujol RM, Trindade F, Requena L, *Vasculitis in erythema induratum of Bazin: a histopathologic study of 101 biopsy specimens from 86 patients.* J Am Acad Dermatol, 2008. 59: p. 839.
11. Cho KH, Lee DY, Kim CW, *Erythema induratum of Bazin.* Int J Dermatol, 1996. 35: p. 802.
12. Teramura K, Fujimoto N, Nakanishi G, et al, *Disseminated erythema induratum of Bazin.* Eur J Dermatol, 2014. 24: p. 697.
13. Baselga E, Margall N, Barnadas MA, et al., *Detection of Mycobacterium tuberculosis DNA in lobular granulomatous panniculitis (erythema induratum/nodular vasculitis).* Arch Dermatol, 1997. 133: p. 457.
14. Jordaan HF, Schneider JW, Abdulla EA, *Nodular tuberculid: a report of four patients.* Pediatr Dermatol 2000. 17: p. 183.
15. Sharon V, Goodarzi H, Chambers CJ, et al., *Erythema induratum of Bazin.* Dermatol Online J, 2010. 16: p. 1.
16. Sim JH, Whang KU, *Application of the QuantiFERON®-TB Gold test in erythema induratum.* J Dermatolog Treat, 2014. 25: p. 260.
17. Baselga E, M.N., Barnadas MA, et al., *Detection of Mycobacterium tuberculosis DNA in lobular granulomatous panniculitis (erythema induratum - nodular vasculitis).* Arch Dermatol, 1997. 133: p. 457.
18. Hoti H, Imamura S, Danno K, et al., *Potassium iodide in the treatment of erythema nodosum and nodular vasculitis.* Arch Dermatol, 1981. 117: p. 29-31.

PANCREATITA CRONICĂ – ÎN LUMINA GHIDURILOR ACTUALE

Ludmila Tofan-Scutaru¹ – dr. șt. med., conf. univ., Disciplina de gastroenterologie

Eugen Tcaciuc¹ – dr. hab. șt. med., conf. univ., Șef Disciplină de gastroenterologie

Angela Peltec¹ – dr. șt. med., conf. univ., Disciplina de gastroenterologie

Adela Țurcanu¹ – dr. șt. med., conf. univ., Disciplina de gastroenterologie

Elina Berliba¹ – dr. șt. med., conf. univ., Disciplina de gastroenterologie

Valentina Platon² – medic rezident, Disciplina de gastroenterologie

Antonina Osman² – medic, secția hepatologie, SCR

¹ **Disciplina de gastroenterologie, Departamentul Medicină Internă, IP USMF „Nicolae Testemițanu”**

² **IMSP - Spitalul Clinic Republican, secția hepatologie**

+373 68288336 liudmila.tofan@usmf.md

Rezumat

Pancreatita cronică prezintă o afecțiune gravă care poate avea un impact sever asupra calității vieții și poate determina sechele pe termen lung care amenință viața. Pe lângă durere, insuficiența pancreatică exocrină poate duce la malnutriție, mai ales la o populație aptă să-și neglijeze nutriția. PC determină complicații pe termen lung. Stabilirea diagnosticului formal este departe de a fi o rutină binecunoscută. Este importantă stabilirea precoce a diagnozei și managementul corect al bolii. Prognosticul pancreatitei cronice este în general rezervat, evoluția fiind grevată de numeroase complicații. Se prezintă dificultățile abordării practice a pancreatitei cronice. Cunoașterea ghidurilor clinice bazate pe dovezi în abordarea practică a cazurilor clinice de pancreatită cronică este utilă pentru a ajuta comunitatea medicală la gestionarea pacienților suferinzi. Declarațiile descrise se bazează pe recente recomandări care au fost incluse în Ghidurile Internaționale. Se analizează etapele diagnostice și de tratament în lumina recomandărilor ghidurilor actuale.

Cuvinte-cheie: pancreatită cronică, complicații, diagnostic, tratament

Summary. Chronic pancreatitis – in the light of actual guidelines.

PC presents a serious condition that can have a severe impact on quality of life and can lead to long-term sequelae that threaten life. In addition to pain, exocrine pancreatic insufficiency (IPE) can lead to malnutrition, especially in a population able to neglect nutrition. C determines long-term complications. Establishing formal diagnosis is far from being a well-known routine. It is important to establish early diagnosis and correct management of the disease. The prognosis of chronic pancreatitis reserved in general, the evolution being affected with many complications. Knowing evidence-based clinical guides in the practical approach to clinical cases of chronic pancreatitis is useful to help the medical community manage the suffering patients. The statements described are based on the recent recommendations that have been included in the International Guidelines. The difficulties of the practical approach in clinical practice are presented. It is being analyzed the diagnostic and treatment steps in light of the recommendations of the current guidelines.

Key words: chronic pancreatitis, complications, diagnosis, treatment

Резюме. Хронический панкреатит – в свете актуальных руководств

Хронический панкреатит (ХП) представляет собой тяжелое заболевание, которое может иметь серьезное влияние на качество жизни и долгосрочные последствия, опасные для жизни. Экзокринная недостаточность поджелудочной железы может привести к мальабсорбции, особенно среди населения, вынужденного плохо питаться. ХП может вызывать долгосрочные осложнения. Диагностика этой болезни сложна. Важно провести раннюю диагностику и правильное лечение заболевания. Прогноз ХП, как правило, тяжёлый, с множественными осложнениями. Представлены трудности практического подхода в клинической практике. Предоставлен передовой практический подход к клиническим случаям ХП на основе фактических данных клинических руководств, чтобы помочь медицинскому сообществу в диагностике и лечении пациентов с ХП. Описанные заявления основаны на последних рекомендациях, которые были включены в международные руководства. Рассматриваются этапы диагноза и лечения в свете рекомендаций современных гидов.

Ключевые слова: хронический панкреатит, осложнения, диагностика, лечение

Actualitate. Pancreatita cronică este o afecțiune ce înaintează probleme de diagnostic și de tratament, prin depistarea tardivă a dereglărilor funcțiilor pancreatice și prin abordarea dificilă a sindromului dolor la o anumită etapă. Prognosticul PC este în general rezervat, evoluția fiind împovărată de progresia spre insuficiență pancreatică exocrină și endocrină și numeroase complicații. Este importantă cunoașterea și aplicarea recomandărilor Ghidurilor internaționale pentru a îmbunătăți diagnosticul și tratamentul acestei boli.

Prezentare de caz clinic.

Pacientul V. R. în vârstă de 53 ani, a fost internat în IMSP-SCR din cauza durerilor abdominale superioare pronunțate, persistente, asociate cu sindrom dispeptic, astenic, dar și cu scădere ponderală alarmantă: mai mult de 20 kg în timpul ultimelor 2 luni. Durerile abdominale ultimele luni sunt permanente, se agravează după orice mâncare, mai ales – grasă, se măresc în decubit dorsal, sunt de intensitate mare și caracter apăsător, localizate în regiunea epigastrică, cu iradire în spate și periodic – în centură, fiind parțial remise în poziție șezândă, cu trunchiul aplecat înainte și la administrarea tratamentului analgezic. Sindromul dispeptic este manifestat prin disconfort abdominal, balonări și flatulență excesivă, micșorarea poftei de

mâncare, repulsie la alimente grase, sitofobie, dereglări de scaun – diaree cu emisii de materii fecale neformate, de 3-4 ori/ zi. Mai prezintă uscăciune în gură și polidipsie. Sindromul astenic este manifestat prin fatigabilitate, somnolență, apatie.

Pe parcursul ultimilor 3 ani a avut mai multe episoade de dureri epigastrice, declanșate de consumul de alcool și alimente copioase, dar, de obicei, durerea ceda sau se ameliora după tratament și doar ultimele luni a devenit continuă.

Primul acces de dureri abdominale localizate în epigastru, de intensitate mare, cu intensificare progresivă, pe parcursul a mai mult de 24 ore, declanșate de consum de alcool și alimente copioase enunță din anul 2014. Atunci s-a adresat la locul de trai și a urmat tratament conservator în secția de chirurgie, cu ameliorarea stării generale. După externare a revenit treptat la modul de viață precedent și tratamentul recomandat nu a urmat.

În luna septembrie 2015 la câteva ore după un prânz copios și consum abuziv de alcool starea generală s-a agravat brutal prin apariția durerilor epigastrale violente, care s-au răspândit timp de 24-30 ore progresiv pe tot abdomenul și a apărut mărirea abdomenului în volum. Simptomele au persistat și s-au agravat progresiv determinând bolnavul să se

adreseze și a fost spitalizat de urgență în secția Chirurgie Hepato-bilio-pancreatică a IMSP-SCR pentru diagnostic și tratament. În baza datelor clinico-paraclinice a fost constatată pancreatită acută, forma gravă. A fost efectuată laparoscopia diagnostică, a urmat tratament cu ameliorare și a fost externat cu recomandări de a continua tratamentul la locul de trai. Nu a abandonat fumatul, dar alcool consumă mai puțin, din spuse. Urma tratament simptomatic periodic, la domiciliu, dar nu cunoaște denumirea medicamentelor utilizate. La locul de trai a efectuat ecografie abdominală, cu concluzie de suspiciune a unei formațiuni de volum în ficat, pancreasul fiind neevaluat din cauza pneumatozei abdominale. A fost adresat în serviciul nostru pentru diagnostic și tratament.

Anamneza Vieții. Născut la termen. A crescut și s-a dezvoltat satisfăcător. Condițiile de trai sunt bune, alimentația – satisfăcătoare. Pacientul lucrează pădurar. Nu respecta regimul de muncă, odihnă și alimentație. Duce un mod de viață nesănătos: fumează de la 22 ani până în prezent câte un pachet de țigări în zi, alcool consuma câte 2-3 pahare de vin sau rachiu în zi, mâncând copios, dar după pancreatita acută suportată, din spuse, a redus consumul de alcool. Nu a fost în contact cu bolnavi de tuberculoză sau alte afecțiuni transmisibile. Alergie la medicamente, vaccinuri, seruri, produse alimentare – nu manifestă. La rudele apropiate boli analogice nu s-au manifestat.

Examenul obiectiv constată semene de denutriție, tegumente – fără icter, limba saburată. Prezente – stigmathe de etilism cronic. Abdomenul – mărit moderat în volum din contul pneumatozei intestinale și a lichidului ascitic, prezent în flancuri. Se atesta dureri la palparea profundă în zona coledoco-pancreatică a lui *Chauffard* și în punctul *Desjardins*, hepatomegalie, fără splenomegalie.

Impresia clinică de diagnostic prezumptiv la internare a fost de pancreatită cronică de geneză etanolică, în faza de acutizare, cu insuficiența funcției exocrine (posibil, sindrom de malabsorbție-malnutriție) și funcției endocrine a pancreasului (posibil, diabet zaharat). Concomitent: Hepatopatie cronică de etiologie etanolică, dar nu se exclude asociere și cea virală.

Diagnosticul de pancreatită cronică s-a bazat pe manifestările clinice: prezența sindromului dolo abdominal caracteristic, sindromului dispeptic și alterării stării generale, simptomatologie instalată în episoade recurente declanșate de alimentație copioasă,

asociată cu "tărie" la un bărbat fumător, cunoscut cu consum cronic de alcool și cu antecedente de pancreatită acută. Suspiciunea de insuficiență a funcției exocrine a pancreasului cu sindrom de malabsorbție-malnutriție a fost bazată pe enunțul dereglărilor de scaun – diaree cu emisii de materii fecale neformate, de 3-4 ori/ zi, pierderea ponderală marcată și dereglări ale elasticității tegumentelor. Suspiciunea de insuficiență a funcției endocrine a pancreasului se bazează pe acuzele de uscăciune permanent în gură și polidipsie. Pierderea marcată în greutate pe fonul sindromului dolo epigastral permanent și apariția ascitei impune excluderea neoplasmului pancreatic cu canceromatoză abdominală. Prezența ascitei la un consumator cronic de alcool necesită excluderea complicațiilor vasculare cu hipertensiune portală prehepatică în cadrul pancreatitei cronice, dar și a pancreatitei acute. Este necesar de evaluat și severitatea hepatopatiei, determinate de consumul cronic de alcool, care ar putea fi în stadiul de ciroza hepatică, cu ascită.

Rezultatele explorărilor paraclinice

În hemoleucogramă se remarcă leucocitoză ($13,3 \times 10^9/l$) cu deviere a formulei leucocitare la stânga (neutrofile nesegmentate - 12 %), trombocitoză ($595 \times 10^9/l$), accelerarea vitezei de sedimentare a hematiilor (VSH - 50mm/h). Amilaza serică este în limita normalului (63,6 UI/l). În analiza biochimică a sângelui se remarcă hiperglicemie (*tab. 1*), scăderea nivelului Fe seric (7,7 mg/l), magneziului (:::), zincului și a albuminei (34 g/l). Indicatorii sindroamelor biologice hepatice de citoză și colestază sunt fără modificări. Examinarea sistemului de hemostază stabilește micșorarea indicelui de protrombina după Quick (65% - 122%), fibrinogenul puțin peste limita superioară a normalului (4,1 g/l) și creșterea complexelor fibrin-monomerice solubile (4,5 mg/100 ml).

Studierea markerilor serologici virali a determinat AgHBs – negativ, dar pozitivitatea anticorpilor anti-AgHBcore sumar și anti-AgHBs. Anticorpilor anti VHC – negativi.

Rezultatul studierii markerilor serici tumorali: antigenul carbohidrat 19-9, alfa-fetoproteina, carcino-embriionar antigen și PSA – în limitele normalului.

Cercetarea glicemiei a relevant valori elevate, ceea ce susține diagnosticul de diabet zaharat, decompensat.

S-a efectuat cercetarea elastazei – 1 pancreatice în materii fecale și rezultatul a fost: 17 μg/g fecale,

Tabelul 1

Aprecierea funcției endocrine a pancreasului

Glicemia	04.05.17 18:00	05.05.17 07:00	10.05.17 18:00	11.05.17 06:30	11.05.17 18:00	13.05.17 08:00	13.05.17 14:00	13.05.17 18:00	14.05.17 14:00	14.05.17 18:00
Mmol/l	24,2	23,5	18	10,4	10,3	19,5	21,9	25,4	12,4	16,3

ceia ce confirmă suspiciunea clinică de insuficiență pancreatică exocrină (IPE).

Cerecțarea ecografică transabdominală stabilă: "Hepatomegalie moderată. Splina de dimensiuni normale. Pancreasul: capul – 2,48 cm, corpul – 1,94 cm, coada – 2,46 cm, conturul net, regulat, parenchimul omogen, ecogenitate difuz crescută, calcinate multiple în parenchimul pancreatic. Lichid liber în cavitatea abdominală în cantitate mică. **Examenul ecografic abdominal cu Doppler color** relevă "Tromb cu dimensiunile de 4,7 x 1,79 cm în vena mezenterică superioară (VMS), care nu obstruează complet lumenul parțial recanalizat. În proiecția trombului vena este dilatată. În proiecția pancreasului – comprimată de către țesut pancreatic cu calcinate. Semne de hipertensiune portală (HTP) prehepatică".

Tomografia computerizată (CT) a organelor abdominale cu contrast: soluție Omnipaque 350, -50 ml determină: "Ficatul: dimensiuni mărite (lobul drept - 17,0 cm), parenchimul cu structura relativ omogena. Formațiuni de volum – nu se determina. Colecistul: conținut omogen, pereții nu sunt îngroșați. Pancreasul: dimensiuni – cap = 4.3 cm, corp = 2.4 cm și coadă = 2.4 cm, cu multiple calcinate localizate difuz pe tot parcursul (Fig. 1). Ductul Wirsung este dilatat (0,75 cm) în regiunea cefalică (fig. 2) – sugestiv prin compresie. Sub diafragmă, pe stânga, peripancreatic și perigastral – colecții lichidiene cu pereții groși (0,4 cm), contur neregulat, cu modificări infiltrative moderate in jur, dimensiuni de la 1,4 x 1,5 cm până la 4,8 x 3,4 cm – mai sugestiv pentru pseudochisturi (fig. 3). Splina: dimensiuni obișnuite, contur net, structura omogenă. Vena porta = 1,7 cm. Dilatarea trunchiului venei mezenterice superioare până la 1,95 cm pe un segment de 5.0 cm cu structura neomogena postcontrast – suspectă pentru modificări trombotice. Ascită moderată dispusă difuz intra-abdominal. Suprarenalele: cu poziționare și dimensiuni obișnuite. În suprarenala dreapta leziune hipodensivă, dimensiuni 1.2 x 1.9 cm – sugestiv origine binignă. Rinichii: cu forma, poziționare și dimensiuni obișnuite. Fibroză moderată perirenală bilaterală. Stenoze ușoare a arterelor renale. Ganglionii limfatici: hilari hepatici – până la 1.4 cm; mezenteriali – până la 1.0 cm. Piese scheletice:

modificări degenerative moderate a regiunii lombare. Leziuni secundare cert nu se determină. Segmentele pulmonare – bazal, pe stânga (S9) – formațiune nodulară solitară, contur net, dimensiuni 1,1 x 1,3 cm, structura omogenă.

Concluzie. Hepatomegalie ușoară. Formațiuni de volum hepatice – nu se determină. Pancreatită cronică calculoasă cu semne de compresie a ductului Wirsung în regiunea cefalică. Pseudochisturi pancreatice dispuse peripancreatic, perigastral și subdiafragmal pe stânga. Ascita moderată. Hipertensiune portală. Date CT suspecte pentru tromboza trunchiului venei mezenterice superioare. Formațiuni nodulare pulmonară în S9 bazal pe stanga sugestiv originii benigne. Se recomandă CT-angiografie a organelor abdominale".

Radioscopia cutiei toracice: "Plămâni transparente. Sinusurile costo-diafragmale libere. Diafragm net".

Discuții

Cazul relatat este o modalitate tipică de prezentare pentru pancreatita cronică indusă de alcool, având și semnul imagistic patognomic – pancreaticolitiaza. Durerea epigastrică pronunțată este simptomul cardinal și, în același timp, modalitatea de debut cea mai frecventă a pancreatitei cronice. În stadiile inițiale durerea se poate manifesta prin crize dureroase repetate, dar, în timp, durerile pot deveni continui. Cu toate că pacientul menționează prima adresare la medic în 2014, actualmente el acuză pierdere în greutate, diaree, probabil – cu steatoree și semne clinice pentru diabet zaharat. Deducem, că pancreatita evoluează în acest caz, de peste 10 ani și este în faza avansată. Pacientul consumă mai puțin alcool în ultimii ani, dar continuă fumatul. Pierderea importantă în pondere poate fi la această etapă determinată de complicațiile PC: malnutriție din insuficiența exocrină, dar și sitofobie pe fonul durerilor persistente, de consum deficient de nutrienți în alcoolism. Tot odată, combinația între durerea cronică în etajul abdominal superior, cu iradiere dorsala și pierderea marcată din greutate, sugerând o patologie pancreatică cronică impune întotdeauna excluderea unei afecțiuni maligne, fiind necesară excluderea unui neoplasm pancreatic. Menționăm, că la etapa prespitalicească se suspecta for-

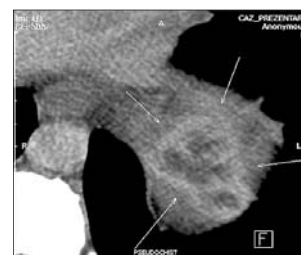
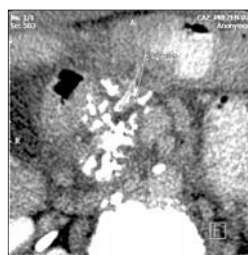
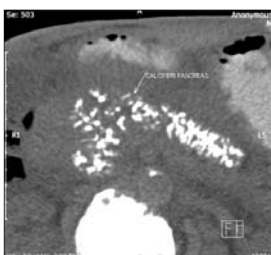


Fig. 1-3

Calcinate pancreatice multiple

Pseudochisturi pancreatice

Ductul Wirsung dilatat

mașiune de volum în ficat. Se impune excluderea unui neoplasm, mai ales în contextul observării formațiunii nodulare în S9 pulmonul stâng, care poate fi și manifestare secundară, ceea ce complică situația clinică.

Leucocitoză cu deviere a formulei leucocitare la stânga, asociată cu trombocitoză și accelerarea VSH ar putea fi în rezultatul complicațiilor PC, inclusiv – vasculare, dar în și în contextul unui puseu acut de PC.

Analizând rezultatele cercetărilor paraclinice efectuate la pacientul V. R. diagnosticul de pancreatită cronică s-a confirmat prin tehnică imagistică de primă intenție - *ecografia transabdominală*, prin determinarea calcificărilor pancreatice, care este patognomonică pentru PC. Prezența constatărilor tipice de imagistică pentru PC prin USTA este suficientă pentru diagnosticare. Cu toate acestea, folosirea USTA nu a determinat cauza ascitei. Suplimentarea ecografiei abdominale cu metoda *Doppler color* a evidențiat prezența unui tromb în vena mezenterică superioară, care nu obstruează complet lumenul parțial recanalizat. S-a observat VMS în proiecția trombului – dilatată și în proiecția pancreasului – comprimată de către țesut pancreatic cu calcinate. Astfel, s-au relevat semne de hipertensiune portală prehepatică, care explică ascita. În cazul prezentat USTA nu a evidențiat imagini transonice, sugestive pentru pseudochisturile pancreatice, care au fost descrise la următoarea etapă diagnostică (CT), prin aplicarea USTA nu s-a reușit descrierea ductului Wirsung.

S-a considerat necesară evaluarea prin alte tehnici imagistice. Ultrasonografia endoscopică nu este disponibilă în clinica noastră. La această etapă diagnostică pacientul a beneficiat de CT a organelor abdominale cu contrast. S-au reconfirmat pancreatită cronică calculoasă și ascita moderată, observate la USTA, dar suplimentar s-a stabilit capul pancreatic mărit (4,3 cm), dilatarea importantă a ductului Wirsung (0,75 cm) cu semne de compresie a ductului în regiunea cefalică și prezența de pseudochisturi pancreatice dispuse peripancreatic, perigastral și subdiafragmal pe stânga. S-au relevat date CT suspecte pentru tromboza trunchiului venei mezenterice superioare și s-a evidențiat o formațiune nodulară în S9 bazal al pulmonului stâng. S-a recomandat CT-angiografie a organelor abdominale.

În cazul pacientului V.R. rezultatele cercetării parametrilor de sânge pentru măsurarea malnutriției au pledat în favoarea prezenței malnutriției prin scăderea valorilor Fe seric, al magneziului și zincului seric.

La pacient s-a stabilit diagnosticul clinic:

”Pancreatită cronică, forma alergică, recidivantă, cu insuficiența funcției exocrine a pancreasului: sindrom de malabsorbție-malnutriție și insuficiența

funcției endocrine a pancreasului: diabet zaharat tip II, decompensat. *Complicații:* Pseudochisturi pancreatice, dimensiuni de la 1.4 x 1.5 cm până la 4.8 x 3.4 cm, dispuse peripancreatic, perigastral și subdiafragmal pe stânga. Pancreaticolitiă. Tromboza venei mezenterice superioară. Hipertensiune portală prehepatică. *Concomitent:* *Hepatopatie etanolică – steatoză hepatică etanolică în asociere cu infecția cronică cu virusul hepatic B, (ocultă?), faza AgHBs negativ. Formațiune de volum, nodulară în S9 bazal pe stânga.”*

Pacientul continuă cercetările pentru concretizarea diagnozei. Este planificat pentru angiografie abdominală prin tomografie computerizată, RMN în regim colangiopancreatografic și tomografie pulmonară.

Abordarea terapeutică. Tratamentul pacientului la moment este axat pe controlul durerii și corectarea complicațiilor, inclusiv a maldigestiei-malabsorbției, diabetului zaharat și trombozei în VMS. Se va lua în considerare corecția obstrucției ductului pancreatic. Se va insista încetarea alcoolului și, eventual, fumatului, care ameliorează durerea în PC și prezintă un element important în tratamentul pancreatitei cronice alcoolice. Evoluția sindromului dolor la pacientul V.R. confirmă constatările datelor actuale ale literaturii de specialitate, că durerea la majoritatea pacienților nu se rezolvă în timp, ceea ce avem și la pacientul în cauză. Complicațiile pancreatice și extra-pancreatice pot contribui la menținerea durerii. În recomandarea terapiei analgezice medicale vom respecta principiile ”scării de ameliorare a durerii” oferită de OMS, care se bazează pe introducerea secvențială a medicamentelor cu potențial analgezic crescător, titrată până la dispariția durerii. Tramadolul este analgezic recomandat pentru domnul V.R. la moment ca și opțiune de control a durerii. Se vor lua în considerare tehnici endoscopice și chirurgicale de decomprimare ductală și decizia finală va fi dată de către colegii chirurghi.

S-a recomandat tratament de durată cu o heparină cu greutate moleculară mică, cu activitate anti-Xa/anti-IIa pentru tromboza depistată în VMS. S-a inițiat enzimoterapia cu pancreatină în formă de capsule, care conțin minimicrosfere cu $d < 2$ mm, acoperite cu membrană enterosolubilă: 50.000 UI – la mesele principale și 25.000 – la gustări. S-a luat în considerare și inhibarea secreției de acid gastric, pentru prevenirea inactivării enzimelor pancreatice, la moment prin administrarea de inhibitori ai pompei de protoni, apoi – administrare de blocatori ai receptorilor H_2 -histaminici. Se efectuează corectarea deficitului vitaminelor liposolubile prin administrare parenterală a acestora și a deficitului de minerale / oligoelemente – *per os*.

Recomandările Ghidului European, bazate pe dovezi, în diagnosticul și tratamentul PC [4]:

Care este definiția PC (indiferent de etiologie)?

PC este o afecțiune a pancreasului în care episoadele inflamatorii recurente au ca rezultat înlocuirea parenchimului pancreatic cu țesutul conjunctiv fibros. Această reorganizare fibrotică a pancreasului duce la insuficiența pancreatică exocrină și endocrină progresivă. Diagnosticul este stabilit prin modalități de imagistică de înaltă calitate, care permit identificarea următoarelor semne: densitatea crescută a parenchimului, atrofia glandei, calcificarea, pseudochisturile și neregulile ductului pancreatic principal și ramurilor sale laterale. Diagnosticul trebuie să se bazeze pe imagistica efectuată la pacienți simptomatici prezentând indicatori sugestivi pentru boala pancreatică. Complicațiile PC includ stricturi ale ductului pancreatic și/sau ale canalelor biliare, pseudochisturi, pancreatocolitiiază, stenoză duodenală, malnutriție, complicații vasculare și dureri recurente sau persistente. (*Acord puternic*).

Semnificația studierii activității enzimelor pancreatice serice: scăzută – metodă sensibilă (25 – 30%) și specifică pentru diagnosticul PC cu insuficiență pancreatică avansată; crescută – rezultat al dereglării evacuării secretului pancreatic, provocat de procesul inflamator, inflamarea capului pancreatic cu apăsarea ducturilor, și/sau al măririi permeabilității celulelor acinoase în puseul acut inflamator; poate indica și formarea pseudochisturilor; nivelul normal nu exclude prezența procesului inflamator în pancreas.

Care este cea mai bună modalitate generală de imagistică pentru stabilirea unui diagnostic de PC?

Ultrasonografia endoscopică (EUS), rezonanța magnetică nucleară (RMN) și tomografia computerizată (CT) sunt cele mai bune metode imagistice pentru stabilirea unui diagnostic de PC. (*Gradul 1C, acord puternic*) [4]. EUS, colangiopancreatografia retrogradă endoscopică (ERCP), RMN și CT – toate au o precizie de diagnosticare ridicată, comparabilă în diagnosticul *inițial* al PC [4]. EUS și ERCP depășesc celelalte tehnici imagistice, iar ecografia transabdominală este cel mai puțin exactă [3]. ERCP nu mai este considerată un test de diagnosticare pentru PC.

Care este rolul ultrasonografiei transabdominale (USTA) în PC suspectată?

USTA poate fi folosită doar pentru a diagnostica PC într-un stadiu avansat. (*Gradul 1A, acord puternic*). Prezența calcificărilor pancreatice și/sau intraductale este patognomonică pentru PC. Calcificările se găsesc în 40% dintre pacienți cu PC avansată. Calcificările care depășesc un diametru de 2 mm sunt vizualizate ca focare hiperechoice cu umbre posterioa-

re. Utilizarea *Doppler color* poate facilita detectarea de calcificări pancreatice mici, care pot fi identificate de prezența unor artefacte care clipească [7,2]. Alte semne sonografice tipice ale PC sunt anomalii ale ductelor pancreatice, adică un canal pancreatic dilatat și neregulat [5]. Modificările dimensiunilor pancreasului sunt nespecifice.

Care este rolul USTA în PC recunoscută?

USTA poate fi aplicată la pacienții cu suspiciuni de complicații ale PC (Gradul 2C, acord puternic). USTA poate fi folosită pentru a vizualiza complicațiile PC, cum ar fi chisturi, pseudochisturi, apariția puseurilor acute de PC și a pseudoanevrismelor [5]. USTA poate fi utilizată pentru intervenții diagnostice și terapeutice pancreatice ghidate ecografic [6].

Care este rolul ultrasonografiei endoscopice (EUS) la pacienții cu PC suspectată ?

EUS este cea mai sensibilă tehnică de diagnosticare imagistică a PC, în special în primele stadii ale bolii, iar specificitatea acesteia crește odată cu creșterea criteriilor de diagnosticare. (*Gradul 1B, acord puternic*). O problemă pentru validarea EUS a fost a fost standardul de aur: atunci când se compară EUS cu ERCP și testul secretin, acordul este de 100% pentru formele severe de PC (> 5 criterii), de 50% pentru formele moderate (3-5 criterii) și de 13% pentru formele de boala ușoară (0-2 criterii). Aproape 25% dintre pacienții cu teste normale de secretină-ceruleină prezintă anomalii ale EUS sugestive pentru PC. **În comparație cu histologia ca standard de aur, sensibilitatea EUS pentru diagnosticul PC depășește 80%, cu o specificitate de 100%. Corelație excelentă între numărul de criterii EUS prezente și severitatea histologică a PC.**

Care este rolul EUS în urmărirea pacienților cu PC cunoscută, pentru depistarea (precoce) a malignității?

EUS are un rol potențial în urmărirea pacienților cu PC în detectarea complicațiilor, în principal datorită capacității sale de a detecta malignitatea pancreatică. (*Gradul 2B, acord puternic*). Acuratețea EUS în evaluarea atât a parenchimului pancreatic, cât și a sistemului ductal. Utilă pentru detectarea complicațiilor legate de PC, cum ar fi cancerul pancreatic. Recomandată ca un program de screening pentru pacienții din grupul cu risc ridicat, adică cei cu PC ereditară.

Care este rolul EUS (plus biopsie cu ac fin) în diagnosticul diferențial al masei pancreatice solide (PC cu formare de mase solide versus cancer pancreatic ?)

EUS este un instrument esențial în diagnosticul diferențial al PC cu alte mase pancreatice sau leziuni chistice. Biopsia cu ac fin, ghidată prin EUS poate fi considerată ca cea mai fiabilă procedură pentru de-

tectarea malignității. Noi tehnici de imagistică EUS, cum ar fi elastografia și EUS, EUS + contrast. Elastografia ghidată de EUS a demonstrat un nivel ridicat de precizie în stabilirea malignității în leziunile pancreatice solide și a fost demonstrat ca fiind utilă în pentru a face distincția între PC care formează masă, inclusiv pancreatita autoimună și cancerul pancreatic, cu sensibilitate de 80-95% și specificitatea de 40-90%.

Ce metodă este cea mai potrivită pentru identificarea calcificărilor pancreatice?

Examinarea prin CT este metoda cea mai potrivită pentru identificarea calcificărilor pancreatice, și pentru calcificări foarte mici se preferă CT fără contrast (*Gradul 2C, acord puternic*). Prezența calcificărilor ductale pancreatice este patognomonică pentru PC și CT are sensibilitate moderată și o specificitate foarte mare (aproape 100%) [1]. Calcificările foarte mici pot fi ascunse prin contrastare crescută a parenchimului pancreatic.

Care este definiția unui cap pancreatic mărit?

Un cap normal al pancreasului variază considerabil în dimensiune, deși un diametru de > 4 cm pe imagistica CT sau RMN este de obicei considerat ca fiind mărit. (*Gradul 1C, acord*). Un diametru > 35 - 40 mm este adoptat pe scară largă ca mărit. Acest diametru trebuie măsurat în direcția antero-posterioară a imaginii transversale.

Cum vom diagnostica insuficiența pancreatică exocrină (IPE) din PC?

IPE se referă la o secreție insuficientă a enzimelor pancreatice (funcția acinară) și / sau a bicarbonatului de sodiu (funcția ductală). (*Gradul 1A, acord puternic*).

Care sunt consecințele clinice ale diferitelor grade de insuficiență pancreatică ?

Datorită capacității mari de rezervă a pancreasului, insuficiența exocrină "ușoară" până la "moderată" poate fi compensată și nu se așteaptă steatoree vizibilă decât dacă secreția de lipază pancreatică este redusă la <10% din normal. Cu toate acestea, pacienții cu IPE "compensată" au, de asemenea, un risc crescut de deficiențe nutriționale (în special, de vitamine liposolubile cu consecințe clinice respective). (*Gradul 1B, acord puternic*). IPE ușoară este definită ca secreția redusă a uneia sau mai multor enzime cu concentrație normală de bicarbonat în suc duodenal și excreție normală de materii fecale. IPE moderată este definită ca având o concentrație redusă de enzime și o concentrație redusă de bicarbonat, dar o excreție normală a materiilor fecale. PEI severă are o reducere a producerii de enzime și a concentrației de bicarbonat plus steatorea. Steatorea și azotoreea apare în cazul IPE severe atunci când funcția pancreatică exocrină (în principal lipaza și tripsina) este redusă cu > 90%. Pacienții cu steatoree raportă în mod tipic scădere în

greutate și o creștere a mișcărilor intestinale, zilnic, cu scaune grase și voluminoase după mesele bogate în grăsimi. Simptomele clinice și semnele deficiențelor micronutrienților datorate absorbției insuficiente a vitaminelor liposolubile includ: deficit de vitamina K – echimoze datorate dereglări de coagulare; deficit de vitamina E – ataxie, neuropatie periferică; deficit de vitamina A – vedere de noapte afectată, xeroftalmie; deficit de vitamina D – contracție sau spasme musculare, osteomalacie și osteoporoză. Consecințele clinice ulterioare ale IPE pot include: hiperoxalurie, pietre / oxalați urinar, insuficiență renală, afectarea funcționării cognitive, capacitatea de lucru redusă, calitatea globală a vieții – redusă (QoL).

Care sunt principalele cauze ale PEI?

Principalele cauze ale IPE sunt: pierderea parenchimului pancreatic, obstrucția canalului pancreatic principal, scăderea stimulării exocrine a pancreasului, inactivarea enzimelor pancreatice. (*Gradul 1B, acord puternic*).

Când se dezvoltă PEI în cursul PC?

PC este o boală progresivă, iar funcția exocrină scade treptat în cursul bolii. (*Gradul 1B, acord puternic*). Depinde de cauza bolii și alți factori. În PC alcoolică, IPE severă cu steatoree apare de obicei la ~ 10-15 ani după diagnostic.

Ce test clinic este indicat pentru diagnosticarea insuficienței pancreatice exocrine?

Într-un cadru clinic, trebuie efectuat un test non-invaziv al funcției pancreatice (PFT).

1. Testul de dozarea în fecale a elastazei-1 (FE-1) este fezabil și disponibil pe scară largă și este cel mai frecvent utilizat. Testul de respirație ¹³C-M-TG-BT combinat cu ¹³C oferă o alternativă. (*Gradul 1B, acord*). FE-1 este un test foarte simplu pentru evaluarea indirectă și neinvazivă a secreției pancreatice. A fost utilizat un prag de < 200mg / g. Cu cât concentrația FE-1 este mai mică, cu atât probabilitatea PEI este mai mare. Testul FE-1 nu este capabil să excludă PEI ușoară până la moderată. Valorile ridicate de FE-1 (> 500 mg / g) permit clinicianului să excludă PEI. Rezultatelor false pozitive datorate diluării scaunelor încaz de diaree. Testul FE-1 monoclonal este mai specific decât testul policlonal FE-1.

2. Coeficientul de absorbție a lipidelor (CAL) - standard de aur pentru diagnosticul steatoreei, care este caracteristică pentru IPE severă. CAL cere o dietă strictă care să conțină 100 g de grăsimi pe zi în decurs de 5 zile și să colecteze cantitatea totală de fecale excretate în ultimele 3 zile ale acestei perioade de cinci zile. Se face dozare a steatoreei – metoda van de Kamer. Conținutul lipidelor – în g la 100 g fecale /24 h. Valori normale: < 6 g/24 ore. Un CAL <93% este considerat patologic. CAL nu mai este folosit în

unele țări europene. Nu se utilizează nici în RM.

3. Testul s-MRCP poate fi, de asemenea, utilizat ca indicator al IPE, dar oferă doar date semi-cantitative (*Gradul 1B, acord*).

Care sunt parametrii de sânge pentru măsurarea malnutriției?

S-au stabilit parametrii din sânge pentru determinarea malnutriției (*Gradul 2C, acord puternic*): prealbumina, proteina care leagă retinolul, 25-OH colecalciferol (vitamina D), mineralele / oligoelementele (inclusiv fierul seric, zincul și magneziul).

Care sunt indicațiile pentru terapia de substituție cu enzime pancreatice (TSEP) în PC?

TSEP este indicată pentru pacienții cu PC și IPE în prezența simptomelor clinice sau a semnelor de laborator de malabsorbție. Se recomandă o evaluare nutrițională adecvată pentru a detecta semnele de malabsorbție (*Gradul 1A, acord puternic*). IPE în PC este asociată în mod constant cu semnele biochimice de malnutriție. Indicația pentru TSEP este stabilită clasic pentru steatoreea cu excreție de materii fecale de peste 15 g/zi. Deoarece măsurarea cantitativă a grăsimilor fecale este adesea omisă, TSEP se indică și la un test patologic funcțional al pancreasului în combinație cu semne clinice de malabsorbție sau semne antropometrice și/sau biochimice ale malnutriției. Simptomele malnutriției includ: scăderea în greutate, diaree, meteorism sever și flatulență, dureri abdominale cu dispepsie. Valorile nutriționale anormal de scăzute asociate cu IPE includ: vitamine solubile în grăsimi, prealbumină, proteină care leagă retinolul și magneziul. Terapia empirică cu enzime pancreatice orale timp de 4-6 săptămâni poate fi de asemenea benefică dacă simptomele sunt neclare.

Care sunt preparatele enzimatice alese?

Enzimoterapia de elecție – în formă de capsule, care conțin minimosfere cu $d < 2$ mm, acoperite cu membrană enterosolubilă. Micro- sau minitablete de dimensiuni de 2,2-2,5 mm pot fi de asemenea eficiente, deși dovezile științifice în contextul PC sunt mai limitate. Studiile clinice comparative cu diferite preparate enzimatice lipsesc. (*Gradul 1B, acord puternic*). Microsferele acoperite enteric au eficacitate mai mare comparativ cu comprimatele cu acoperire enterică. S-a demonstrat că microsfelele cu diametru de 1,0-1,2 mm sunt golite simultan cu himusul și sunt asociate cu o eficacitate terapeutică mai mare comparativ cu microsfelele de 1.8-2.0 mm care încă funcționează satisfăcător. Enzimele pancreatice orale trebuie distribuite împreună cu mesele și gustările. (*Gradul 1A, acord puternic*).

Care este doza optimă de enzime pancreatice pentru insuficiența pancreatică exocrină în PC?

O doză minimă de lipază de 40.000-50.000 PhU

este recomandată în cazul meselor principale și jumătate din această doză cu gustări. (*Gradul 1A, acord puternic*). Deși preparatele enzimatice includ o mare varietate de enzime pancreatice pentru digestie, doza TEPS se bazează pe activitatea lipazei. Doza inițială recomandată este de aproximativ 10% din doza de lipază secretată fiziologic în duoden după o masă normală. Aceasta înseamnă că este necesară o activitate minimă de 30.000 IU de lipază pentru digestia unei mese normale. Deoarece 1UU de lipază este egal cu 3 PhU, cantitatea minimă de lipază necesară pentru digestia unei mese normale este de 90.000 PhU (secreție enzimatică endogenă și enzime administrate oral).

Cum ar trebui să fie evaluată eficacitatea TSEP?

Eficacitatea TEPS poate fi evaluată în mod adecvat prin ameliorarea simptomelor legate de maldigestie (de exemplu, steatoreea, pierderea în greutate, flatulența) și normalizarea stării nutriționale a pacienților. La pacienții care nu răspund, utilizarea testelor funcției pancreatice (CFA sau 13C-MTG-BT) cu enzime orale poate fi de ajutor. (*Gradul 1B, acord puternic*).

Ce trebuie făcut în cazurile de răspuns clinic nesatisfăcător?

Doza inițială recomandată de 10% din activitatea lipazei secretate cumulativ în duoden după o masă normală ar trebui să fie suficientă pentru a preveni malabsorbția și steatoreea la mai mult de jumătate dintre pacienții tratați. Experiența clinică arată că dublarea sau triplarea dozei de enzime este necesară și utilă la unii pacienți. Inhibarea secreției de acid gastric, fie prin IPP sau blocatori ai receptorilor H_2 -histaminici, este de ajutor la pacienții cu un răspuns insuficient la doza inițială de enzime. Ambele strategii ar trebui considerate adecvate. Dacă secreția acidului gastric este suprimată, atunci poate fi utilizată pancrelipaza neacoperită în cazurile de răspuns clinic insuficient.

Care este istoricul natural al durerii în PC?

Nu există dovezi că simptomele durerii „scad” la toți pacienții cu PC în desfășurare. (*Gradul 2C, acord moderat*). Nu există dovezi convingătoare că insuficiența pancreatică endocrină și exocrină sunt asociate cu ameliorarea durerii. (*Gradul 2C, acord moderat*).

Ce tipuri și cauze de durere trebuie investigate în PC?

Complicațiile pancreatice și extra-pancreatice pot contribui la durerea la fiecare pacient și trebuie investigate temeinic la momentul diagnosticării și dacă simptomele durerii se înrăutățesc. (*Gradul 1B, acord puternic*). Durerea în PC trebuie evaluată utilizând o abordare multidimensională, incluzând evaluarea intensității durerii, a modelului durerii și a impactului asupra funcției zilnice și a calității vieții. (*Gradul 1B,*

acord puternic). Încetarea alcoolului și, eventual, fumatul, ameliorează durerea în PC. (Gradul 1B, acord moderat). Suplimentarea cu enzime pancreatice nu este recomandată pentru tratamentul durerii în PC. (Gradul 1B, acord moderat). Antioxidanții nu sunt recomandați pentru tratamentul durerii în PC. (Gradul 1B, acord moderat).

Ce analgezice sunt recomandate pentru durerea în PC?

Orientarea standard pentru terapia analgezică medicală în PC respectă principiile ”scării de ameliorare a durerii” oferită de OMS. (Gradul 1B, acord puternic). Principiul se bazează pe introducerea secvențială a medicamentelor cu potență analgezică crescătoare, titrată până la dispariția durerii. *Paracetamolul* este analgezic preferat la nivelul I datorită efectelor secundare limitate, în timp ce medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) trebuie să fie evitate din cauza toxicității lor gastrointestinale. Dacă este necesar, IPP-urile ar trebui utilizate la pacienții cu PC care prezintă un risc crescut de apariție a ulcerului peptic. *Tramadolul* este analgezic preferat la nivelului II și s-a dovedit a fi superior morfinei la pacienții cu PC, cu mai puține efecte secundare gastrointestinale pentru același nivel de analgezie. Nivelul III analgezie cuprinde grupul de opioide puternice, cum ar fi morfina. Există diferențe majore în efectele pozitive și negative ale opiaceelor. Se sugerează că unele medicamente, cum ar fi *oxicodona*, pot fi mai eficace pentru atenuarea durerii viscerale, inclusiv a durerii în PC. S-a estimat că până la 5% dintre pacienții supuși terapiei cu opioide pot dezvolta sindromul intestinului narcotic. Analgezice adjuvante sunt un grup heterogen de droguri inițial dezvoltat pentru indicații, altele decât durerea și includ: antidepresive, anti-convulsivante (inclusiv gabapentinoide: Gabapentin, Pregabalin), anxiolitice. Deși analgezicele adjuvante au fost utilizate pe scară largă în clinică pentru a trata durerea la PC, numai gabapentinoidul, pregabalinul, a fost investigat într-un studiu randomizat controlat cu placebo și s-a constatat că determină ameliorarea moderată a durerii cu efecte secundare relativ limitate. Pacienții selectați pot primi medicamente antidepresive în doze mici, ca o recomandare și, în special, pot fi preferate medicamentele cu inhibare a recaptării serotoninei-noradrenalinei datorită profilului redus al efectului advers. La pacienții cu un model de durere sever și debilitant, se recomandă o abordare mai agresivă de sus în jos, care utilizează opioide combinate cu analgezice adjuvante ca terapie de primă linie, pentru a controla durerea.

Care este calendarul optim pentru terapia chirurgicală în PC?

Pentru a obține o ameliorare optimă a durerii pe

termen lung la pacienții care suferă de PC, intervenția chirurgicală precoce este mai favorizată decât cea într-un stadiu mai avansat al bolii (Gradul 2B, acord slab). Durata QoL pe termen lung este îmbunătățită după intervenția chirurgicală timpurie (<3 ani de la debut) comparativ cu intervenția chirurgicală la un stadiu mai avansat de boală. (Gradul 2C, acord).

Concluzii

Pancreatita cronică afectează substanțial indicatorii de calitate a vieții și randamentul social al unui mare număr de persoane de vârsta aptă de muncă. Diagnosticul oportun cu aplicarea unor cure de tratament adecvate sunt abile să stopeze progresarea maladiei și astfel să amelioreze calitatea vieții multor pacienți ce au dezvoltat o PC. Relevarea stadiilor incipiente ale PC, când se determină doar leziuni de focar în pancreas este dificilă. Sunt situații când pacienții prezintă simptome de boală timp îndelungat până la stabilirea diagnozei. Cazul clinic prezentat reflectă dificultățile abordării practice a unui caz cu pancreatită cronică avansată. În pofida înțelegerii mecanismelor de dezvoltare a bolii, stabilirea diagnosticului rămâne departe de a fi o rutină. Furnizarea de orientări clinice bazate pe dovezi de ultimă oră în abordarea practică a cazurilor clinice de pancreatită cronică este utilă pentru a ajuta comunitatea medicală la gestionarea pacienților suferinzi. Declarațiile descrise se bazează pe recentele recomandări care au fost incluse în Ghidurile Internaționale. Colaborarea medicilor de diferite specialități poate contribui îmbunătățirii situației în diagnosticul și tratamentul pancreatitei cronice.

Bibliografie

1. Anderson SW and Soto JA. Pancreatic duct evaluation: Accuracy of portal venous phase 64 MDCT. *Abdom Imaging* 2009; 34: 55-63.
2. Bertolotto M, D’Onofrio M, Martone E, et al. Ultrasonography of the pancreas. 3. Doppler imaging. *Abdom Imaging* 2007; 32: 161–70.
3. Issa Y, Kempeneers MA, van Santvoort H, et al. Diagnostic performance of imaging modalities in chronic pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol* 2017; in press.
4. Lo’hr JM, Dominguez-Munoz E, Rosendahl J, et al. United European Gastroenterology evidencebased guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterology Journal* 2017; 47: 7–8.
5. Remer EM and Baker ME. Imaging of chronic pancreatitis. *Radiol Clin N Am* 2002; 40: 1229–1242.
6. Strobel D, Bernatik T, Blank W, et al. Incidence of bleeding in 8172 percutaneous ultrasound-guided intra-abdominal diagnostic and therapeutic interventions – results of the prospective multicenter DEGUM interventional ultrasound study (PIUS study). *Ultraschall Med* 2015; 36: 122–131.
7. Tsao TF, Kang RJ, Tyan YS, et al. Color Doppler twinkling artifact related to chronic pancreatitis with parenchymal calcification. *Acta Radiol* 2006; 47: 547–548.

BRONȘIECTAZII, TUBERCULOZĂ ȘI *ASPERGILLUS*: DIFICULTĂȚI ȘI PERSPECTIVE

Oxana Munteanu – dr. șt. med., conf. univ.,
Irina Voloșciuc – medic rezident, drd.,
Doina Rusu – dr. șt. med., conf. univ.
Eugenia Scutaru – medic rezident,
Victor Botnaru – dr. hab. șt. med., prof. univ.,
Departamentul Medicină Internă,
Disciplina Pneumologie și Alergologie,
IP USMF „Nicolae Testemițanu”
tel.: +373 69010766, oxana.munteanu@usmf.md

Rezumat

Pacienții cu bronșiectazii non-fibroză chistică asociază frecvent un risc sporit de colonizare a căilor aeriene de către bacterii patogene și alte microorganisme, inclusiv și fungi filamentoși. Aspergiloza pulmonară cronică (APC) a fost recunoscută recent ca și una dintre bolile cu o povară semnificativă la nivel mondial prin evaluarea incidenței acesteia. Este asociată cu o mortalitate și morbiditate importantă, fără a avea strategii de management bine structurate. APC aproape întotdeauna afectează pacienți cu anumite patologii pulmonare cronice subiacente ce au condus la apariția bronșiectaziilor, a unor cavități sau bule. La nivel mondial, cel mai frecvent factor predispozant pentru APC este tuberculoza pulmonară tratată anterior. Considerând un subiect actual și pentru Republica Moldova prin incidența mare a tuberculozei, prezentăm două cazuri clinice care vin să ilustreze atât dificultățile de conlucrare cu unii pacienți diagnosticați cu tuberculoză, dar și subestimarea riscului de asociere a infecției fungice la un pacient cu sechele importante (bronșiectazii, cavități) în lipsa unor protocoale locale ce ar facilita diagnosticarea și tratamentul pacienților cu APC.

Cuvinte-cheie: bronșiectazii, tuberculoză, aspergiloza

Summary. Bronchiectasis, tuberculosis and *Aspergillus*: difficulties and expectations

In patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis, the airway is usually colonized by bacterial pathogens and other microorganisms, including filamentous fungi. Chronic pulmonary aspergillosis (CPA) has recently been recognised as a significant global health burden disease according its incidence. It is associated with significant morbidity and mortality and the optimal management strategy is not well-defined. CPA affects patients with an underlying chronic lung condition that results in the formation of bronchiectasis, an air-filled cavity or bulla. Worldwide, by far the most common predisposing factor for CPA is previously treated TB. Considering the fact that tuberculosis is still a hot topic for Republic of Moldova, we present two clinical cases that illustrate both the difficulties of working with some patients diagnosed with tuberculosis and the underestimation of the risk of superimposed fungal infections in a patient with significant sequelae (bronchiectasis, cavities) in the absence of local protocols that would facilitate the diagnosis and treatment of patients with CPA.

Key words: bronchiectasis, tuberculosis, aspergillosis

Резюме. Бронхоэктазы, туберкулез и *Aspergillus*: затруднения и перспективы

У пациентов с бронхоэктазами повышен риск колонизации дыхательных путей патогенными бактериями и другими микроорганизмами, в том числе грибами. Учитывая показатели заболеваемости, хронический аспергиллез легких (ХАЛ) был недавно признан одним из заболеваний со значительным глобальным бременем. Увеличение заболеваемости и смертности от аспергиллеза происходит на фоне отсутствия четких стратегий диагностики и лечения. ХАЛ почти всегда развивается у пациентов с некоторыми хроническими заболеваниями легких, обусловившими появление бронхоэктазов, полостей либо эмфизематозных булл. Во всем мире, туберкулез легких является наиболее распространенным фактором, предрасполагающим к ХАЛ. Учитывая высокий уровень заболеваемости туберкулезом в Молдове, представляем два клинических случая, которые иллюстрируют трудности ведения некоторых пациентов с туберкулезом, а также недооценку риска присоединения грибковой инфекции у пациентов с серьезными остаточными изменениями (бронхоэктазы, полости) в условиях отсутствия клинических рекомендации по диагностике и лечению пациентов с ХАЛ.

Ключевые слова: бронхоэктазы, туберкулез, аспергиллез

Introducere

Etiologia bronșiectaziilor variază mult pe plan geografic și funcție de vârstă [1-4]. Fibroza chistică reprezintă un factor etiologic important la copii și la

adulții tineri. Tot mai multiple sunt publicațiile care prezintă bronșiectaziile ca și comorbiditate frecventă la adulții cu astm bronșic și la cei cu bronhopneumopatie cronică obstructivă [2, 5], iar *overlap*-ul BPCO

cu bronșiectaziile este raportat ca și o cauză a creșterii mortalității la pacienții cu BPCO [6]. Totuși, în majoritatea studiilor cele mai frecvente rămân a fi bronșiectaziile postinfecțioase (post-pneumonice sau post-tuberculoase) [1]. În toate statisticile este impunătoare (circa 40-50%) cota cazurilor interpretate ca fiind idiopatice (chiar și în centrele dotate tehnologic).

La pacienții cu bronșiectazii non-fibroze chistice (Br-non FC) căile aeriene sunt frecvent colonizate de bacterii patogene și alte microorganisme, inclusiv și fungii filamentoși. La indivizii sănătoși, sporii fungilor sunt rapid eliminați prin escalatorul mucociliar și fagocitați de celulele sistemului imun înăscut. *Clearance*-ul mucociliar defectuos la pacienții cu boli pulmonare cronice (bronșiectazii, BPCO, sechele post-tuberculoase etc.) favorizează persistența sporilor în căile respiratorii [7, 8].

Cazul clinic 1

Pacienta S., 67 ani, medic, fusese diagnosticată și tratată pentru tuberculoză pulmonară la vârsta de 17 ani, cu recidive la 37 ani, la 59 ani și la 63 ani. Diagnosticul afirmat doar în baza modificărilor la radiografia toracelui, examenele microscopice și bacterologice pentru identificarea *M.tuberculosis* fiind constant negative (la ultima recidivă utilizate inclusiv metode moleculare genetice). La vârsta de 37 ani mai este stabilit și diagnosticul de astm bronșic în baza unui sindrom obstructiv bronșic sever (dar ireversibil) și a eozinofiliei marcate în spută (50%). Tratamentul inhalator cu efect clinic insuficient, pacienta fiind nevoită să administreze corticosteroizi sistemici, care ameliorau manifestările obstrucției bronșice.

Arhiva imagistică accesibilă din 2011, un an anterior ultimei recidive. Radiografia din decembrie 2011 (fig. 1A) atestă opacități în lobii superiori bilateral, unele cu incluziuni de calciu, modificări retractile cu ascensionarea hilurilor bilateral, dar și cele sugestive pentru bronșiectazii (semnul șinelor de tramvai, opacități inelare multiple în rozetă) în câmpurile superioare și mai extinse în câmpurile medii. Leziunile descrise fusese interpretate ca și sechele post-tuberculoase. Radiografia repetată la 5 luni (aprilie 2012 - fig. 1B), cu progresarea opacităților nodulare în câmpurile pulmonare medii și inferioare bilateral, coroborată cu manifestările sindromului de impregnare infecțioasă (fatigabilitate, scădere ponderală peste 4 kg), tusea persistentă (spută surie, rareori cafenie-negricioasă, 50 ml zilnic) la o pacientă cu sechele post-tuberculoase și cu factori de risc (corticoterapie sistemică de circa 15 ani) fusese considerate recidivă a tuberculozei, în lipsa unei confirmări bacteriologice, cu inițierea tratamentului antituberculos.

Primul examen imagistic prin tomografie computerizată de înaltă rezoluție (fig. 2A) a fost efectuat la 2

luni de tratament antituberculos (iunie 2012). Detectarea bronșiectaziilor (cilindrice, varicoase și chistice extinse bilateral) de comun cu titrul sporit de IgE totale (470 UI/ml), eozinofilia sanguină (16%) și în spută (50%), sputocultura pozitivă pentru *A.fumigatus* 10⁶ la o pacientă cu un astm sever au argumentat diagnosticarea aspergilozei bronhopulmonare alergice (ABPA), însă s-a continuat tratamentul antituberculos fără medicație antifungică. La 6 luni de tratament antituberculos pacienta relatase o ameliorare a sindromului de impregnare infecțioasă, dar fără o dinamică pozitivă a leziunilor la radiografie (fig. 1C). Interpretat ca și caz vindecat.

HRCT repetat peste 3 ani (mai 2015 - fig. 2B) a identificat aceleași modificări, dar cu o extindere și progresare a leziunilor (apariția mai multor bronșiectazii chistice și a manifestărilor de bronșiolită). În sputocultură din nou prezent *A.fumigatus*. Inițiat tratamentul cu itraconazol și corticosteroizi sistemici, pe care pacienta l-a urmat doar 1 lună din cauza toleranței dificile (sindrom dispetic) și a costurilor mari ale medicației. Pe radiografia din septembrie 2016 (fig. 3A) s-a atestat apariția de noi infiltrații pulmonare în lobul superior pe dreapta, care nu s-au rezolvat după un tratament antibacterian (fig. 3B) și fac indicată HRCT toracică (15.09.2016 - fig. 4), care a vizualizat progresarea modificărilor fibrotice, bronșiectaziile umplute cu secret, îngroșarea pleurei apicale bilateral, dar mai pronunțat pe dreapta, care ar putea caracteriza modificările tipice pentru APC, dar și calcificări pleurale și parenchimatose ca și sechele ale tuberculozei suportate. Titrul sporit de IgE totale (790 UI/ml), eozinofilia sanguină și din spută, cultura pozitivă pentru *Aspergillus fumigatus* susțin acest diagnostic. Dar pacienta nu administrează tratament antifungic din lipsa resurselor financiare, continuă tratamentul inhalator și cu corticosteroizi sistemici.

Acest caz vine să ilustreze dificultățile de diagnostic diferențial dintre APC și infecția cu *M.tuberculosis* la o pacientă cu factori de risc, într-o țară cu incidență mare a tuberculozei în condițiile accesului limitat la metode de identificare a fungilor (imposibilitatea testării precipitinelor serice pentru *Aspergillus*, biopsiile transbronșice fără ghidare imagistică și însămănțare a țesutului pulmonar biopat), dar și cu lipsa compensării tratamentului antifungic în condițiile diagnosticării prin metoda culturală și datele imagistice înalt sugestive. Lipsa culturilor pozitive pentru *M.tuberculosis*, precum și progresarea leziunilor pulmonare cu extinderea proceselor fibrotice ar justifica necesitatea tratamentului antifungic și nu antituberculos, care uneori este administrat din teama de a omite o tuberculoză activă, din necesitatea de a da un tratament la un pacient simptomatic, din accesibi-



A

B

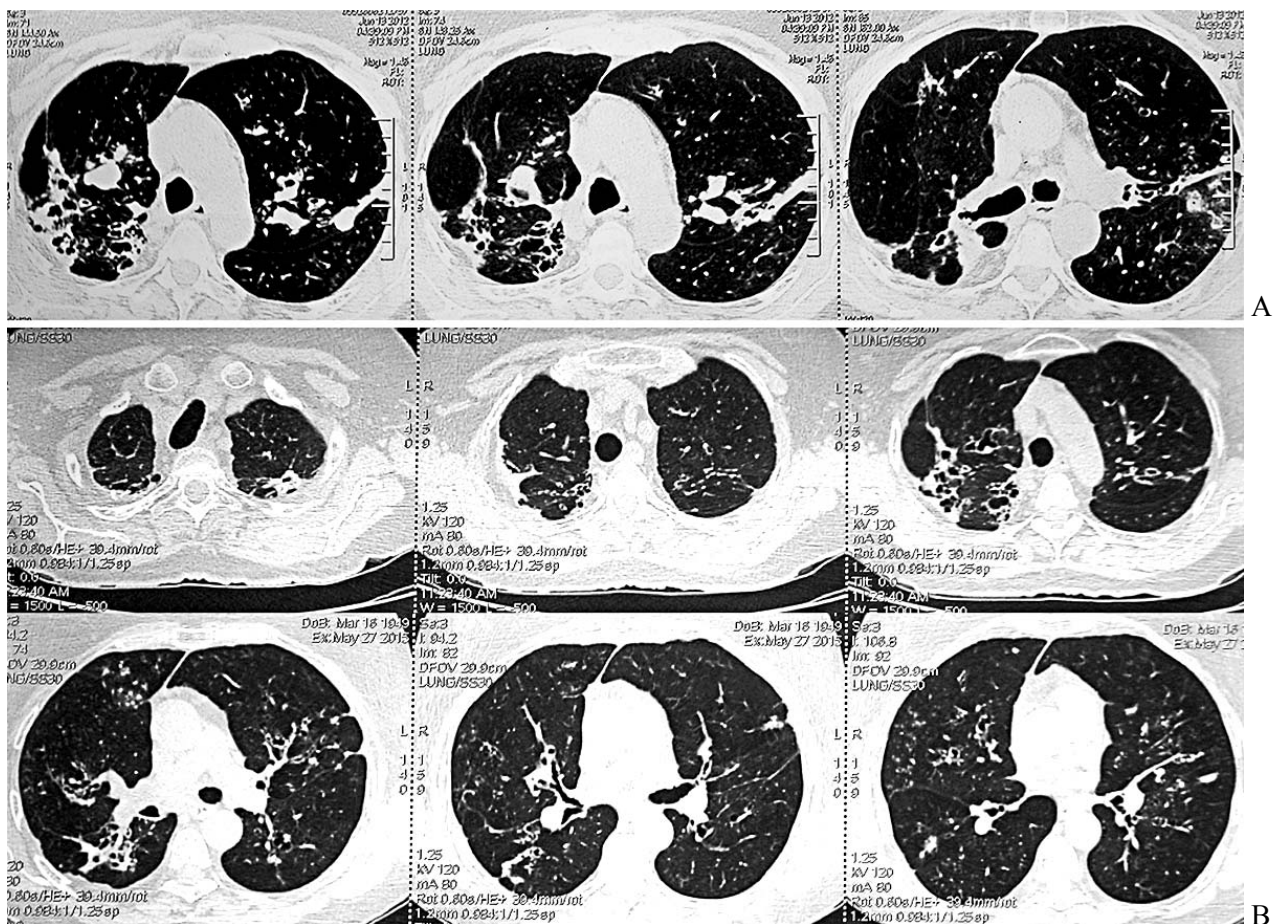
C

Fig. 1

A - radiografia toracelui incidența postero-anterioară efectuată la vârsta de 62 ani (2011) atestă opacități în lobii superiori bilateral, unele cu incluziuni de calciu, modificări retractile cu ascensionarea hilurilor bilateral, aderențe pleuropericardice pe stânga – apreciate ca și sechele posttuberculoase. Semne radiologice de bronșiectazii (semnul șinelor de tramvai, opacități inelare multiple în rozetă) în câmpurile pulmonare superioare și mai extinse în câmpurile medii.

B - radiografia repetată la 5 luni (aprilie 2012) pune în evidență apariția opacităților nodulare și a infiltrațiilor peri-bronhovasculare cu o accentuare de desen pulmonar în câmpurile pulmonare medii și inferioare bilateral.

C - radiografia efectuată la 6 luni de tratament antituberculos (octombrie 2012) atestă lipsa unei evoluții imagistice a leziunilor pulmonare comparativ cu cea precedentă.



A

B

Fig. 2

A - tomografie computerizată de înaltă rezoluție efectuată la 2 luni de tratament antituberculos (iunie 2012) a demonstrat prezența bronșiectaziilor bilateral (cilindrice, varicoase și chistice) mai extinse în lobii superiori, unele impactate cu secreții, îngroșarea pleurei.

B - HRCT repetat peste 3 ani (mai 2015) a identificat aceleași modificări, dar cu o extindere și progresare a leziunilor, apariția mai multor bronșiectazii chistice și a manifestărilor de bronșiolită.

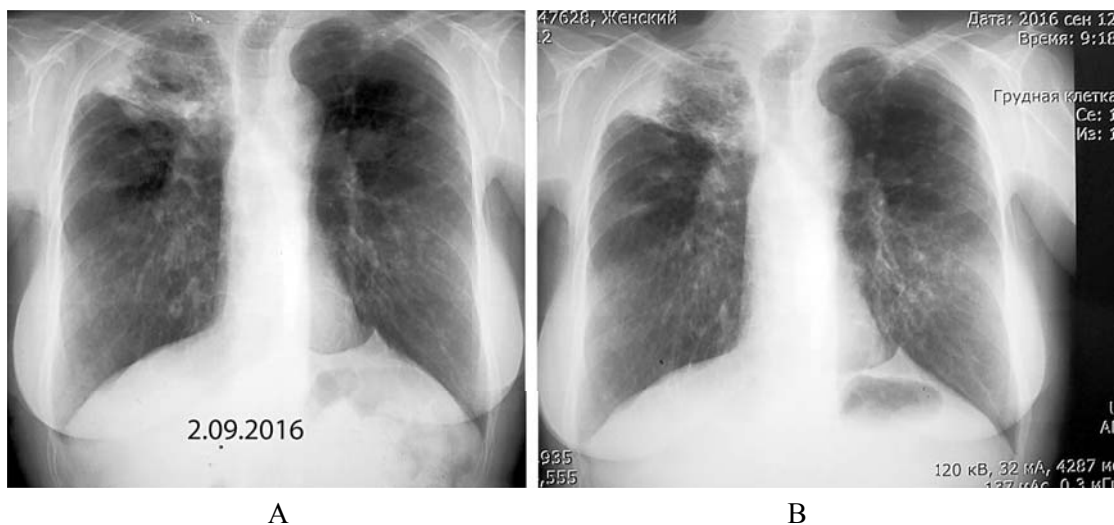


Fig. 3

A – radiografia toracică (septembrie 2016) a pus în evidență apariția infiltrațiilor pulmonare în lobul superior pe dreapta, care nu s-au rezolvat după 10 zile de tratament antibacterian - figura B.

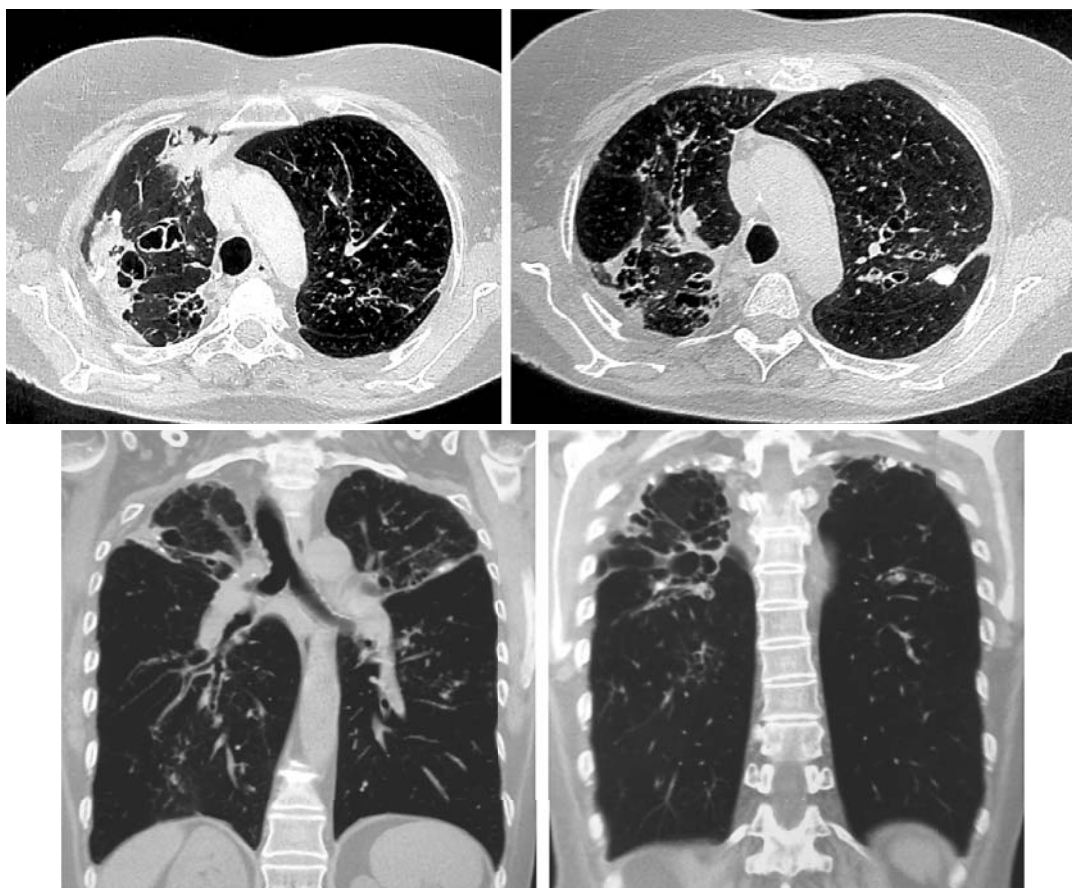


Fig. 4

HRCT toracică (15.09.2016) evidențiază progresarea modificărilor fibrotice, îngroșarea pleurei apicale bilateral (mai pronunțat pe dreapta), lobi superiori micșorați în volum, multiple bronșiectazii chistice, unele umplute cu secret, calcificări pleurale și parenchimatoase ca și sechele ale tuberculoz.

litatea la tratamentul gratuit în Republica Moldova și din lipsa compensării tratamentului antifungic.

Cazul clinic 2

Pacient, 28 ani, fumător 10 pachet/an, se prezintă în ianuarie 2017 în stare gravă cu hemoptizie permanentă (50 ml/24h), senzație de hipertermie la nivelul

hemitoracelui stâng, astenie, inapetență. La vârsta de 22 ani (2011) a fost identificat cu bacteriologie pozitivă (BAAR+, GeneXpert +, cultură pozitivă *M.tuberculosis*) în spută (lipsă radiogramă). Peste un an (2012) diagnosticat cu tuberculoza pulmonară diseminată, bilaterală, BAAR și culturi intens pozitive.

Radiografia toracelui (fig. 5 A) pune în evidență multiple opacități nodulare de diferite dimensiuni, unele confluențe, mai extinse pe stânga, în lobul superior pe stânga suspexție de cavități sau bronșiectazii chistice. Prezența semnelor șinelor de tramvai bilateral susține diagnosticul de bronșiectazii la un pacient cu infecție pulmonară.

După 2 luni de tratament antituberculos linia I este pierdută din supraveghere (lipsa examenului imagistic la 2 luni de tratament). Peste 8 luni de abandon, reincludere în tratament cu negativarea prin BAAR la a 4-a lună de tratament, prin culturi - după a 8-a lună de tratament (lipsește radiografiile la sfârșitul tratamentului). În septembrie 2013 fiind considerat ca și caz vindecat. Efectuează radiografia peste 2 ani de la prima (fig. 5 B), unde se atestă sechele posttbc apical pe dreapta (fibroză și calcinate, hil ascensionat), iar pe stânga suspexție de bronșiectazii sau cavernă

restantă, nu se exclude aspergilomul. Cu testele moleculare și bacteriologia sputei pentru *M.tuberculosis* negative, pacientul fiind neasigurat, nu se indică alte investigații pentru confirmarea bronșiectaziilor și a infecției fungice suspexate.

Fiind în grupul de supraveghere, anual din 2013 până în 2017 efectuează radiografia toracelui și examinări bacteriologice pentru *M.tuberculosis*. Radiografic se atestă evoluția modificărilor în lobul superior pe stânga cu apariția semnelor certe de aspergilom (confirmat la HRCT din 2017, fig. 6) opacitate sferică omogenă, localizată în interiorul cavității (ocupă toată cavitătea), înconjurată de o zonă aerică hipertransparentă (halou aeric) cu aspect de semilună, însoțită de îngroșări pleurale. Remarcăm și apariția unor opacități nesistematizate în câmpul pulmonar mediu pe dreapta din 2016. Testele bacteriologice pentru *M.tuberculosis* rămân negative până în aprilie 2017.

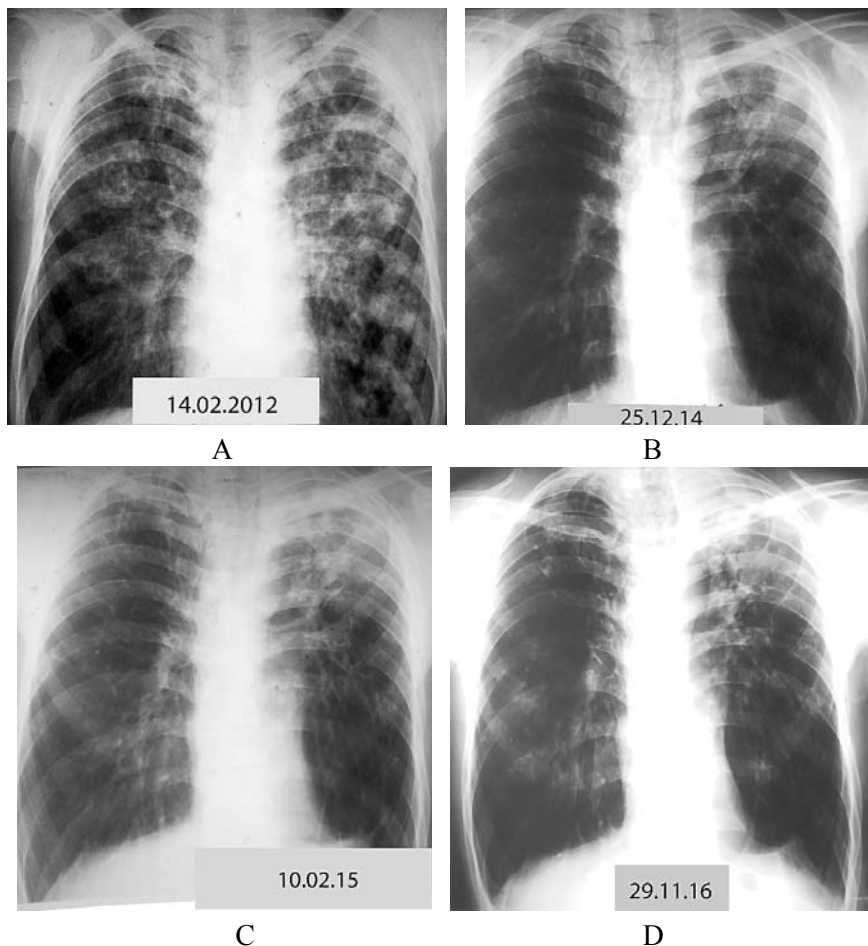


Fig. 5

A - Radiografia toracelui (februarie 2012) efectuată la un an de la identificarea bacteriologică a *M. tuberculosis* (fără tratament antituberculos), a pus în evidență prezența bilateral a multiplelor opacități nodulare de diferite dimensiuni, unele confluențe, mai extinse pe stânga, semnul „șinelor de tramvai”. În lobul superior pe stânga suspexție de cavități sau bronșiectazii chistice.

B – radiografia toracelui peste 2 ani (decembrie 2014) a detectat sechele posttbc apical pe dreapta (fibroză și calcinate, hil ascensionat), iar pe stânga suspexție de bronșiectazii sau cavernă restantă, nu se exclude colonizarea cu *Aspergillus*.

C, D – radiografiile ce pun în evidență semne imagistice certe de aspergilom: *fungus ball* în interiorul opacității inelare și semnul haloului aeric (hipertransparentă semilunară).

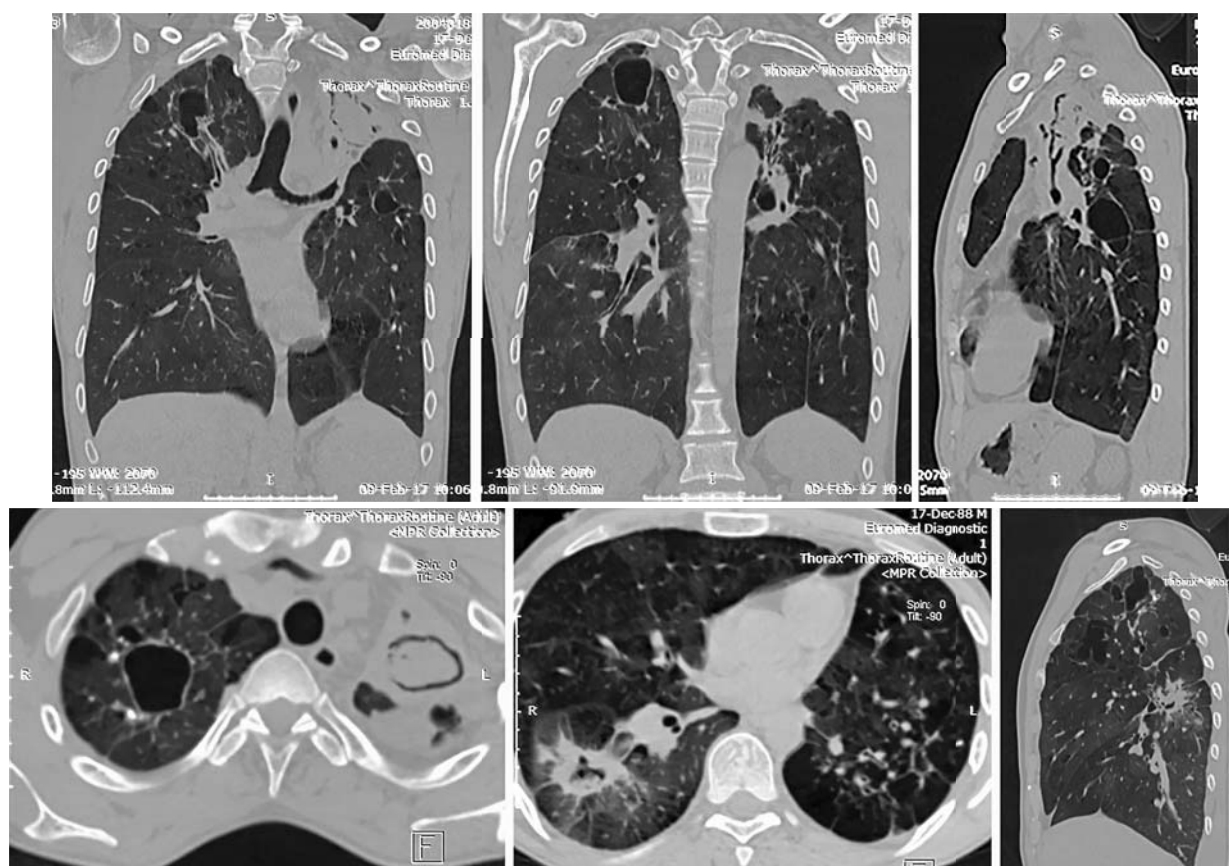


Fig. 6

HRCT pulmonară prezintă aspergilomul intracavitar în lobul superior pe stânga, ce apare sever distorsionat, cu micșorare în volum, bronșiectazii multiple, cilindrice, chistice, mai multe în lobi superiori, dar și apariția unui nou aspergilom în segmentul 6 pe dreapta, haloul de sticlă mată în jurul cavității mai probabil din hemoragie.

Menționează hemoptizii din 2015, cu progresare până la hemoragii pulmonare repetate (400 ml sânge), pentru care urmează doar tratament hemostatic. Hemoragiile pulmonare repetate, persistente au determinat adresări frecvente la medicul pneumolog. Efectuarea HRCT pulmonară a fost dictată în special de bacteriologia negativă pentru tuberculoză la un pacient simptomatic, dar efectuată doar peste 4 ani (fig. 6) de la apariția primelor manifestări imagistice de aspergilom.

Pacientul a început tratamentul antituberculos și nu administrează tratament antifungic din lipsa posibilităților financiare pentru a acoperi un astfel de tratament.

Cazul dat vine să ilustreze atât dificultățile de conlucrare cu unii pacienți diagnosticați cu tuberculoză (inițierea tardivă, peste 1 an de la depistare, a medicației, abandonarea tratamentului după 2 luni), dar și sechelele importante ale unui proces pulmonar extins și cu tratament tardiv început și, nu în ultimul rând, subestimarea riscului de asociere a infecției fungice la un pacient cu sechele importante (bronșiectazii, cavități) și managementul ulterior al acestor complicații în lipsa protocoalelor locale și a accesibilității reduse la tratament.

Discuții

Sunt puține studii dedicate infecțiilor fungice la pacienții cu Br-non FC, fiind mai multe publicații referitoare la pacienții cu fibroză chistică și în care se arată că administrarea curelor frecvente sau prelungite de antibiotice determină o creștere a colonizării cu *C. albicans*, precum și a izolării mai frecvente a acestor fungi [9,10]. Dar nu întotdeauna rezultatele obținute la pacienții cu fibroză chistică pot fi extrapolate pentru cei cu Br-non FC. Un studiu prezentat de *Máiz L. și colegii*, efectuat în baza examinării a 252 pacienți cu Br-non FC, a evidențiat la pacienții ce au administrat cure lungi de antibioticoterapie, o persistență crescută a *C. albicans*, dar nu și a speciilor de *Aspergillus*. O explicație posibilă este subestimarea identificării *Aspergillus*, deoarece se utilizase doar metodele culturale, nu și tehnici bazate pe răspunsul imun sau pe identificarea ADN cum se practicasă în studiile la pacienții cu fibroză chistică. În același timp, prezența fungilor *Aspergillus* s-a semnalat la pacienții care prezentau persistența sputei purulente zilnic [8].

Bronșiectaziile sunt întâlnite în mai multe sindroame *Aspergillus*-asociate. Aspergiloza bronhopulmonară alergică (ABPA), ca și complicație a astmului bronșic, condiționează apariția bronșiectaziilor (crite-

riu diagnostic pentru ABPA), sau poate complica bronșiectaziile preexistente de o altă etiologie, mai frecvente fiind cele postinfecțioase. Aspergilomul se poate dezvolta la pacienții cu bronșiectazii masive și distorsionare severă a parenchimului pulmonar, pe când bronșita fungică se poate complica cu bronșiectazii. BPCO crește riscul asocierii infecției cu *Aspergillus*, dar la fel, se poate complica cu bronșiectazii în absența infecției fungice. Aspergiloza invazivă, mai des întâlnită la persoanele cu imunocompromitere, este diagnosticată și în absența imunosupresiei, dar la pacienți cu boli pulmonare cronice, inclusiv bronșiectazii.

Aspergillus poate condiționa progresarea bronșiectaziilor sau poate determina apariția acestora. Pe lângă cazurile de bronșiectazii cauzate de boli mai frecvente cum sunt BPCO și astmul bronșic, sunt raportate tot mai multe cazuri cu implicarea *Aspergillus* la pacienții cu forme congenitale de bronșiectazii cum ar fi cele din sindromul Kartagener sau Swyer McLeod, ceea ce sugerează că *Aspergillus* poate complica evoluția bronșiectaziilor de orice etiologie. De Soyza și Aliberti descriu două modele de overlap ale bronșiectaziilor cu *Aspergillus* [11]: unul în care are loc asocierea infecției cu *Aspergillus* pe un țesut pulmonar intact cu dezvoltarea ulterioară a bronșiectaziilor, al doilea fiind de asociere a infecției fungice la pacienții cu bronșiectazii preexistente de altă etiologie.

Cercul vicios descris de Cole este privit actualmente ca și verigă patogenetică principală în patogenia bronșiectaziilor [12]. Se conturează trei aspecte relevante pentru maladia aspergilară. Afectarea clearance-ului mucociliar facilitează atât persistența bacteriilor și a fungilor, precum și creșterea riscului de asociere a infecțiilor virale. Astfel că în infecția pulmonară cu *Aspergillus*, spre exemplu în bronșita aspergilară, persistența antigenelor *Aspergillus*-asociate, care lezează direct căile aeriene, de exemplu proteazele produse de *Aspergillus*, poate conduce la dereglări ale secreției de mucus prin MUC5AC, ce condiționează retenția secrețiilor și progresarea bronșiectaziilor [13]. Componenta neutrofilică semnificativă în bronșiectazii, în special nivelul înalt de elastază, poate afecta mecanismele protective ale gazdei și împiedică opsonofagocitoza sau alte metode de clearance bacterian. Acest mecanism poate avea un rol important în dezvoltarea bolilor aspergilară, dar rămâne încă puțin studiată semnificația acestuia în dezvoltarea bronșiectaziilor [12]. În cazul bronșiectaziilor existente leziunile la nivelul peretelui bronșic pot contribui la dezvoltarea maladiilor aspergilară. Bronșiectaziile chistice sau bolile ce distorsionează sever structurile bronșiole terminale/alveole, cum ar fi tuberculoza, contribuie la dezvoltarea aspergiloamelor în interiorul acestor cavități.

Actualmente apar tot mai multe discuții referitoare la patogenia și tratamentul acestor boli *Aspergillus*-asociate. Aspergiloza pulmonară cronică (APC) a fost recunoscută recent ca și una dintre maladiile cu o povară semnificativă la nivel mondial prin evaluarea incidenței acesteea [14,15]. Este asociată cu o mortalitate și morbiditate importantă, fără a avea strategii de management bine structurate. Tratamentul este de lungă durată din cauza recidivelor frecvente și poate fi limitat de efectele adverse intolerabile și dezvoltarea rezistențelor. APC aproape întotdeauna afectează pacienți cu anumite patologii pulmonare cronice subiacente ce au condiționat apariția unor cavități sau bule.

La nivel mondial, cel mai frecvent factor predispozant pentru APC este tuberculoza pulmonară tratată anterior. Alte asociații includ infecția cu micobacterii atipice, BPOC, bronșiectaziile, sarcoidoza, cancerul pulmonar, ABPA și pneumotoraxul. Unii pacienți pot avea concomitent mai multe boli predispozante pentru dezvoltarea infecției fungice [16]. Proporția pacienților cu APC printre pacienții tratați de tuberculoză variază de la 15,3% în Manchester, Marea Britanie la 93% în Coreea [16]. Persistența cavităților pulmonare la radiografia toracelui 6 luni după tratamentul de succes al tuberculozei a fost raportată la 21% dintre minerii din Africa de Sud și 23% într-un studiu din America de Nord [17,18]. Conform unor studii aspergiloamele sunt identificate la 14% dintre pacienții tratați pentru tuberculoză pulmonară la 1 an de la negativarea sputei și la 22% la 4 ani, pe când precipitinele pentru *Aspergillus* sunt pozitive la 25% la 1 an [15,19,20]. Aceste cifre se consideră a fi subestimate, fiindcă utilizarea CT ca și metodă de supraveghere a arătat o rată de cavități restante ce depășește 30%, iar pentru tuberculoza multidrog rezistentă este și mai mare [21,22]. Bazându-ne pe aceste date, am putea estima o prevalență mondială a APC ca și consecință a tuberculozei de aproximativ 1,2 mln [14].

Sunt mai multe studii care au estimat costurile înalte pentru tratamentul pacienților cu tuberculoză în țările Europene și au argumentat necesitatea unor vaccinuri noi mai efective, însă totodată mai multe publicații au subliniat subestimarea costurilor sechelelor posttuberculoase, bronșiectaziile fiind printre cele cu un impact important atât asupra costurilor de tratament al acestor pacienți, cât și prin reducerea importantă a calității vieții, în special la cei colonizați de *Pseudomonas aeruginosa* sau *Aspergillus* [8,23-26].

Concluzii

În țările cu resurse limitate, precum este Republica Moldova, aspergiloza pulmonară cronică este subdiagnosticată și subestimată ca și complicație a tuberculozei anterior suportate sau tratate. O parte

dintre acești pacienți pot fi eronat diagnosticați cu recidive ale tuberculozei, ambele boli fiind caracterizate de unul sau mai multe simptome cronice precum fatigabilitatea, dispneea, durerea toracică și tusea. Necesitatea accesibilității testelor de diagnostic, a medicamentelor pentru aspergilozele pulmonare în instituțiile medicale de stat, precum și crearea unor protocoale locale, este dictată de statisticile prezentate în studiile efectuate atât în țările cu o incidență joasă a tuberculozei, precum și în cele cu o incidență înaltă cum este Republica Moldova.

Bibliografie

- Goeminne, P.C. and A. De Soyza, *Bronchiectasis: how to be an orphan with many parents?* Eur Respir J, 2016. **47**(1): p. 10-3.
- Quint, J.K., et al., *Changes in the incidence, prevalence and mortality of bronchiectasis in the UK from 2004 to 2013: a population-based cohort study.* Eur Respir J, 2016. **47**(1): p. 186-93.
- Amati, F., et al., *Investigating the Etiology of Bronchiectasis: You Do Not Find What You Do Not Look For.* Respiration, 2017. **93**(3): p. 228-229.
- Chalmers, J.D., et al., *The EMBARC European Bronchiectasis Registry: protocol for an international observational study.* ERJ Open Res, 2016. **2**(1).
- Hurst, J.R., et al., *COPD-bronchiectasis overlap syndrome.* Eur Respir J, 2015. **45**(2): p. 310-3.
- Goeminne, P.C., et al., *Mortality in non-cystic fibrosis bronchiectasis: a prospective cohort analysis.* Respir Med, 2014. **108**(2): p. 287-96.
- Liu JC, M.D., Gaillard EA, *What is the clinical significance of filamentous fungi positive sputum cultures in patients with cystic fibrosis?* J Cyst Fibros 2013(12): p. 187-193.
- Maiz, L., et al., *Prevalence and factors associated with isolation of Aspergillus and Candida from sputum in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis.* Respiration, 2015. **89**(5): p. 396-403.
- Jubin V, R.S., Stremler Le Bel N, et al., *Risk factors for Aspergillus colonization and allergic bronchopulmonary aspergillosis in children with cystic fibrosis.* Pediatr Pulmonol 2010. **45**: p. 764-771.
- Bargon J, D.N., Köhler B, et al., *Prophylactic antibiotic therapy is associated with an increased prevalence of Aspergillus colonization in adult cystic fibrosis patients.* Respir Med Mycol, 1999. **93**: p. 835-838.
- De Soyza, A. and S. Aliberti, *Bronchiectasis and Aspergillus: How are they linked?* Med Mycol, 2017. **55**(1): p. 69-81.
- Boyton RJ, A.D., *Bronchiectasis: current concepts in pathogenesis, immunology, and microbiology.* Annu. Rev. Pathol., 2016. **11**: p. 523-554.
- Oguma T, A.K., Tomomatsu K et al., *Induction of mucin and MUC5AC expression by the protease activity of Aspergillus fumigatus in airway epithelial cells.* J Immunol, 2011(187): p. 999-1005.
- Denning, D.W., A. Pleuvry, and D.C. Cole, *Global burden of chronic pulmonary aspergillosis as a sequel to pulmonary tuberculosis.* Bull World Health Organ, 2011. **89**(12): p. 864-72.
- Kosmidis, C. and D.W. Denning, *The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis.* Thorax, 2015. **70**(3): p. 270-7.
- Smith, N.L. and D.W. Denning, *Underlying conditions in chronic pulmonary aspergillosis including simple aspergilloma.* Eur Respir J, 2011. **37**(4): p. 865-72.
- Sonnenberg, P., et al., *HIV-1 and recurrence, relapse, and reinfection of tuberculosis after cure: a cohort study in South African mineworkers.* Lancet, 2001. **358**(9294): p. 1687-93.
- Hamilton, C.D., et al., *The value of end-of-treatment chest radiograph in predicting pulmonary tuberculosis relapse.* Int J Tuberc Lung Dis, 2008. **12**(9): p. 1059-64.
- listed], N.a., *Aspergilloma and residual tuberculous cavities-the results of a resurvey.* Tubercle, 1970. **51**: p. 227-245.
- listed], N.a., *Aspergillus in persistent lung cavities after tuberculosis. A report from the Research Committee of the British Tuberculosis Association.* Tubercle, 1968. **49**: p. 1-11.
- Page ID, O.J., Onyachi N, et al., *Chronic Pulmonary Aspergillosis complicating treated pulmonary tuberculosis in Gulu, Uganda.* British Society for Medical Mycology 50th Annual Meeting. Manchester, April 27-29, 2014.
- de Valliere S., B.R., *Residual lung damage after completion of treatment for multidrug-resistant tuberculosis.* Int J Tuberc Lung Dis, 2004. **8**: p. 767-771.
- Diel, R., et al., *Costs of tuberculosis disease in the European Union: a systematic analysis and cost calculation.* Eur Respir J, 2014. **43**(2): p. 554-65.
- Diel, R., et al., *Tuberculosis: cost of illness in Germany.* Eur Respir J, 2012. **40**(1): p. 143-51.
- Nienhaus, A., et al., *Systematic review of cost and cost-effectiveness of different TB-screening strategies.* BMC Health Serv Res, 2011. **11**: p. 247.
- Diel, R., *The cost of tuberculosis sequelae.* Eur Respir J, 2014. **44**(3): p. 824-5.

METODELE INVAZIVE ÎN DIAGNOSTICUL INFECȚIEI CU HELICOBACTER PYLORI – MIJLOACE EFICIENTE CE SPORESC RATA DE ERADICARE

Doina Chiriac – medic rezident medicină internă, anul I,

Adela Țurcanu – dr. șt. med., conf. univ.,

Elina Berliba – dr. șt. med., conf. univ.,

Ludmila Tofan-Scutaru – dr. șt. med., conf. univ.,

Eugen Tcaciuc – dr. șt. med., conf. univ.,

Angela Peltec – dr. șt. med., conf. univ.,

Departamentul Medicină Internă,

Disciplina gastroenterologie,

IP USMF „Nicolae Testemițanu”

tel.: +373-79-369-827, doina__1@hotmail.com

Rezumat

Infecția *H. pylori* este o infecție bacteriană comună care a fost recunoscută de Organizația Mondială a Sănătății drept una dintre cele mai frecvente și majore infecții bacteriene dobândite ale sistemului digestiv uman. Infecția cu *H. pylori* este cauza principală al ulcerului peptic și este un factor de risc pentru limfomul gastric de tip MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) și adenocarcinomul gastric. Printre metodele invazive folosite pentru diagnosticul infecției *H. pylori* se numără testul rapid la urează, examinarea histologică a biopsiilor gastrice, examenul bacteriologic pentru obținerea culturii *H. pylori* și sensibilității la antibiotice. În ultimii ani, utilizarea tehnicii de cultură ca instrument de diagnostic a fost abandonată în favoarea metodelor neinvazive, sensibile și rapide. Cu toate acestea, se observă o creștere a rezistenței bacteriene la tratament antibacterian. Prin urmare, tehnica de cultură se dovedește utilă ca o metodă de diagnosticare care oferă informații privind profilul de susceptibilitate la antibiotice și joacă un rol important în tratamentul empiric cu antibiotice și gestionarea cazurilor refractare la tratament. O nouă metodă de cultivare a *H. pylori* prin cultivare microcapilară este avantajoasă datorită sensibilității sale înalte de diagnostic în comparație cu celelalte teste invazive. Scopul acestei lucrări este analiza datelor contemporane privind diagnosticul prin metode invazive a infecției *H. pylori* și în special examenul bacteriologic cu aprecierea sensibilității tulpinilor *H. pylori* cultivate la diferite antibiotice. Acest subiect reprezintă un interes pentru societatea medicală în contextul creșterii rezistenței la tratamentele antibacteriene.

Cuvinte-cheie: metode invazive de diagnostic infecția *H. pylori*, cultura clasică, cultura microcapilară

Summary. Invasive methods in diagnosis of helicobacter pylori infection – efficient tools which increase the rate of eradication

Helicobacter pylori (*H. pylori*) infection is a common bacterial infection that has been recognized by the World Health Organization as one of the most common and major acquired bacterial infections of the human digestive system. *H. pylori* is the main cause of peptic ulcer and is a risk factor for mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) and gastric adenocarcinoma. Among the invasive methods used for diagnosis of *H. pylori* infection are the rapid urease test, histological examination of gastric biopsies and bacteriological examination to obtain *H. pylori* culture and antibiotic susceptibility. Recently, the use of culture technology as a diagnostic tool has been abandoned in favor of non-invasive methods, which present good sensitivity and rapidity. However, it is observed an increasing rate of bacterial resistance to antibacterial treatment. Therefore, culture technique is considered to be useful as a diagnostic method that provides information about susceptibility profile of antibiotics, plays an important role in the empiric treatment and the management of refractory therapies. A new method of culture of *H. pylori* by microcapillary cultivation is advantageous due to its high diagnostic sensitivity compared to other invasive tests. The aim of this article is to analyze contemporary data about the diagnosis of *H. pylori* infection by invasive methods and especially the bacteriological examination with the evaluation of *H. pylori* strains susceptibility to different antibiotics. This topic represents the interest of the medical society in the context of increasing resistance to antibacterial therapies.

Key words: invasive diagnostical tools for *H. pylori*, classical culture, microcapillary culture

Резюме. Методы инвазивной диагностики инфекции с helicobacter pylori, повышающие эффективность эрадикации

Инфекция *H. pylori* является бактериальной инфекцией, которая была признана Всемирной Организацией Здравоохранения в качестве одной из наиболее частых приобретенных бактериальных инфекций пищеварительной системы человека. Инфекция *H. pylori* является главной причиной язвенной болезни и является фактором риска для лимфомы желудка тип MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) и аденокарциномы желудка. К инвазивным методам диагностики инфекции *H. pylori* относятся быстрый уреазный тест, гистологическое исследование биоптата из желудка и бактериологическое исследование с получением культуры *H. pylori* и

чувствительности к антибиотикам. В последние годы, бактериологическое исследование не использовалось широко в связи с использованием неинвазивных методов диагностики, которые имели высокую чувствительность и скорость диагностики. Однако, за последнее время наблюдается увеличение резистентности штаммов *H. pylori* к антибактериальной терапии есть увеличение бактериальной устойчивости к антибактериальной терапии. Новый бактериологический метод диагностики инфекции *H. pylori* называемый культивированием в микрокапилляре является предпочтительным из-за его высокой диагностической чувствительности по сравнению с другими неинвазивными тестами. Целью данной работы является анализ современных данных об инвазивной диагностике инфекции *H. pylori*, в особенности бактериологических методов исследования штаммов *H. pylori* с определением чувствительности к различным антибактериальным препаратам. Эта тема представляет интерес для медицинской общественности в свете повышения резистентности к антибактериальной терапии.

Ключевые слова: инвазивные методы диагностики инфекции *H. pylori*, классический бактериологический метод, культивирование в микрокапилляре

Introducere

Infecția cu *H. pylori* este o infecție bacteriană comună care a fost recunoscută de Organizația Mondială a Sănătății drept una dintre cele mai frecvente și majore infecții bacteriene dobândite ale sistemului digestiv uman. *Helicobacter pylori* este o bacterie helicoidală gram negativă ce se găsește în mod obișnuit la nivelul epiteliului gastric. Denumirea ei provine de la forma de helix, care se pare că este responsabilă de adaptabilitatea și infectabilitatea în mediul puternic acid de la nivelul stomacului. Infecția cu *H. pylori* este prezentă la 90-95 % din pacienți cu ulcer peptic duodenal și la 70% de pacienți cu ulcer gastric. Prin urmare, infecția cu *H. pylori* este cauza principală al ulcerului peptic. În plus, este un factor de risc pentru limfomul gastric de tip MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) și adenocarcinomul gastric (în majoritate noncardiale) [1]. Reviurile sistemice și meta-analizele recente au arătat că unele patologii extragastrice sunt asociate cu infecția *H. pylori*, cum ar fi anemia fierodeficientă, purpura trombocitopenică, deficitul de vitamina B12 idiopatică și cardiopatia ischemică [2]. Foarte des, infecția se produce în copilărie și persistă pe tot parcursul vieții, dacă nu este tratată. Transmiterea tipică se face pe cale fecal-orală sau oro-orală. Nu toate persoanele infectate cu *H. pylori* dezvoltă patologii clinic exprimate, motivele acestei variații pot fi patogenitatea bacteriană și susceptibilitatea gazdei.

Patogenia *H. pylori* include următoarele: (i) colonizarea bacteriană al epiteliului gastric; (ii) factori de virulență bacteriană, inclusiv citotoxina asociată cu gena A (CagA), Cag L și sistemul de secreție de tip IV (T4SS), citotoxina vacuolizantă A (VacA) și tulpini de insule patogene CAG (PAI) (asociate cu un răspuns inflamator crescut); (iii) modificarea factorilor de virulență în funcție de mediu; (iv) diversitatea genetică specifică virulenței; (v) factorii gazdă implicați în patogeneză, incluzând autofagia, răspunsurile de oxidare și antioxidare, apoptoza și modificările epigenetice [3-6]; (vi) colonizarea cu *H. pylori* a cavității bucale, care se corelează în mod semnificativ cu bo-

lile gastroesofagiene și ar putea provoca re-infectarea și diminuarea ratelor de eradicare a bolii [7].

Diagnosticul infecției cu *H. pylori* este în general realizat utilizând atât metode invazive, cât și metode neinvazive. Printre metodele invazive se numără testul rapid la urează, examinarea histologică a biopsiilor gastrice și examen bacteriologic pentru obținerea culturii *H. pylori* și sensibilității la antibiotice. Procedurile non-invazive includ testul respirator cu urează marcată, detectarea anticorpilor pentru *H. pylori* în ser și examinarea antigenelor pentru *H. pylori* din materii fecale (*tab. 1*). Scopul acestei lucrări este analiza datelor contemporane privind diagnosticul prin metode invazive a infecției *H. pylori* și în special examenul bacteriologic cu aprecierea sensibilității tulpinilor *H. pylori* cultivate la diferite antibiotice, ce reprezintă un interes pentru societatea medicală în contextul creșterii rezistenței la tratamentele antibacteriene.

Metodele invazive de diagnostic a infecției *H. pylori*. Testul rapid la urează. Testul rapid la urează sau CLO test – este un test calitativ ce se poate efectua din proba de biopsie obținută în urma endoscopiei digestive superioare (EDS) la pacienții suspecți cu infecție cu *H. pylori* (*fig. 1*). Testul poate fi făcut lângă pacient imediat după recoltarea biopsiei sau la laborator. Principiul de funcționare a testului se bazează pe schimbarea culorii discului indicator după ce specimenul de biopsie a fost plasat pe suprafața sa. În cazul în care există activitate de urează în specimenul de biopsie, o pată colorată în nuanță de albastru va apărea pe suprafața discului indicator. Examinarea histopatologică la microscop a fragmentelor de mucoasă gastrică prelevate prin biopsie la EDS reprezintă metoda de elecție pentru diagnostic. Acest test poate fi fals-negativ la pacienții care sunt în curs de tratament cu inhibitori de pompă de protoni (omeprazol, lansoprazol, etc); de aceea înainte de efectuarea testării este indicată anularea tratamentului cu antibiotice (inclusiv compuși cu bismut) cu o lună înainte, a citoprotectorilor cu o săptămână înainte, iar a blocanților H2 (ranitidina, famotidina) și a inhibitorilor pompei de protoni cu 24 ore înainte de efectuarea EDS (19).

Tabelul 1

Metodele diagnostice a infecției H.pylori (adoptat Rana R și colab. (8))

Teste	Sensibilitatea	Specificitatea	Pre-tratament	Post-tratament	Avantaje	Limite
Metode non invazive						
13 C-UBT	95-100%	90-100%	Da	Da	Disponibil, sigur, rapid	Necesitatea echipamentului special
14 C-UBT	92%	100%	Da	Da		Poate prezenta risc în sarcină
Antigen pentru H.pylori în mase fecale	90-95%	90-95%	Da	Da	Simplu, sigur, rapid	Complianță joasă
Anticorpi anti H.pylori IgG	85%	80%	Da	Nu	Disponibil, simplu	Pozitiv după eradicare
Metode invazive						
Testul rapid la urează	90-95%	91-100%	Da	Da	Simplu, rapid	Încărcare bacteriană înaltă
Examenul histopatologic	90-100%	93-99%	Da	Da	Sensibil, diagnostic secundar	Consumă timp
Imunohistochimia	90-100%	93-99%	Da	Da	Sensibilitate excelentă	Costisitor, utilitate limitată
Cultura Helicobacter pylori și sensibilitatea	96% (MCM) 54% (CC)	80% (MCM) 100% (CC)	Nu	Da	Describe sensibilitatea la antibiotice	Disponibilitate limitată, complianță joasă
PCR	97%	91%	Da	Da	Rapid, sensibilitatea la antibiotice	Costisitor, disponibilitate limitată

13/14 C-UBT – test respirator la urează cu uree marcată cu carbon 13/14 (carbon urease breath test); PCR – reacție de polimerizare în lanț; IgG – imunoglobulina G; MCM - Metoda de cultivare microcapilară a H.pylori; CC - Metoda clasică de cultură a H.pylori



Fig. 1. Testul rapid la urează

Examenul histopatologic. Acesta presupune examinarea microscopică de către medicul anatomo-patolog a probelor tisulare prelevate în timpul intervențiilor chirurgicale și microchirurgicale. Etapele principale ale examinării se succed în ordinea următoare: examinare macroscopică/eșantionare; histoprocésare (fixare în formol, includere la parafină, secționare blocuri de parafină, colorare standard hematoxilina-eozină/H&E); examinare microscopică lame colorate H&E; elaborare/redactare rezultat histopatologic final sau, după caz, rezultat histopatologic parțial, în conjuncție cu informații medicale relevante (clinice, imagistice, biochimice) solicitate la recepția

probei/probelor (fig. 2). Examenul histopatologic clasic poate fi urmat de teste complementare (colorații speciale, teste imunohistochimice, test de hibridizare in situ) în funcție de caz. Timpul de eliberare al rezultatului (raport patologic) este în majoritatea cazurilor de minimum 5 zile lucrătoare de la recepția probei/lor în Laboratorul Central. În funcție de complexitatea cazului, timpul de eliberare al rezultatului poate ajunge la 10 zile lucrătoare de la recepția probei/lor în laborator.

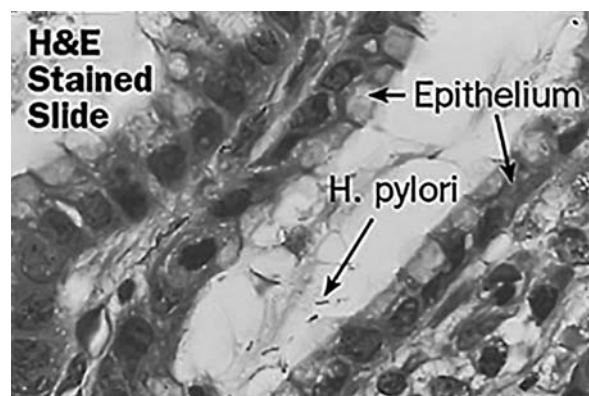


Fig. 2. Examen histopatologic a biopsiatului gastric cu prezența H.pylori

Tehnica PCR. Pentru izolarea ADN-ului s-au colectat colonii transparente (1-2 mm în diametru) în eprubete Eppendorf de 1,5 ml conținând 1 ml PBS (soluție salină tamponată cu fosfat). Eprubetele sunt centrifugate la 3000 g timp de 15 min. Extracția ADN se realizează cu un kit de preparare a șablonului PCR de mare puritate, conform instrucțiunilor producătorului. Se amplifică într-un ciclu termal T100 primerii aparținând regiunii 110 bp a regiunii 16srNA de *H. pylori* – Hp1 (înainte; 5' CTG GAG AGA CTA AGC CCT CC3') și Hp2 (Revers; 5' ATT ACT GAC GCT GAT TGT GC3') (20). Conținutul PCR se prepară cu un kit PCR Master Mix conform instrucțiunilor producătorului. Într-un total de 50 μL de volum de reacție, se utilizează 25 μL de amestec PCR Master Mix, 3 μL primer de înainte, 3 μL primer revers, 5 μL ADN izolat și 14 μL apă de calitate PCR. Procesul de reacție al protocolului de amplificare este de un ciclu la 95°C timp de 3 minute, 38 cicluri la 60°C timp de 1 min, la 95°C timp de 30 s și un ciclu la 72°C timp de 3 minute. Pentru electroforeză se prepară gel de agaroză 2% cu 0,6 g agaroză, 2 μL bromură de etidiu și 30 ml tampon TAE (40 mmol/L Tris-acetat, 1 mmol/L EDTA, pH 8,0). Se introduce 1 μL 6 x colorant de încărcare și 5 μL de amplimer în fiecare godeu. În plus, se adaugă în godeul corespunzător 1 μL ADN de 100 bp. Apoi, gelul este supus timp de 20 minute la 55 mA și 110 V. Benzile sunt vizualizate într-un gel de monitorizare UV Doc EZ System. Benzile similare cu banda de 110 bp cu control pozitiv sunt acceptate ca fiind pozitive.

Cultura *Helicobacter pylori*. Deși cultura *H. pylori* n-ar trebui considerată ca o procedură de rutină în diagnosticul inițial, în multe laboratoare de bacteriologie izolarea *H. pylori* prin cultura probelor de biopsie este o abordare de rutină a celei de-a doua linii de tratament [9,10]. În ultimii ani, utilizarea tehnicii de cultură ca instrument de diagnostic a fost abandonată în favoarea metodelor neinvazive, sensibile și rapide. Această tranziție a apărut din cauza dificultăților proceselor de cultivare a acestui agent patogen, în special consumul excesiv de timp pentru procedura clasică de obținerea culturii și lipsa competențelor profesionale al microbiologului. Cu toate acestea, se observă o creștere a rezistenței bacteriene la tratament antibacterian. Prin urmare, tehnica de cultură se dovedește utilă ca o metodă de diagnosticare care oferă informații privind profilul de susceptibilitate la antibiotice și joacă un rol important în tratamentul empiric cu antibiotice și gestionarea cazurilor refractare la tratament. Profilul de susceptibilitate poate fi obținut numai după cultivarea *H. pylori*.

Datorită caracterului exigent al acestei bacterii, această metodă rămâne totuși o provocare. Această

tehnică, deși este foarte specifică, nu este la fel de sensibilă ca și alte teste, cum ar fi histologia și testul rapid de urează. La fel ca și în scopuri de cercetare științifică, *H. pylori* viu cultivat este utilizat pentru abordări diagnostice și pentru detectarea rezistenței la antibiotice, în caz de eșec al tratamentului [11]. *H. pylori* necesită o atmosferă microaerofilă (5% până la 10% oxigen, 5% până la 12% dioxid de carbon și 80% -90% azot cu umiditate) și un mediu de cultură complex. Cel mai frecvent utilizat mediu conține Brucella, Columbia Wilkins-Chalgren, infuzie creier-înmă sau agar tripticază, suplimentat cu sânge de ovine sau cai [12]. Deoarece izolarea acestui microaerofil din specimene de biopsie gastrică durează mult timp (până la 5-7 zile), pentru a depăși problema creșterii altor concurenți care există în probă, mediul de cultură este suplimentat cu antibiotice specifice.

Deși *H. pylori* ar putea fi cultivat din mase fecale [13,14], prezența și creșterea altor numeroase bacterii și în special microorganismelor fenotipice similare cu *H. pylori*, obligă utilizarea ulterioară a altor metode pentru diferențierea coloniilor. În plus, este posibil ca bacteria să intre într-o formă viabilă care nu poate fi cultivată (formă cocoidă), ceea ce duce la rezultate fals negative [15,16]. *H. pylori* se transformă în forma cocoidă în anumite condiții, cum ar fi insuficiența de substanțe nutritive și mediile care conțin inhibitori de creștere (bismut, inhibitori al pompei de protoni, sau anumite antibiotice). Această formă cocoidă este cunoscută pentru capacitatea sa de a supraviețui timp de mai mulți ani în apă de râu, reprezentând un factor important în transmiterea prin excrețiile fecale și explicând eșecul terapiei.

La momentul actual sunt cunoscute două metode de cultivare a *H. pylori*: cea clasică și metoda de cultivare microcapilară.

Metoda clasică de cultură a *H. pylori*. Biopsiile se introduc în eprubete ce conțin 500 μL bulion Brucella (Biolife) cu 20% glucoză, care apoi sunt omogenizate cu o baghetă de sticlă, într-o hotă cu flux laminar. Trei sau patru fragmente din această probă omogenizată sunt inoculate într-un mediu selectiv (Becton Dickinson, *Helicobacter* Agar, Modified) specific pentru izolarea *H. pylori* și care conține agar-agar Columbia, 10% sânge de cal defibrinat, 10 mg/L vancomicină, 10 mg/L amfotericină B, 5 mg/L cefsulodin, și 5 mg/l trimethoprim și se incubează la 37°C. Atmosfera microaerofilă este asigurată de CampyGen (BD GasPack). După o perioadă de incubație de 72 h, morfologia coloniei de bacterii și caracteristicile lor Gram colorare sunt studiate. Coloniile apar convexe, semitransparente, cu diametrul de 1-2 mm, cele cu activitatea pozitivă la catalază, urează și oxidază, fiind desemnate ca *H. pylori* [17,18].

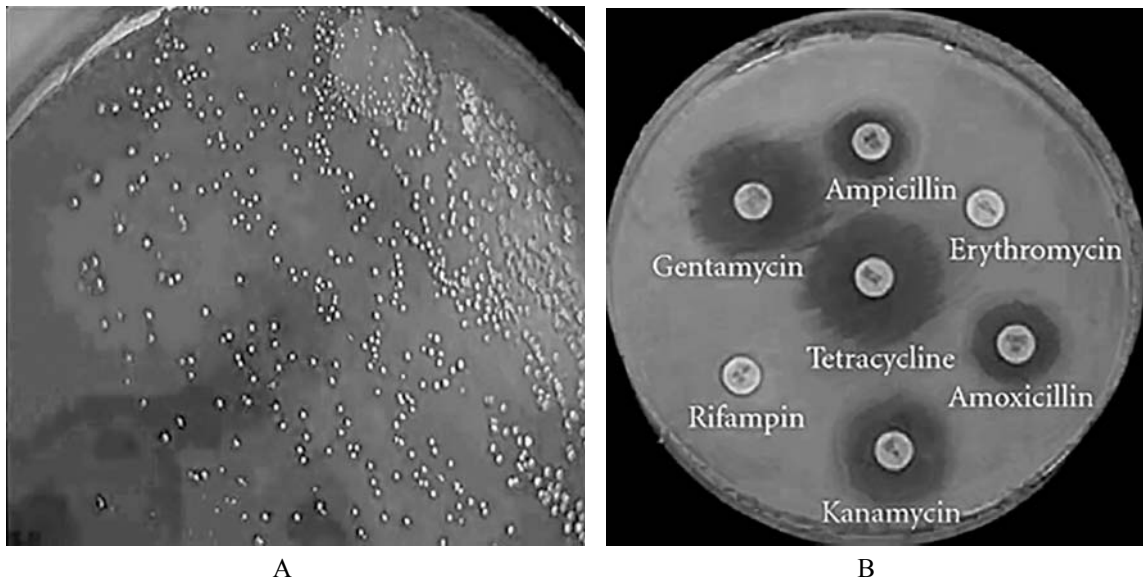


Fig. 3

A. Cultura *Helicobacter pylori* pe mediu Agar cu sânge, a treia zi

B. Testarea sensibilității culturii *Helicobacter pylori* la diferite preparate antibacteriene

Metoda clasică de cultură are o sensibilitate mai mică de 65% comparativ cu cea mai recentă metodă de cultivare microcapilară, care are o sensibilitate și o specificitate de 96% și, respectiv, 80%. Această nouă metodă de cultivare a *H. pylori* prin cultivare microcapilară (microcultură) este avantajoasă datorită sensibilității sale de diagnostic înalte în comparație cu testele de cultură clasică, examinare histopatologică și testarea rapidă la urează. Metoda în sine produce condiții microaerofilice care elimină necesitatea unui kit ce asigură mediul microaerofil.

Metoda de cultivare microcapilară a *H. pylori* (microcultura). Tuburi microcapilare (ISOLAB) sunt puse într-o soluție de cromat de potasiu timp de 1 h, apoi se clătesc cu apă pură. Ele sunt sterilizate într-un cuptor Pasteur la 180°C timp de 1 oră. Biopsiile transportate în gheață uscată, în eprubete conținând 500 μL bulion Brucella (Biolife) cu 20% glucoză, sunt omogenizate cu o baghetă de sticlă într-o hotă cu flux laminar. În fiecare tub microcapilar sunt transfereți 60 μL din proba omogenizată, iar capetele tuburilor sunt închise cu silicon steril. Tuburile microcapilare sunt incubate la temperatura de 37°C timp de 48 h, fără utilizarea kiturilor ce asigură atmosfera cu CO₂. După perioada de incubare, capetele tuburilor capilare sunt sparte într-un flux laminar, în condiții sterile, iar conținutul se transferă într-un anumit agar selectiv gata de utilizare pentru izolarea *H. pylori* (Becton Dickinson, *Helicobacter* Agar, modificată) și conținând agar Columbia, 10% sânge de cal defibrinat, 10 mg/L vancomicină, 10 mg/L amfotericină B, 5 mg/L cefsulodin, și 5 mg/L trimethoprim. Mediile sunt incubate la 37°C într-o atmosferă microaerofilă

asigurată de CampyGen. După perioada de incubare coloniile apar convexe, semitransparente, cu diametrul de 1-2 mm, cele cu activitatea pozitivă la catalază, urează și oxidază, fiind desemnate ca *H. pylori*.

Concluzie. În ciuda numeroaselor proiecte de cercetare academică și abordări comerciale, lipsește totuși o metodă standard aplicabilă în mod uniform, în special pentru populațiile în dezvoltare. Acest lucru, împreună cu incidența ridicată a infecției la nivel mondial și nevoia crescândă de tratament individualizat al acestei infecții, demonstrează necesitatea apariției unor metode de diagnosticare performante pentru *H. pylori*.

Bibliografie

1. Ekström AM, Held M, Hansson L-E, Engstrand L, Nyrén O. *Helicobacter pylori* in gastric cancer established by CagA immunoblot as a marker of past infection. *Gastroenterology*. 2001; 121: 784-91.
2. Zagari RM, Romano M, Ojetti V, Stockbrugger R, Gullini S, Annibale B, et al. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection in Italy: the III Working Group Consensus Report 2015. *Digestive and Liver Disease*. 2015; 47: 903-12. doi: 10.1016/j.dld.2015.06.010.
3. Cid TP, Fernández MC, Benito Martínez S, Jones NL. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2013; 18: 12-7. doi: 10.1111/hel.12076.
4. Figueiredo C, Machado JC, Yamaoka Y. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2005; 10: 14-20. doi: 10.1111/j.1523-5378.2005.00339.x.
5. Costa AC, Figueiredo C, Touati E. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2009; 14: 15-20. doi: 10.1111/j.1523-5378.2009.00702.x.
6. Backert S, Clyne M. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2011; 16: 19-25. doi:10.1111/j.1523-5378.2011.00876.x.

7. Zou QH, Li RQ. *Helicobacter pylori* in the oral cavity and gastric mucosa: a meta-analysis. *Journal of Oral Pathology & Medicine*. 2011; 40:317-24. doi: 10.1111/j.1600-0714.2011.01006.x.
8. Rana R, Wang SL, Li J, Wang YX, Rao QW, Yang CQ. *Helicobacter pylori* infection: A recent approach to diagnosis and management. *J Biomed* 2017; 2(1):45-56. doi:10.7150/jbm.17612. Available from <http://www.jbiomed.com/v02p0045.htm>
9. Samuels, A.L.; Windsor, H.M.; Ho, G.Y.; Goodwin, L.D.; Marshall, B.J. Culture of *Helicobacter pylori* from a gastric string may be an alternative to endoscopic biopsy. *J. Clin. Microbiol.* **2000**, 38, 2438–2439.
10. Jaup, B.H.; Stenquist, B.; Brandberg, A. *Helicobacter pylori* culture from a positive, liquid-based urease test for routine clinical use: A cost-effective approach. *Helicobacter* **2000**, 5, 22–23.
11. Taj, Y.; Essa, F.; Kazmi, S.U.; Abdullah, E. Sensitivity and specificity of various diagnostic tests in the detection of *Helicobacter pylori*. *J. Coll. Physicians Surg. Pak.* **2003**, 13, 90–93.
12. Ndip, R.N.; MacKay, W.G.; Farthing, M.J.G.; Weaver, L.T. Culturing *Helicobacter pylori* from clinical specimens: Review of microbiologic methods. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **2003**, 36, 616–622.
13. Namavar, F.; Roosendaal, R.; Kuipers, E.J.; de Groot, P.; van der Bijl, M.W.; Peña, A.S.; de Graaff, J. Presence of *Helicobacter pylori* in the oral cavity, oesophagus, stomach and faeces of patients with gastritis. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **1995**, 14, 234–237.
14. Hänninen, M.L. Sensitivity of *Helicobacter pylori* to different bile salts. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **1991**, 10, 515–518.
15. Thomas, J.E.; Gibson, G.R.; Darboe, M.K.; Dale, A.; Weaver, L.T. Isolation of *Helicobacter pylori* from human faeces. *Lancet* **1992**, 340, 1194–1195.
16. Azevedo, N.F.; Almeida, C.; Cerqueira, L.; Dias, S.; Keevil, C.W.; Vieira, M.J. Coccoid form of *Helicobacter pylori* as a morphological manifestation of cell adaptation to the environment. *Appl. Environ. Microbiol.* **2007**, 73, 3423–3427.
17. McColl KE. Clinical practice. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med* 2010; 362: 1597-1604 [PMID: 20427808 DOI: 10.1056/NEJMcp1001110].
18. Frenck RW, Fathy HM, Sherif M, Mohran Z, El Mohammady H, Francis W, Rockabrand D, Mounir BI, Rozmajzl P, Frierson HF. Sensitivity and specificity of various tests for the diagnosis of *Helicobacter pylori* in Egyptian children. *Pediatrics* 2006; 118: e1195-e1202 [PMID: 16982805 DOI: 10.1542/peds.2005-2925].
19. *BMJ* 2008; 337.
20. Enroth H, Engstrand L. Immunomagnetic separation and PCR for detection of *Helicobacter pylori* in water and stool specimens. *J Clin Microbiol* 1995; **33**: 2162-2165 [PMID: 7559969].

APRECIEREA CALITĂȚII VIEȚII LA PACIENȚII CU BRONȘIECTAZII non-FIBROZĂ CHISTICĂ

Victor Botnaru – dr. hab. șt. med., prof. univ.,
Irina Voloșciuc – medic rezident, drd.,
Oxana Munteanu – dr. șt. med., conf. univ.,
Alexandru Corlăteanu – dr. șt. med., conf. univ.,

Departamentul Medicină Internă,
Disciplina de pneumologie și alergologie,
IP USMF „Nicolae Testemițanu”
tel.: +373 79354720, volosciuc15@gmail.com

Rezumat

Bronșiectaziile reprezintă una din patologiile cronice progresive ale sistemului respirator, caracterizată de dilatare ireversibilă a bronhiilor. Cel mai frecvent acestea decurg secundar unor patologii, cum ar fi bronhopneumopatia obstructivă cronică, fibroza chistică, astmul bronșic, tuberculoza pulmonară, pneumonii etc. Tabloul clinic este divers, de regulă dominat de tuse cronică însoțită de expectorație cu caracter variat, dispnee ce se agravează în timpul exacerbărilor, motiv pentru care, pacienții cu bronșiectazii prezintă frecvent o calitate a vieții (CV) mult scăzută. Cu scopul de a aprecia calitatea vieții legată de sănătate la pacienții cu bronșiectazii au fost elaborate și validate mai multe chestionare, specifice și nespecifice maladiei date. Cele mai frecvent utilizate sunt chestionarul spitalului ”Sfântul Gheorghe” (SGRQ) și chestionar privind calitatea vieții – bronșiectazie (QOL-B). Identificarea predictorilor agravării CV la pacienții cu bronșiectazii este ținta multor cercetări. S-a demonstrat că atât factorii obiectivi (volumul expirator maxim în prima secundă, indicele masei corporale, tipul germenilor ce colonizează căile respiratorii, cantitatea de spută expectorată în 24 ore etc.), cât și cei psihosociali (anxietatea, depresia) pot influența diferite aspecte ale CV. Cunoscând aceste date, clinicianul va fi capabil să aleagă tactică terapeutică optimă orientată spre îmbunătățirea CV la pacienții cu bronșiectazii.

Cuvinte-cheie: bronșiectazii non-fibroza chistică, calitatea vieții

Summary. Assessment of quality of life in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis

Bronchiectasis is one of the chronic and progressive diseases of respiratory system, characterized by irreversible dilatation of the bronchi. Most commonly, this is secondary to pathologies, such as chronic obstructive pulmonary disease, cystic fibrosis, bronchial asthma, pulmonary tuberculosis, pneumonia etc. Clinical manifestations are particularly characterized by chronic productive cough and dyspnea that worsens during exacerbations. Due to this fact, patients with bronchiectasis have an impaired health related quality of life (HRQL). In order to appreciate the HRQL in these patients, specific and non-specific questionnaires were validated, that need to be completed by the patient. Most commonly used are the St. George Respiratory Questionnaire (SGRQ) and Quality of Life – Bronchiectasis (QOL-B). Identifying the factors that contribute to impaired HRQL in patients with bronchiectasis is the target of many researches. It has been shown that both, objective outcome measures (forced expiratory volume in one second, body mass index, sputum bacteriology, sputum amount in 24 hours etc.) and psychosocial factors (anxiety, depression) can influence different aspects of HRQL. Based on these data, the clinician will be able to choose the optimal treatment in order to improve the HRQL in patients with bronchiectasis.

Key words: non-cystic fibrosis bronchiectasis, quality of life

Резюме. Оценка качества жизни у больных с бронхоэктазами причиной которых не является муковисцидоз

Бронхоэктазы являются одной из прогрессивных и хронических болезней дыхательной системы, характеризующееся необратимым расширением бронхов в результате гнойно-воспалительной деструкции бронхиальной стенки. Бронхоэктазы могут быть следствием большого числа заболеваний, но чаще всего они возникают вторично, например при хронической обструктивной болезни легких, бронхиальной астме, туберкулезе легких, пневмонии, аллергических и аутоиммунных заболеваниях и т.д. Клиническая картина разнообразна, наиболее часто преобладает хронический кашель с мокротой различного характера и одышка, которые ухудшаются во время обострений, поэтому пациенты с бронхоэктазами часто имеют более низкое качество жизни. Для того чтобы оценить качество жизни у этих пациентов, были разработаны специфичные и неспецифичные для этой болезни опросники, которые должны быть заполнены самим пациентом. Чаще всего используются SGRQ и QOL-B. Выявление предикторов ухудшения качества жизни у пациентов с бронхоэктазами является предметом многочисленных исследований. Они доказали, что как объективные (объем форсированного выдоха за первую секунду, индекс массы тела, результаты посева мокроты, количество мокроты в течение 24 часов и т.д.) так и психосоциальные факторы (тревога, депрессия) могут повлиять на различные аспекты качества жизни. Опираясь на эти выводы врач сможет подобрать оптимальную терапевтическую тактику, направленную на улучшение качества жизни у пациентов с бронхоэктазами причиной которых не является муковисцидоз.

Ключевые слова: бронхоэктазы, качество жизни

Bronșiectaziile reprezintă o patologie pulmonară cronică caracterizată prin dilatare anormală a bronhiilor, condiționând scăderea clearance-lui și acumularea excesivă de secreții bronșice în ariile afectate. Acestea se clasifică în două grupe mari: bronșiectazii din fibroză chistică și bronșiectazii non-fibroză chistică, care le includ pe cele idiopatice și cele secundare altor patologii. Tabloul clinic este caracterizat de tuse cu expectorație abundentă, dispnee, hemoptizii și fatigabilitate, care se agravează în perioada exacerbărilor. Toate aceste simptome, precum și alți parametri conduc la o înrăutățire a calității vieții (CV) la pacienții cu bronșiectazii [1].

Paradigma ce caracterizează cercetările de CV se referă la punerea în relație a stărilor de fapt (a condițiilor de existență) cu percepțiile și evaluările oamenilor, cu stările lor de spirit, de satisfacție/insatisfacție, fericire/frustrare.

Chestionarele ce analizează CV permit clinicianului să aprecieze impactul bolii asupra vieții de zi cu zi, redat din perspectiva pacientului. Înțelegerea valorii practice a determinării CV în bolile pulmonare cronice a condus la implementarea a numeroase chestionare

generale și specifice anumitor boli precum ar fi bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC), astmul bronșic, fibroza chistică, pneumopatii interstițiale difuze etc., astfel încât putem vorbi, în prezent, de un interes crescut al oamenilor de știință pentru acest subiect [2,3].

Pentru aprecierea CV la pacienții cu bronșiectazii non-fibroză chistică au fost validate un șir de chestionare, cele mai frecvent utilizate fiind *Quality of Life Questionnaire-Bronchiectasis (QOL-B)*, *Saint George Respiratory Questionnaire (SGRQ)*, *Leicester Cough Questionnaire (LCQ)*, *Chronic Disease Respiratory Questionnaire (CDRQ)*, *Low Respiratory Tract Infection – Visual Analogue Score (LRTI-VAS)*, *36-item Short-Form Health Survey (SF-36)*.

QOL-B este un chestionar specific pentru pacienții cu bronșiectazii și constă dintr-un set de 37 întrebări. Scorurile sunt standardizate în 8 domenii de la 0 la 100, scorurile mai mari indicând o CV mai bună. Există o strânsă legătură între domeniile acestui chestionar și simptomele respiratorii, în special cu bronhoreea și cu gradul de dispnee [4,5].

SGRQ este un chestionar care, inițial, a fost ela-

borat pentru aprecierea CV la pacienții cu BPCO, ulterior fiind validat și pentru alte patologii, inclusiv bronșiectaziile [10]. Constă dintr-un set de 50 de itemi divizați în 3 domenii: ”simptome”, ”activitate”, ”impact”, la fel fiind calculat și un scor total. Scorurile variază de la 0 la 100, valoarea 0 indicând lipsa perturbării CV. Acest chestionar este unul valid, sigur și sensibil, utilizat pe larg la pacienții cu BPOC și la cei cu AB [6]. În Republica Moldova chestionarul *SGRQ* a fost pe larg utilizat la aprecierea CV la pacienții vârstnici cu BPOC [7]. Poate fi utilizat și pentru pacienții cu bronșiectazii, dar nu este unul specific acestei boli [8].

LRTI-VAS constă dintr-un set de 5 scale gradate de la 1 la 10, fiecare reprezentând un anumit simptom (dispnee, fatigabilitate, tuse, culoarea sputei, durere). Fiecărui simptom îi corespunde, astfel, un scor, calculându-se la final și un scor total. Scorurile înalte indică simptome mai severe. Acest chestionar prezintă o corelație înaltă cu *SGRQ* [9].

În studii speciale a fost demonstrată eficacitatea chestionarelor în aprecierea CV atât la adulții, cât și la copiii cu bronșiectazii non-FC. Astfel, prezența bronșiectaziilor non-FC la copii la fel se asociază cu o deteriorare a CV, impactul bolii asupra acestui domeniu stabilindu-se prin variabile clinice, dar și prin cele psihologice [10,11].

Unul dintre simptomele principale la pacienții cu bronșiectazii este producția zilnică de spută. Într-un studiu efectuat de *Martínez-García și colegii* pe un lot de 86 pacienți cu bronșiectazii în afara exacerbărilor, s-a demonstrat faptul că bronhoreea este responsabilă de 27% din scorul total al domeniului ”simptome” apreciat prin *SGRQ*, pe când dispneea - de doar 11%, aceasta, însă, fiind variabila de bază ce influențează domeniul ”activitate” [12].

Cu o scădere a CV la pacienții cu bronșiectazii corelează și un indice al masei corporale (IMC) scăzut sau crescut (obezitatea și malnutriția) [5].

De asemenea, la pacienții cu bronșiectazii s-a încercat a determina corelația dintre markerii proinflamatori (nivel seric al CXCL8 și TNF- α și nivelul din spută al IL-1 β , CXCL8 și TNF- α) și CV, atât în exacerbare, cât și în remisiune. Existența unei asemenea legături, însă, nu s-a demonstrat. Variațiile markerilor respectivi erau heterogene la pacienții cu un nivel foarte redus al CV [13]. *Courtney J.M. și colegii*, de asemenea, nu au găsit o corelația dintre markerii proinflamatori și CV [14].

Colonizarea căilor aeriene de către germeni patogeni este un alt parametru ce influențează CV la acești bolnavi. Pacienții cu bronșiectazii non-FC colonizați de *Pseudomonas aeruginosa* au o CV și funcție pulmonară mai redusă comparativ cu persoanele fără

colonizare sau cu colonizare prin alți germeni. Mai mult ca atât, în cazul colonizării cu un oricare alt microorganism, comparativ cu absența acesteea, CV la fel este mai scăzută [15]. *Wilson C. și colegii* într-un studiu pe un eșantion de 120 pacienți au stabilit că bolnavii colonizați de *Pseudomonas aeruginosa* pe o perioadă mai îndelungată de trei ani au valori mai mici ale VEMS-ului și bronșiectazii mai extinse, dar nu și o reducere semnificativă a CV [16].

Funcția pulmonară (estimată după volumul expirator maxim în prima secundă - VEMS) corelează strâns cu domeniile ”simptome respiratorii” și ”activitate fizică” ale chestionarului *QOL-B*, având, însă, o legătură slabă cu domeniul ”tratament” al *QOL-B* și cu *SGRQ* [6]. O corelație mai puternică cu *SGRQ* o are VEMS post-bronhodilatator, care împreună cu dispneea (măsurată prin scala modificată *Medical Research Council*) și bronhoreea constituie 55% din scorul total al acestui chestionar [12].

Alt parametru, care s-a dovedit că influențează CV, este scorul severității bronșiectaziilor la computer tomografia (CT) toracelui, care corelează cu scoruri mai mici ale domeniului ”simptome respiratorii” din cadrul *QOL-B* și cu scoruri mai mari la *SGRQ* [8, 12]. Într-un studiu realizat de către *Eshed I. și colegii*, în care s-a evaluat relația între severitatea bronșiectaziilor la CT (apreciată prin scorul Bhalla modificat) și CV (*SGRQ*) s-a demonstrat existența unei corelații între acești doi parametri doar la pacienții cu o boală mai avansată, nu și la cei cu bronșiectazii moderate. Această corelație depinde și de localizarea leziunilor, devenind mai semnificativă în cazul afectării zonelor medii și bazale ale plămânilor [17].

Toleranța la efort de asemenea este determinată de prezența bronșiectaziilor. În clinică aceasta este cuantificată cu ajutorul testului de mers timp de 6 minute (*6MWD*). *Lee A. și colegii* în anul 2008 au stabilit că *6MWD* prezintă o corelație negativă cu toate domeniile *SGRQ* (în special cu domeniul ”activitate” și cu scorul total) și nu corelează cu vârsta și cu IMC. Însă, datorită numărului mic de cazuri incluse (27 pacienți), care aveau doar bronșiectazii ușoare și moderate, rezultatele obținute nu pot fi extrapolate și pentru bolnavii cu bronșiectazii severe [18].

Peste 4 ani, într-un studiu realizat de *Jacques P. și colegii* pe un lot mai mare (70 pacienți), s-a demonstrat că rezultatele *6MWD* (distanța parcursă) nu corelează cu CV, acestea având, totuși, o legătură mai mare cu vârsta și cu IMC [19].

Comorbiditățile pot accentua severitatea bolii și, implicit, impactul asupra calității vieții [20-22].

Într-un studiu ce a analizat CV (prin intermediul *SGRQ*) la bolnavii cu bronșiectazii și imunodeficit primar s-a stabilit că aceștia prezintă o CV mai ne-

satisfăcătoare, manifestată prin scoruri mai înalte ale domeniului "simptome" și cu o modificare mai modestă a domeniului "impact" [20].

De asemenea, au fost analizate CV la pacienții cu bronșiectazii în afara exacerbării și tulburări ale somnului. Adulții cu astfel de bronșiectazii aveau o prevalență mai înaltă a tulburărilor de somn, dar fără somnolență diurnă excesivă comparativ cu persoanele sănătoase și prezentau o CV mai scăzută, cu o creștere a tuturor domeniilor la *SGRQ*. Depresia, vârsta înaintată, tusea nocturnă și expectorația abundentă s-au dovedit a fi asociate cu tulburările de somn. Un management eficient al acestor variabile ar putea condiționa o îmbunătățire evidentă a CV la acești pacienți [21].

În 2013, *Olveira C. și colegii* într-o cercetare au avut ca scop măsurarea simptomelor de depresie și anxietate la un eșantion de pacienți cu bronșiectazii și să evalueze corelația acestora cu CV și cu alți parametri clinici. În rezultat, s-a ajuns la concluzia că depresia și anxietatea sunt predictorii importanți ai CV la bolnavii cu bronșiectazii, indiferent de simptomele respiratorii, sex, vârstă sau alte variabile [22].

Emel Bulcun MD și colegii au analizat CV la pacienții cu bronșiectazii cu și fără hiperreactivitate bronșică, utilizând chestionarul *Seattle Obstructive Lung Disease (SOLDQ)*. Aceștia au demonstrat că hiperreactivitatea bronșică – la fel este un predictor valoros în reducerea CV [23].

Un chestionar de apreciere a CV trebuie să răspundă la modificările stării de sănătate în timpul exacerbărilor sau ca rezultat al utilizării unui nou tratament. Atât *SGRQ*, cât și *QOL-B* demonstrează o diferență destul de mare a CV la pacienții cu bronșiectazii non-exacerbatori vs exacerbare la toate domeniile cu excepția "statut emoțional". Explicație ar fi faptul că această scală măsoară prezența simptomelor de depresie și/ori anxietate, care este legată mai mult de numărul exacerbărilor pe parcursul ultimului an, decât de dezvoltarea exacerbărilor pe un termen scurt [13,20].

Frecvența utilizării steroizilor pentru tratamentul exacerbărilor s-a dovedit a fi un indicator ce influențează negativ domeniul "activitate" al *SGRQ*. Cauzele mai probabile ale acestui fenomen ar fi prezența unei boli mai avansate, un număr mai mare de exacerbări, prezența miopatiei steroidiene latente sau chiar și efectul negativ al medicației steroidiene asupra colonizării bacteriene a căilor aeriene [12].

În 2016, *Spinou A. și colegii* au realizat o meta-analiză a cărei scop era aprecierea corelației între diferite chestionare ce apreciază CV la pacienții cu bronșiectazii și o serie de parametri clinici. S-a demonstrat că CV corelează mult mai strâns cu para-

metrii subiectivi, precum dispneea și fatigabilitatea, comparativ cu cei obiectivi: VEMS, extinderea bronșiectaziilor la CT etc. [1].

Concluzii

Actualmente dispunem de o serie de chestionare ce permit a evalua CV la pacienții cu bronșiectazii. Cu aceste chestionare s-au efectuat numeroase studii pentru a determina care factori și în ce măsură influențează diferite aspecte ale CV. Rezultatele obținute, unele fiind chiar contradictorii [18,19], dictează o abordare multilaterală și personalizată a pacientului bronșiectatic, ceea ce va asigura o conduită corectă - va contribui la îmbunătățirea semnificativă a calității vieții.

Bibliografie

1. Spinou, A., et al., *The validity of health-related quality of life questionnaires in bronchiectasis: a systematic review and meta-analysis*. Thorax, 2016. **71**(8): p. 683-94.
2. Jones, P.W., et al., *A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The St. George's Respiratory Questionnaire*. Am Rev Respir Dis, 1992. **145**(6): p. 1321-7.
3. Wijkstra, P.J., et al., *Reliability and validity of the chronic respiratory questionnaire (CRQ)*. Thorax, 1994. **49**(5): p. 465-7.
4. Quittner, A.L., et al., *Quality of Life Questionnaire-Bronchiectasis: final psychometric analyses and determination of minimal important difference scores*. Thorax, 2015. **70**(1): p. 12-20.
5. Olveira, C., et al., *Validation of a Quality of Life Questionnaire for Bronchiectasis: psychometric analyses of the Spanish QOL-B-V3.0*. Qual Life Res, 2014. **23**(4): p. 1279-92.
6. Wilson, C.B., et al., *Validation of the St. George's Respiratory Questionnaire in bronchiectasis*. Am J Respir Crit Care Med, 1997. **156**(2 Pt 1): p. 536-41.
7. Corlateanu, A., et al., *Predicting Health-Related Quality of Life in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: The Impact of Age*. Respiration, 2016. **92**(4): p. 229-234.
8. Martinez Garcia, M.A., et al., *[Internal consistency and validity of the Spanish version of the St. George's respiratory questionnaire for use in patients with clinically stable bronchiectasis]*. Arch Bronconeumol, 2005. **41**(3): p. 110-7.
9. Altenburg, J., et al., *Validation of a visual analogue score (LRTI-VAS) in non-CF bronchiectasis*. Clin Respir J, 2016. **10**(2): p. 168-75.
10. Bahali, K., et al., *The relationship between psychological symptoms, lung function and quality of life in children and adolescents with non-cystic fibrosis bronchiectasis*. Gen Hosp Psychiatry, 2014. **36**(5): p. 528-32.
11. Gokdemir, Y., et al., *Quality of life in children with non-cystic-fibrosis bronchiectasis*. Respiration, 2014. **88**(1): p. 46-51.
12. Martinez-Garcia, M.A., et al., *Quality-of-life determinants in patients with clinically stable bronchiectasis*. Chest, 2005. **128**(2): p. 739-45.

13. Guan, W.J., et al., *Inflammatory Responses, Spirometry, and Quality of Life in Subjects With Bronchiectasis Exacerbations*. *Respir Care*, 2015. **60**(8): p. 1180-9.
14. Courtney, J.M., et al., *Quality of life and inflammation in exacerbations of bronchiectasis*. *Chron Respir Dis*, 2008. **5**(3): p. 161-8.
15. Hernandez, C., et al., *[Pulmonary function and quality of life in relation to bronchial colonization in adults with bronchiectasis not caused by cystic fibrosis]*. *Med Clin (Barc)*, 2002. **118**(4): p. 130-4.
16. Wilson, C.B., et al., *Effect of sputum bacteriology on the quality of life of patients with bronchiectasis*. *Eur Respir J*, 1997. **10**(8): p. 1754-60.
17. Eshed, I., et al., *Bronchiectasis: correlation of high-resolution CT findings with health-related quality of life*. *Clin Radiol*, 2007. **62**(2): p. 152-9.
18. Lee, A.L., et al., *Clinical determinants of the 6-Minute Walk Test in bronchiectasis*. *Respir Med*, 2009. **103**(5): p. 780-5.
19. Jacques, P.S., et al., *Six-minute walk distance is not related to quality of life in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis*. *J Bras Pneumol*, 2012. **38**(3): p. 346-55.
20. Galindo-Pacheco, L.V., et al., *[Quality of life in adults with variable common immunodeficiency and bronchiectasis]*. *Rev Alerg Mex*, 2013. **60**(3): p. 123-8.
21. Gao, Y., et al., *Sleep disturbances and health-related quality of life in adults with steady-state bronchiectasis*. *PLoS One*, 2014. **9**(7): p. e102970.
22. Oliveira, C., et al., *Depression and anxiety symptoms in bronchiectasis: associations with health-related quality of life*. *Qual Life Res*, 2013. **22**(3): p. 597-605.
23. Bulcun, E., et al., *Quality of Life and Bronchial Hyper-Responsiveness in Subjects With Bronchiectasis: Validation of the Seattle Obstructive Lung Disease Questionnaire in Bronchiectasis*. *Respir Care*, 2015. **60**(11): p. 1616-23.

STUDII CLINICE

ASPECTE CLINICO-EVOLUTIVE LA PACIENȚI
CU PIELONEFRITE CRONICE

Larisa Rotaru^{1,2} – dr. șt. med., conf. univ.,
Liliana Groppa^{1,2} – dr. hab. șt. med., prof. univ.,
șef Disciplina de reumatologie și nefrologie, șef Laborator de Reumatologie,
Rodica Pascal^{2,3} – dr. șt. med., conf. univ., șef secție Nefrologie,
Tatiana Razlog^{2,3} – medic nefrolog, lect. univ.,
Maria Vizitiv³ – medic nefrolog,
Victoria Croitor² – studentă,
¹IMSP SCR, Laboratorul de Reumatologie,
²IP USMF „Nicolae Testemițanu”, Departamentul Medicina Internă,
Disciplina de reumatologie și nefrologie,
³IMSP SCR, secția Nefrologie
loric.ro@gmail.com 079193230

Rezumat

Pielonefrita cronică este una dintre cele mai frecvente patologii existente cu afectarea preponderentă a persoanelor apte de muncă. Insuficiența renală cronică terminală este cauzată de pielonefrita cronică în circa 10-15% cazuri. Scopul lucrării a fost determinarea particularităților clinico-evolutive la pacienți cu pielonefrită cronică. Au fost determinate factorii de risc, particularitățile clinico-evolutive și au fost determinate organele ținte la pacienți cu pielonefrită cronică.

Cuvinte-cheie: pielonefrită cronică, organele ținte, complicații

Summary. Clinical and evolutive features pacienrs with chronic pyelonephritis

Chronic pyelonephritis is one of the most common diseases with daminantly faund in people of working age. Terminal chronic renal insufficiency is caused by chronic pyelonephritis in about 10-15% of cases. The purpose of the paper was to determine the clinical-evolutive features in patients with chronic pyelonephritis. The risk factors, clinical and evolutive features and target organs were determined in patients with chronic pyelonephritis.

Key words: chronic pyelonephritis, target organs, complications

Резюме. Клинико-эволютивные особенности течения у больных с хроническим пиелонефритом

Хронический пиелонефрит является одной из наиболее часто встречаемых патологий у лиц трудоспособного возраста. Терминальная хроническая почечная недостаточность развивается, вследствие хронического пиелонефрита в 10-15% случаев. Цель исследования состояла в том, чтобы определить особенности клинического течения у больных с хроническим пиелонефритом. Были выявлены факторы риска, клинические особенности течения, а также органы-мишени у больных с хроническим пиелонефритом.

Ключевые слова: хронический пиелонефрит, органы мишени, осложнения

Introducere

Pielonefrita cronică (PNC) reprezintă o inflamație cronică infecțioasă a sistemului calice-bazinet renal cu implicarea secundară a țesutului tubulo-interstițial, în stadiile avansate fiind afectate și alte structuri anatomice renale, vase și glomerule, cu dezvoltarea consecutivă a sclerozei parenchimului renal. Infecțiile tractului urinar sunt printre bolile infecțioase cele mai predominante, cu o povară financiară substanțială asupra societății. În Statele Unite, ITU sunt responsabile pentru > 7 milioane de vizite la medic anual. Aproximativ 15% din toate antibioticele prescrise în SUA sunt distribuite pentru ITU.

Material și metode

Pentru realizarea scopului și obiectivelor studiu-

lui a fost selectat retrospectiv un lot de 50 de pacienți dintre care 25 bărbați și 25 femei (*fig. 2.1*). Bolnavii s-au aflat la tratament în secția de Nefrologie a IMSP Spitalul Clinic Republican pe parcursul anului 2016.

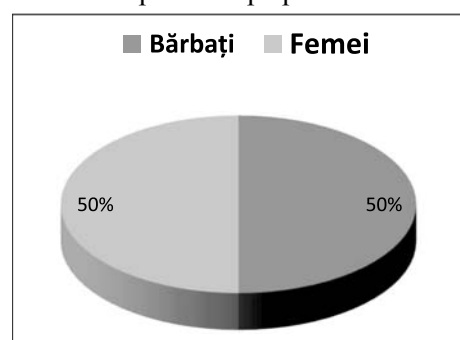


Fig. 2.1. Repartizarea pacienților după sex

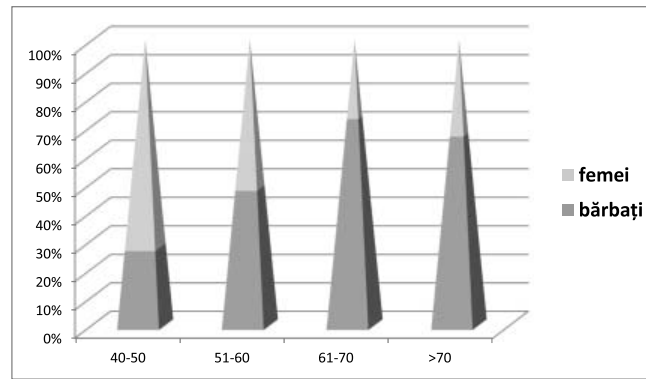


Fig. 3.1. Repartizarea pacienților după vârstă

Pentru realizarea obiectivelor propuse s-au folosit următoarele metode de cercetare:

Investigații de laborator	Investigații instrumentale	Investigații complementare
<ul style="list-style-type: none"> • Analiză generală a sângelui • Ionograma desfășurată • Probele funcționale renale • Analiză generală a urinei • Proba după Neciporenco • Proba după Zemnițki • Urocultura cu antibioticograma 	<ul style="list-style-type: none"> • Ultrasonografie organelor interne • Radiografia renovezicală simplă • Urografia excretorie • Tomografie computerizantă a abdomenului cu contrast • Scintigrafie rinichilor 	<ul style="list-style-type: none"> • Electrocardiografie • Echocardioscopia • Examen urologic

Rezultate

Am obținut următoarele date: 52.0% dintre femeile au vârsta cuprinsă între 51-60 ani, 32.0% se încadrează în grupul de vârstă de la 40-50 ani, iar 12% dintre femeile se încadrează în grupul de vârstă de 61-70 de ani. Respectiv după vârsta de 70 de ani se observă ca morbiditatea femeilor prin pielonefrită cronică descrește esențial, astfel ocupând doar 4% din categoriile de vârstă mai jos prezentate (tab. 3.1).

Tabelul 3.1

Repartizarea pacienților după vârstă

Categorii		Grupele de vârstă				Total
		40-50	51-60	61-70	>70	
Femei	abs.	8	13	3	1	25
	%	32.0	52.0	12.0	4.0	100
Bărbați	abs.	3	12	8	2	25
	%	12.0	48.0	32.0	8.0	100
Total cazuri	abs.	11	25	11	3	50
	%	22	50	22	6	100

Totodată observăm ca 42.0% dintre bărbații supuși studiului au vârsta cuprinsă între 51-60 de ani, iar 32.0% se încadrează între vârsta de 61-70 de ani.

După vârsta de 70 de ani în comparație cu femeile, la bărbați o creștere de cca 8% din categoria de vârstă mai jos prezentată (fig. 3.1).

Repartizarea în dependență de debutul maladiei.

În graficul de mai jos este reprezentat repartizarea în dependență de vârsta la care a debutat maladia. Se observă, că incidența pielonefritei cronice la debutul bolii atât la femeile cât și la bărbați, se încadrează între vârsta de 46-50 de ani (fig. 3.2).

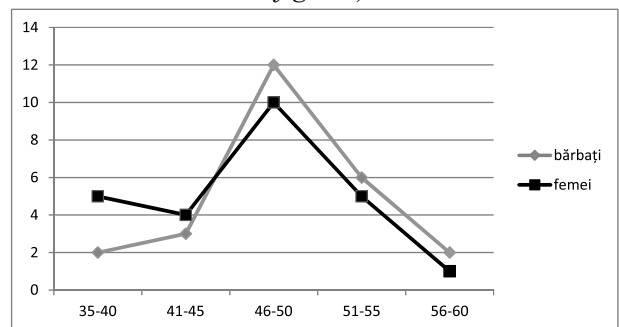


Fig. 3.2. Repartizarea pacienților în dependență de debutul bolii

Repartizarea pacienților în dependență de durata bolii

Incidența duratei bolii în pielonefrita cronică a pacienților din lotul studiat, atât la femeile cât și la bărbați se încadrează între vârsta de 6-10 ani (fig. 3.3).

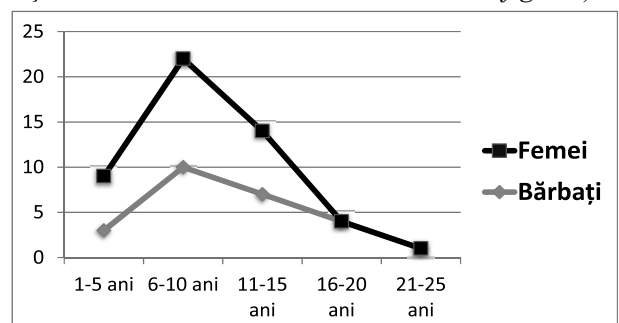


Fig. 3.3. Repartizarea pacienților în dependență de durata bolii

Repartizarea pacienților în dependență de gradele HTA

HTA întâlnindu-se mai frecvent în rândul genului

femenin – la femei HTA gr. I reprezintă 64.0%, iar la bărbați 36.0%; HTA gr II la femei este de 60.0%, iar la bărbați de 40.0%; HTA gr III la femei este de 76.0%, iar la bărbați de 24.0% (fig. 3.4).

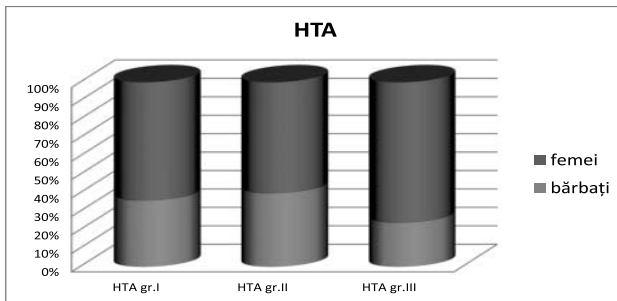


Fig. 3.4. Repartizarea pacienților după prezența a HTA

Morbiditatea prin pielonefrita cronică în dependență de factorii de risc

Urolitiază ocupă 65.0% în rândul femeilor și 48.0% la bărbați. Consumul scăzut de lichide ca fac-

tor de risc la femei ocupă 14.0%, iar la bărbați este de 28.0%. Patologiile somatice ocupă în rândul femeilor 8.0%, iar la bărbați 16.0%. Malformațiile congenitale ca factor de risc în pielonefrita cronică reprezintă la femei 13.0%, iar la bărbați 8.0% (fig. 3.5).

Determinarea agenților microbieni în etiologia pielonefritei cronice

În etiologia pielonefritei cronice am obținut următoarele rezultate: E.coli se întâlnește în 52% la bărbați și în 48% la femei; Proteus are o frecvență de 72% la bărbați și 28% femei; Klebsiella la bărbați 64% și la femei 36%; P.aeruginosa la bărbați 68% și la femei 32% (fig. 3.6).

Prezența anemiei în pielonefritele cronice

Analizând rezultatele, observăm că 16.0% dintre bărbați au anemie, iar 84.0% nu au. În rândul femeilor se observă prezența anemiei în 28.0%, rezultă ca frecvența anemiei în rândul femeilor este mai mare (fig. 3.7).

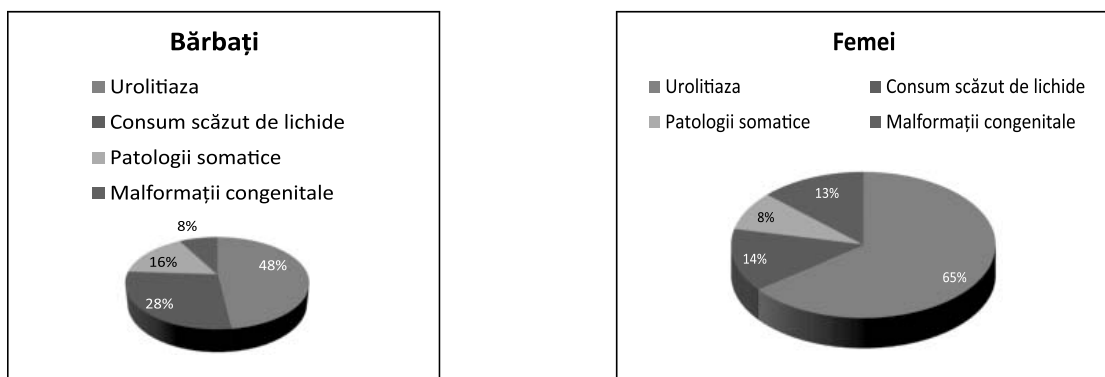


Fig. 3.5. Repartizarea pacienților după factorii de risc

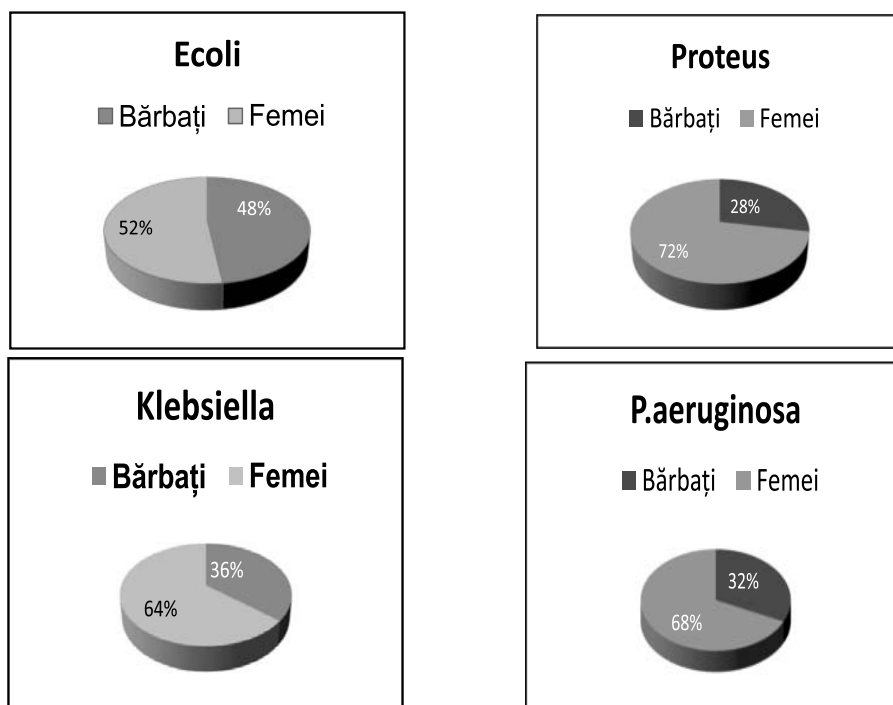


Fig. 3.6. Repartizarea după agenții microbieni

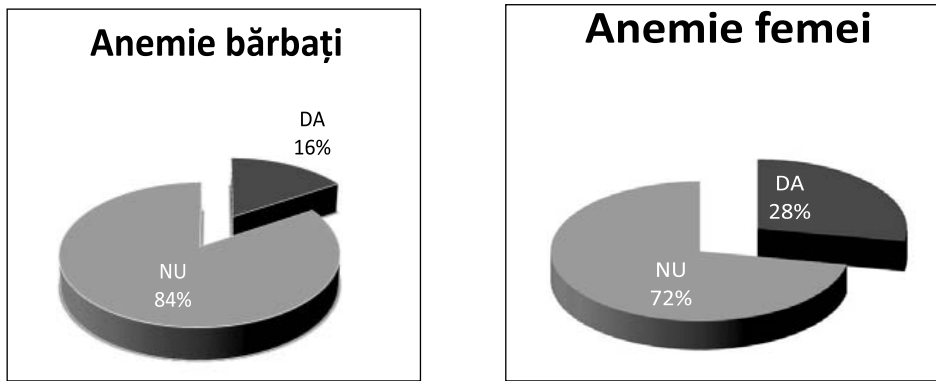


Fig. 3.7. Repartizarea pacienților cu anemie

Ureea și creatinina în pielonefritele cronice

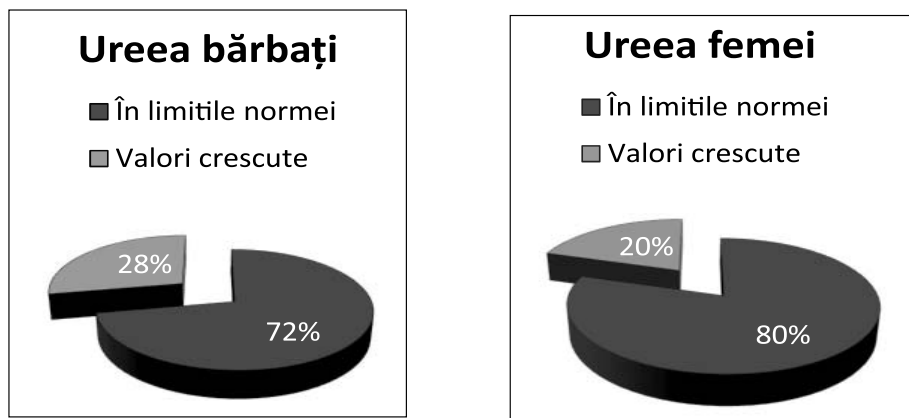


Fig. 3.8. Repartizarea după valorile ureei la bărbați și femei

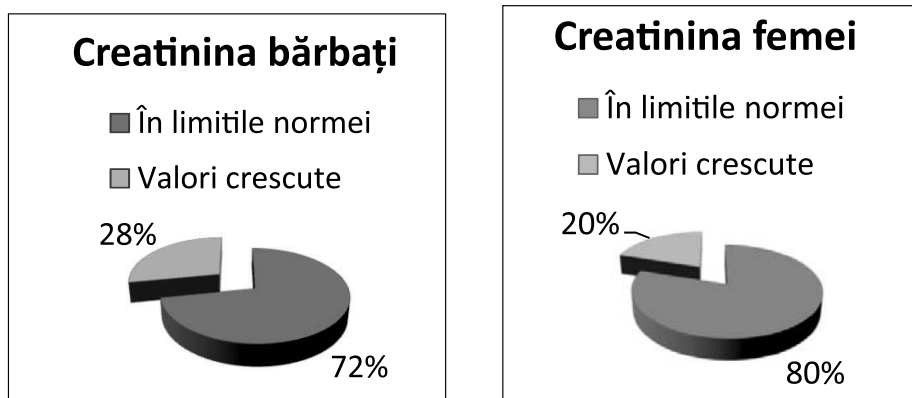


Fig. 3.9. Repartizarea după valorile creatininei la bărbați și femei

Fazele evoluției în pielonefrita cronică

În funcție de fazele evolutive ale pielonefritei cronice observăm o pondere mai mare din lotul total de cazuri, în rândul femeilor o constituie faza de remisie cu 48.0%, aceasta din urmă este urmată de faza de acutizare cu 32.0% și faza de remisie incompletă care alcătuiește 20.0%. În faza de remisie sunt 40.0% dintre bărbați, în faza de remisie incompletă 32.0% și în faza de acutizare 28.0% din numărul total de bărbați (fig. 3.10).

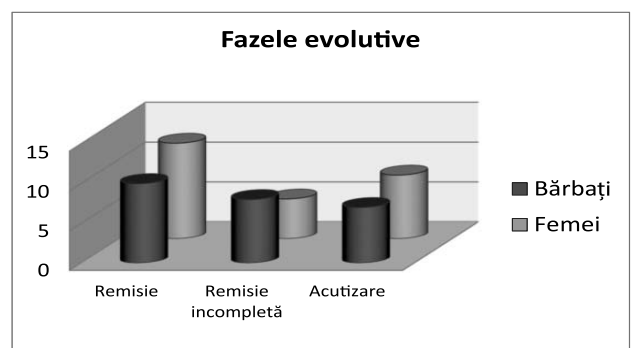


Fig. 3.10. Repartizarea pacienților după fazele de evoluție

Concluzii

1. Analizând repartizarea pielonefritelor cronice pe grupe de vârste am constatat o creștere a nivelului morbidității la vârsta între 51-60 de ani.

2. Debutul maladiei în pielonefrita cronică se încadrează la vârsta de 46-50 de ani atât la femei cât și la bărbați, iar incidența duratei maladiei este cuprinsă între 6-10 ani.

3. Dintre factorii predispozanți în apariția PNC, cei mai deși întâlniți conform rezultatelor proprii se enumeră: nefrolitiaza atât la femei cât și la bărbați, urmați de aportul scăzut de lichide, patologii somatice și malformații congenitale.

4. HTA complică și mai mult evoluția pielonefritei cronice, fiind un factor de risc greu de corijat și corectat.

5. Cei mai frecvenți agenți microbieni întâlniți în etiologia pielonefritei cronice sunt E.coli, Proteus, P.aeruginosa, Klebsiella și E.fecalis.

6. În dependență de fazele evolutive ale pacienților care se tratează de pielonefrită cronică cel mai frecvent pacienții se află în faza de remisie, urmată de faza de acutizare, apoi de remisie incompletă.

Bibliografie

1. Babiuc Constantin, Tagadiuc Olga. *Nefrologie clinică*. Chișinău: Elan Inc., 2013-272. pag.126-140.
2. Cohn EB And Schaeffer AJ, *Urinary tract infections in adults*. Scientific World Journal, 2004. **4 Suppl 1**: 76-88.
3. Darouiche RO, Thornby JI, Cerra-Stewart C, Donovan Wh, And Hull RA, *Bacterial interference for prevention of urinary tract infection: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind pilot trial*. Clin Infect Dis, 2005. **41**(10):1531-4.
4. Eto DS, Jones TA, Sundsbak JL, and Mulvey MA, *Integrin-mediated host cell invasion by type 1-piliated uropathogenic Escherichia coli*. PLoS Pathog, 2007. **3**(7):e100.
5. Foxman B, *Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs*. Am J Med, 2002. **113 Suppl 1A**: 5S-13S.
6. Frendus B, Godaly G, Hang L, Karpman D, and Svanborg C, *Interleukin-8 receptor deficiency confers susceptibility to acute pyelonephritis*. J Infect Dis, 2001.
7. Tănase A. et al. *Urologie și Nefrologie Chirurgicală*. Chișinău, 2005, 354 p. pag.61-72.
8. Pielonefrita cronică la adult. *Protocol Clinic Național* [Chronic pyelonephritis at adults. National clinical protocols]. Chișinău, 2009 (http://www.ms.gov.md/_files/6158-PCN-89%2520PC.pdf)

AFFECTAREA RENALĂ ÎN GUTĂ

Larisa Rotaru^{1,2} – cercet. șt. sup., dr. șt. med., conf. univ.,

Liliana Groppa^{1,2} – dr. hab. șt. med., prof. univ., șef de Laborator,

șef Disciplina de reumatologie și nefrologie,

Eugeniu Russu² – dr. șt. med., conf. univ.,

Lia Chișlari² – dr. șt. med., conf. univ.,

Elena Deseatnicova² – dr. șt. med., conf. univ.,

Victor Cazac^{1,2} – cerc. șt. stag., asist. univ.,

¹IMSP SCR, Laboratorul de Reumatologie

²IP USMF „Nicolae Testemițanu”, Departamentul Medicina Internă,

Disciplina de reumatologie și nefrologie

loric.ro@gmail.com 079193230

Rezumat

Asociațiile între gută și bolile renale au fost deja de mult timp recunoscute. Scopul lucrării a fost studierea particularităților clinice și de evoluție în timp a afectării renale la pacienții cu gută. Au fost selectați analizei un număr de 50 de pacienți cu gută în perioada anilor 2014-2016. A fost depistat că nefropatia cronică gutoasă are o evoluție cu agravare în timp și nefrolitiaza urică este cea mai frecventă manifestare renală a gutei. Profilaxia maladiilor renale este primordială în gută, deoarece disfuncția renală duce la scăderea excreției acidului uric, și astfel se creează un cerc vicios în evoluția gutei.

Cuvinte-cheie: gută, nefropatie gutoasă, nefrolitiază urică, nefropatie hiperuricemică acută

Summary. Gout and impaired renal function

Associations between gout and renal diseases have been already for a long time recognized. The purpose of this paper was to study the clinical particularities and evolution over time of renal disease in patients with gout. They have been selected for analysis a total of 50 patients gout in the period of 2014-2016. Have been found that nephropathy chronic gouty has an evolution with worsening in time and nephrolithiasis uric is the most common manifestation of renal gout.

Prophylaxis of diseases kidney is paramount in gout, because the renal dysfunction leads to decreased excretion of uric acid, and this creates a vicious circle in the development of gout.

Key words: gout, nephropathy gouty, nephrolithiasis uric, nephropathy hiperuricemică acute

Резюме. Подагра и поражение почек

Взаимосвязь между подагрой и заболеваниями почек была уже давно известна. Целью исследования было изучение клинических особенностей и динамику поражения почек при подагре. Были проанализированы 50 пациентов с подагрой за период 2014-2016. Было выявлено, что хроническая подагрическая нефропатия со временем прогрессирует и уратный нефролитиаз является наиболее частым проявлением поражения почек при подагре. Профилактика заболеваний почек имеет первостепенное значение при подагре, так как дисфункция почек ведет к снижению экскреции мочевой кислоты, и таким образом создается порочный круг в развитии подагры.

Ключевые слова: подагра, подагрическая нефропатия, уратный нефролитиаз, острая уратная нефропатия

Introducere

Asociațiile între gută și bolile renale, nefrolitiază au fost deja de mult timp recunoscute. Modificările histologice renale sunt deosebit de frecvente și au fost observate în studiile de autopsie la 75-99% dintre pacienții cu gută.

Material și metode

A fost efectuat un studiu retrospectiv și prospectiv asupra bolnavilor internați în secția Reumatologie din cadrul IMSP Spitalul Clinic Republican în perioada anilor 2014-2016, diagnosticați cu gută conform criteriilor ACR. Au fost selectați analizei un număr de 50 de pacienți (tab. 1).

Tabelul 1

Criteriile de clasificare ale artritei gutoase acute (ACR)

Criteriile	Nr.	P±ES %
1. Inflamație articulară care atinge apogeul într-o singură zi	36	72,0±9,17
2. Mai mult de 1 acces de artrită acută în anamneză	50	100,0±0,0
3. Monoartrită acută	6	12,0±1,78
4. Hiperermie deasupra articulației afectate	46	92,0±7,54
5. Tumefiere și dureri în articulația metatarsofalangiană I	44	88,0±10,63
6. Afectarea unilaterală a articulației metatarsofalangiene I	26	52,0±5,31
7. Afectarea unilaterală a tarsului	26	52,0±5,31
8. Suspecție de tofi gutoși	20	40,0±3,95
9. Hiperuricemie	50	100,0±0,0
10. Tumefierea asimetrică a unei articulații	48	96,0±3,23
11. Imagini chistice subcondrale fără eroziuni la examinarea radiologică	26	52,0±5,31
12. Culturi negative pentru bacterii în lichidul sinovial	Nu a fost efectuat	

Vârsta pacienților studiați a fost de la 48 ani până la 76 de ani, vârsta medie constituie 60,64 + 0,98 ani (tab. 2).

Tabelul 2

Distribuția pacienților pe perioade de vârstă

Vârsta, ani	Nr. pacienți	P + ES (%)
48-55	13	26,0±2,73%
56-65	25	48,0±5,03%
66-75	10	20,0±2,13%
>76	2	4,0±0,19%

În urma efectuării analizei duratei activității maladiei gutoase, am determinat că vechimea bolii la pacienții studiului se află în limitele 1-40 ani, cu media de 14,66±1,48 ani (tab. 3).

Tabelul 3

Istoricul bolii în funcție de durata maladiei

Durata istoricului bolii	Nr. pacienți	P+ ES (%)
<10 ani	21	42,0±4,17%
11-20 ani	16	32,0±3,15%
21-30 ani	6	12,0±3,47%
>31 ani	7	14,0±4,76%

Rezultate

În urma cercetării detaliate a istoricului actualei boli, am determinat tratamentul individual indicat pacientului și regularitatea administrării lui (tab. 4).

Tabelul 4

Categoriile de pacienți în dependență de tratamentul ce l-au administrat sistematic

Medicamentul	Nr. pacienți	P±ES (%)
Allopurinol	21	42,0±4,17%
Colchicină	2	8,0±0,93%
Allopurinol și Colchicină	10	20,0±2,13%
Fără tratament sistematic	15	30,0±3,03%

Astfel s-a dovedit că Allopurinol în doză de 100 mg au administrat 42,0±4,17%, Colchicină 8,0±0,93%, combinația de Colchicină și Allopurinol – 20,0±2,13%, iar 30,0±3,03% nu au administrat un tratament sistematic.

Evidențierea rezultatelor analizelor de laborator

a elucidat următoarea incidență a modificărilor parametrilor: (fig. 1).

Acidul uric

Repartizarea pe categorii a nivelului de acid uric în ser a permis crearea unei viziuni mai concrete asupra evoluției în timp a hiperuricemiei la pacienții cu gută (tab. 5).

Tabelul 5

Repartizarea pe categorii a pacienților ce au prezentat niveluri crescute de acid uric în dependență de durata bolii

Categoriile		Numarul de cazuri	P±ES (%)
Durata (ani)	Acidul uric în ser (mmol/l)		
≤10 ani	0,150-0,420 mmol/l	8	38,09±3,72%
	0,421-0,500 mmol/l	7	33,3±3,2%
	0,501-0,600 mmol/l	3	14,28±1,85%
	>0,601 mmol/l	3	14,28±1,85%
11-20 ani	0,150-0,420 mmol/l	7	43,75±4,30%
	0,421-0,500 mmol/l	3	18,75±2,01%
	0,501-0,600 mmol/l	3	18,75±2,01%
	>0,601 mmol/l	3	18,75±2,01%
21-30 ani	0,150-0,420 mmol/l	3	50,0±5,18%
	0,421-0,500 mmol/l	0	0,0%
	0,501-0,600 mmol/l	2	33,3±3,2%
	>0,601 mmol/l	1	16,67±1,92%
≥31 ani	0,150-0,420 mmol/l	4	57,14±5,84%
	0,421-0,500 mmol/l	1	14,28±1,85%
	0,501-0,600 mmol/l	1	14,28±1,85%
	>0,601 mmol/l	1	14,28±1,85%

Leucocituria

Pentru evidențierea afectării renale a pacienților cu gută s-a luat în calcul prezența leucocituriei în dependență de durata maladiei. O durată a bolii de până la 10 ani s-au depistat 13 cazuri (61,90±6,25%), între 11-20 ani 6 cazuri (37,5±3,69%), 21-30 ani de

boala – 1 caz (16,66±1,91%), și printre bolnavii cu mai mult sau inclusiv 30 de ani de boală – 4 cazuri (57,14±5,84%) (tab. 6).

Tabelul 6

Leucocituria pe categorii după durata maladiei

Durata maladiei (ani)	Număr cazuri	P±ES (%)
≤10 ani	13	61,90±6,25%
11-20 ani	6	37,5±3,69%
21-30 ani	1	16,66±1,91%
≥31 ani	4	57,14±5,84%

Hematuria

Cantitatea eritrocitelor în urină reprezintă direct funcția renală. A fost determinat că pacienții ce suferă de gută mai puțin de 10 ani inclusiv au prezentat hematurie în 11 cazuri (52,38±5,34%), în intervalul 11-20 de ani de boală – 1 caz (6,25±0,59%), între 21-30 ani – 1 caz (16,66±1,91%), ≥31 ani – 4 cazuri (57,14±5,84%) dintre toate cele incluse în această categorie de durată (tab. 7).

Tabelul 7

Hematuria pe categorii după durata maladiei

Durata maladiei (ani)	Număr cazuri	P±ES (%)
≤10 ani	11	52,38±5,34%
11-20 ani	1	6,25±0,59%
21-30 ani	1	16,66±1,91%
≥31 ani	4	57,14±5,84%

Albuminuria

Albuminuria a fost depistată la 3 (14,28±1,85%) pacienți cu durata maladiei până la 10 ani, la 3 (18,75±2,01%) dintre pacienți cu durata maladiei între 11-20 ani, la 3 (50,0±5,18%) dintre cei cu o durată de 21-30 de ani și 4 (57,14±5,84%) dintre cei cu o durată de mai mult de 31 de ani inclusiv (tab. 8).

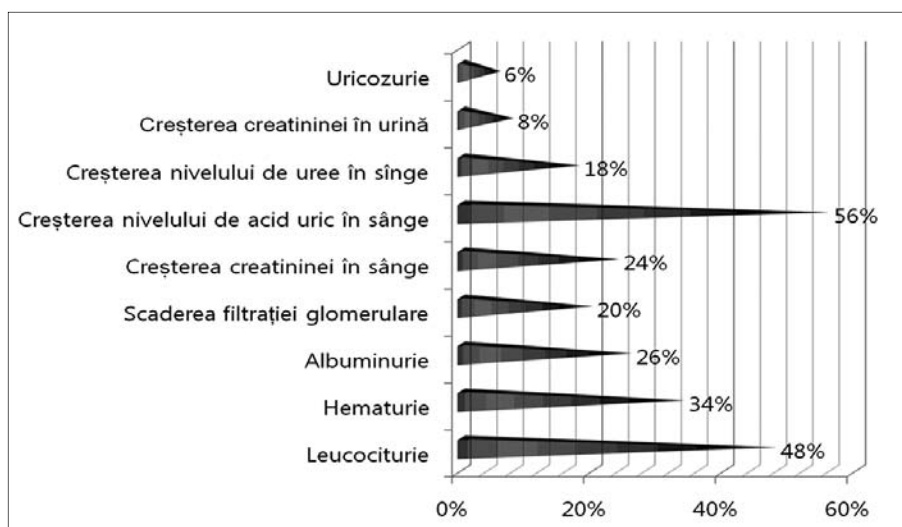


Fig. 1. Incidența modificărilor datelor de laborator la pacienții studiului

Tabelul 8

Albuminuria pe categorii după durata maladiei

Durata maladiei (ani)	Număr cazuri	P±ES (%)
≤10 ani	3	14,28±1,85%
11-20 ani	3	18,75±2,01%
21-30 ani	3	50,0±5,18%
≥31 ani	4	57,14±5,84%

Rata filtrării glomerulare

La toți pacienții au fost înregistrate RFG, și apoi au fost divizați în dependență de durata bolii. (tab. 9).

Tabelul 9

RFG pe categorii după durata maladiei

Categoriile		Numărul de cazuri	P±ES (%)
Durata (ani)	RFG (ml/min)		
≤10 ani	≥90 ml/min	18	85,7±15,1%
	60-89 ml/min	1	4,7±0,2%
	30-59 ml/min	1	4,7±0,2%
	<30 ml/min	1	4,7±0,2%
11-20 ani	≥90 ml/min	14	87,5±12,8%
	60-89 ml/min	1	6,25±0,59%
	30-59 ml/min	1	6,25±0,59%
	<30 ml/min	0	0%
21-30 ani	≥90 ml/min	4	66,6±6,88%
	60-89 ml/min	2	33,3±3,2%
	30-59 ml/min	0	0%
	<30 ml/min	0	0%
≥31 ani	≥90 ml/min	4	57,1±5,83%
	60-89 ml/min	1	14,2±1,83%
	30-59 ml/min	2	28,5±2,92%
	<30 ml/min	0	0%

Creatinina în ser

Funcția renală este bine redată de către nivelurile creatininei în serul și urina bolnavilor (tab. 10).

Tabelul 10

Categoriile de pacienți cu niveluri crescute de creatinină în ser

Durata maladiei (ani)	Număr cazuri	P±ES (%)
≤10 ani	2	9,52±1,07%
11-20 ani	3	18,0±1,98%
21-30 ani	3	50,0±5,18%
≥31 ani	4	57,14±5,84%

Ureea în ser

La bolnavii studiului, nivelul ureei în ser a fost ridicat în următoarea proporție (tab. 11).

Tabelul 11

Categoriile de pacienți cu niveluri crescute de uree în ser

Durata maladiei (ani)	Număr cazuri	P±ES (%)
≤10 ani	3	14,28±1,85%
11-20 ani	3	18,75±2,01%
21-30 ani	2	33,3±3,2%
≥31 ani	3	42,85±4,21%

Modificările excreției urinare a ureei, creatininei și acidului uric

Ureea, creatinina și acidul uric au prezentat valori crescute la 20,0±2,13% pacienți, dintre care 6,0±0,54% au prezentat uricozurie, 8,0±0,79% au avut nivele ridicate ale creatininei în urină și 6,0±0,54% au avut nivele ridicate ale ureei în urină.

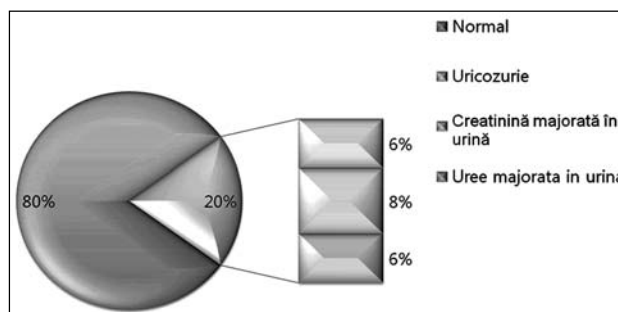


Fig. 2. Incidența modificărilor indicilor ureei, creatininei și acidului uric în urină

Afectarea sistemului renal

Maladiile renale specifice gutei sunt Litiaza renală urică prezentă la 32,0±3,15% dintre pacienții studiului, Nefropatia gutoasă prezentă la 42,0±4,17% pacienți și episoade de Nefropatie hiperuricemică acută determinată la 2,0±0,13% dintre pacienții analizați.

Nefropatia gutoasă

În dependență de categoriile pacienților după durata maladiei, am determinat incidența afecțiunilor renale tipice pentru gută (tab. 12).

Tabelul 12

Incidența nefropatiei gutoase pe categorii

Durata maladiei (ani)	Număr cazuri	P±ES (%)
≤10 ani	7	33,3±3,2%
11-20 ani	9	56,25±5,78%
21-30 ani	4	66,6±6,88%
≥31 ani	2	28,57±2,94%

Litiaza renală urică

Litiaza renală urică se depistează (tab. 13).

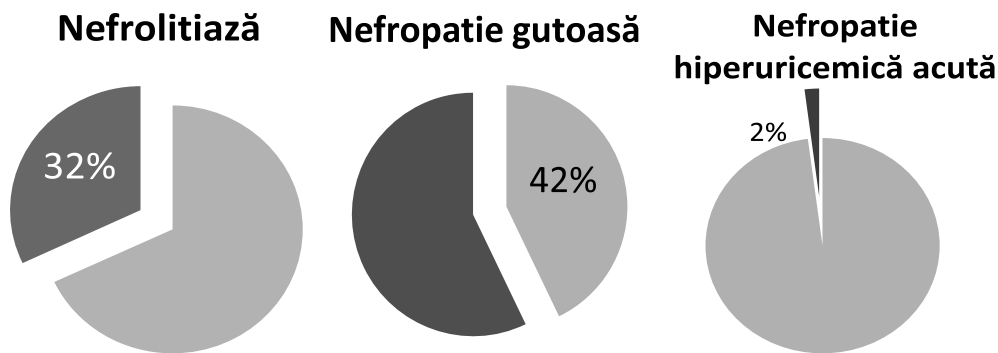


Fig. 3. Incidența afecțiunilor renale tipice în gută

Tabelul 13

Incidența nefrolitiazii pe categorii

Durata maladiei (ani)	Număr cazuri	P±ES (%)
≤10 ani	6	28,57±2,94%
11-20 ani	5	31,25±3,11%
21-30 ani	3	50,0±5,18%
≥31 ani	3	42,85±4,21%

Concluzii

1. În urma efectuării studiului s-a stabilit că afectarea renală este prezentă la 24,0±2,57% dintre pacienții cu activitatea maladiei sub 10 ani au prezentat semne de nefropatie gutoasă, nefrolitiază urică sau au suferit deja de un episod de nefropatie hiperuricemică acută.

2. Cea mai frecventă manifestare clinică a afectării renale în gută este leucocituria (48,0%), urmată de hematurie (34,0%) și apoi de albuminurie (26,0%).

3. Analiza probelor funcționale renale a elucidat că creșterea nivelului de creatinină în sânge se determină la 24,0±2,57% dintre pacienții cu gută, scăderea filtrației glomerulare s-a depistat în 20,0±2,13% cazuri, creșterea nivelului de uree în sânge a fost înregistrată la 18,0±1,98% dintre pacienți, iar creșterea creatininei în urină s-a determinat la un procent de 8,0±0,93% dintre pacienți.

4. În dependență de vechimea maladiei, nefropatia cronică gutoasă are o evoluție cu agravare în timp, astfel fiind mai casuală printre cei cu un istoric de mai puțin de 10 ani (33,3%), printre cei cu o durată între 11-20 ani s-a depistat la mai mult de jumătate dintre subiecți (56,25%), printre cei cu durată între 21-30 ani s-a depistat la majoritatea cazurilor (66,6%), iar printre cei cu o durată de mai mult de 31 ani, inclusiv, a maladiei s-a determinat la doar 28,57% dintre pacienții studiului.

5. Nefrolitiază urică este cea mai frecventă manifestare renală a gutei, se depistează la 28,57% dintre

pacienții cu doar 10 ani de maladie, la 31,25% dintre pacienții cu o durată între 11-20 ani de gută, la 50,0% dintre pacienții cu o durată între 21-30 ani de gută și la 42,85% dintre pacienții cu o durată de mai mult de 31 de ani de gută.

6. Profilaxia maladiilor renale este primordială în gută, deoarece disfuncția renală duce la scăderea excreției acidului uric și, astfel se creează un cerc vicios în evoluția gutei.

Bibliografie

- Borghesi C., Rosei E.A., Bardin T., Dawson J., Dominiczak A., Kielstein J.T. et al. *Serum uric acid and the risk of cardiovascular and renal disease.* // J. Hypertens., 2015, Vol.33(9), p.1729-1741.
- Fervenza F.C., Lin J., Sethi S., Ajay K.S. *Uric acid and the kidney.* // Core Concepts in Parenchymal Kidney Disease, 2014, Vol.26, p.375.
- Groppa L., Rotaru L., Agachi S., Russu E., Cepoi-Bulgac D., Deseatnicova E. *Guta la adult.* // MSRM. Protocol clinic, Chisinau, 2013, p.40.
- Lammert E., Zeeb M. *Kidney Stones.* // Metabolism of Human Diseases, 2014, p.361-365.
- Lipkowitz M.S. *Regulation of Uric Acid Excretion by the Kidney.* // Springer Science Business Media, 2012, p.179-180.
- Mahesh J.F. et al. *Chronic kidney disease in gout in a managed care setting.* // BMC Nephrology, 2011, Vol.12, p.1-9.
- Parasca I. *Artropatii microcristaline.* Casa Cărții de Știință, Cluj-Napoca, 2004, p.49-114.
- Sundram U., Rongioletti F., Smoller B.R. *Gout.* // Clinical and Pathological Aspects of Skin Diseases in Endocrine, Metabolic, Nutritional and Deposition Disease, 2010, № 7, p. 63.
- <http://arthritis-research.com/content/11/3/232>
- <http://emedicine.medscape.com/article/241767-overview#a5>
- <http://emedicine.medscape.com/article/244255-clinical>

APECTAREA SISTEMULUI CARDIOVASCULAR ÎN GUTĂ

Larisa Rotaru^{1,2} – cercet. șt. sup., dr. șt. med., conf. univ.,
Liliana Groppa^{1,2} – dr. hab. șt. med., prof. univ.,
șef Disciplina de reumatologie și nefrologie, șef Laborator de Reumatologie,
Eugeniu Russu² – dr. șt. med., conf. univ.,
Lia Chișlari² – dr. șt. med., conf. univ.,
Oxana Sârbu¹ – cercet. șt. stagiar,
Victor Cazac^{1,2} – cercet. șt. stagiar, asist. univ.,
¹IMSP SCR, Laboratorul de Reumatologie,
²IP USMF „Nicolae Testemițanu”,
Departamentul Medicina Internă, Disciplina de reumatologie și nefrologie
loric.ro@gmail.com 079193230

Rezumat

Afectarea sistemului cardiovascular în gută este determinat de ateroscleroza vaselor și hipertensiunea arterială, acestea fiind determinate de sindromul metabolic și hiperuricemie. Scopul lucrării a fost studierea factorilor de risc, particularităților clinico-evolutive și de diagnostic la pacienții cu afecțiuni cardiovasculare în gută. În perioada 2013-2016 au fost analizate 80 de pacienți cu gută, dintre care 10 au fost de sex feminin și 70 de sex masculin. A fost depistat că pe fon de gută: HTA - este stabilită la 73% din pacienți, dislipidemiile la 60% din pacienți. Diagnosticarea afectărilor cardiovasculare precoce permite profilaxia complicațiilor care apar în cadrul gutei.

Cuvinte-cheie: gută, sistemul cardio-vascular, dereglările

Summary. Gout and defeat of the cardio-vascular system

Impairment of the cardio-vascular system in gout is caused by atherosclerosis of the vessels and the hypertension, they are determined by metabolic syndrome and hyperuricemia. The purpose of this paper was to study the risk factors, peculiarities of the clinical-evolutionary and diagnostic in patients with cardio-vascular disorders in gout. In the 2013-2016 period were analyzed of 80 patients with gout, of which 10 were female and 70 male. It was found that on the gout: hypertension - is set at 73% of the patients, dyslipidemia in 60% of patients. Diagnosis cardio-vascular early allows for prevention of the complications that arise in the context of gout.

Key words: gout, cardio-vascular system, disorders

Резюме. Подагра и поражение сердечно-сосудистой системы

Поражение сердечно-сосудистой системы при подагре определяется атеросклерозом сосудов и артериальной гипертензией, которые обусловлены метаболическим синдромом и гиперурикемией. Целью исследования было изучение факторов риска, особенностей клинического течения, эволюции и диагностики у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы при подагре. За период 2013-2016 были проанализированы 80 пациентов с подагрой, из которых 10 были женщины и 70 мужчин. Было выявлено, что на фоне подагры: гипертония - у 73% пациентов, дислипидемия у 60% пациентов. Ранняя диагностика поражения сердечно-сосудистой системы позволяет проводить профилактику осложнений, возникающих в ходе подагры.

Ключевые слова: подагра, сердечно-сосудистая система, нарушения

Introducere

Disfuncția endotelială este amplificată de condițiile specifice ale gutei, cum sunt stresul oxidativ, generator de compuși care lezează endoteliul (produși finali de glico-oxidare avansată, respectiv oxidare proteică avansată, particule LHL oxidate), unele toxine uremice, de hiperhomocisteinemie, de inflamație și dislipidemie. În plus, acidul uric ca un factor de risc a aterosclerozei și bolilor cardiovasculare a fost abordat în numeroase studii de prospectivă.

Material și metode

A fost efectuat un studiu retrospectiv și prospectiv asupra bolnavilor internați în secția reumatologie și artrologie IMSP SCR în perioada 2013-2016, dia-

gnosticați cu gută conform criteriilor ACR. Dintr-un număr total de 80 de pacienți 10 au fost de sex feminin și 70 de sex masculin. S-a apreciat prezența factorilor de risc, tipul afectării articulare și s-au evaluat statutul metabolic, cardiac și renal prin investigații clinice și paraclinice. Pacienții au fost împărțiți în 2 grupuri: I grupă – bărbați, II grupă – femei. Pacienți diagnosticați cu gută conform criteriilor ACR (*tab. 1*).

Rezultate

Vârsta medie a pacienților studiați era următoarea la femei 61,25 ±1,26 și la bărbați 48,0 ±1,04 (p<0.001). Indicii masei corporale la bărbați au fost mai mari decât la femei: la 3 femei și la 48 bărbați a fost depistată obezitatea. Folosirea alcoolului mai

Tabelul 1

Criteriile de clasificare ale artritei gutoase acute (ACR)

Criteriile	B n=70	P ₁ ±ES ₁ %	F n=10	P ₂ ±ES ₂ %
1. Inflamație articulară care atinge apogeul într-o singură zi	52	74,0±7,15	3	30,0±8,43
2. Mai mult de 1 acces de artrită acută în anamneză	70	100,0±0,0	10	100,0±0,0
3. Monoartrită acută	17	24,0±6,12	1	10,0±9,15
4. Hiperemie deasupra articulației afectate	67	95,0±5,43	7	70,0±4,65
5. Tumefiere și dureri în articulația metatarsofalangiană I	48	68,0±7,67	5	50,0±5,53
6. Afectarea unilaterală a articulației metatarsofalangiene I	41	58,0±4,28	7	70,0±7,25
7. Afectarea unilaterală a tarsului	41	58,0±4,28	7	70,0±7,25
8. Suspecție de tofi gutoși	37	52,0±8,57	4	40,0±8,51
9. Hiperuricemie	70	100,0±0,0	10	100,0±0,0
10. Tumefierea asimetrică a unei articulații	53	75,0±7,14	8	80,0±6,23
11. Imagini chistice subcondrale fără eroziuni la examinarea radiologică	27	38,0±6,58	5	50,0±5,53
12. Culturi negative pentru bacterii în lichidul sinovial	Nu s-au efectuat			

mult decât de 30 g/zi a fost observați la bărbați la 41 pacienți, în comparație cu femeile – numai la 1 pacientă. Hipertensiunea arterială a fost depistată la 7 femei și 51 bărbați. Diureticele au administrat 6 femei și 21 bărbați. Fumători 55 bărbați și 6 femei. Diabetul zaharat este prezent la 18 bărbați și 3 femei (tab. 2).

O singură pacientă cu gută la vârsta de 48 ani, avea anamneza eredocolaterală agravată, tatăl fiind

diagnosticat cu gută și hipertensiune arterială, la această pacientă s-a observat o evoluție mai gravă a bolii. Cu anamneză eredocolaterală agravată, pacienții de sex masculin sunt în număr de 26 și cu vârste cuprinse între 34-52 de ani (fig. 1).

Cauza esențială în etiologia afecțiunilor cardiovasculare este determinată de HTA care alcătuiește 58 pacienți (72,5%) iar ateroscleroza cuprinde eșantio-

Tabelul 2

Factorii de risc stabiliți la pacienții cu afecțiuni cardiovasculare în gută

Factorii	Femei, n=10	%	Bărbați, n=70	%	Total N/%
Hipertensiunea arterială	7	8,75	51	63,75	58/72,5
Diabetul zaharat	3	3,75	18	22,5	21/26,3
Obezitatea	3	3,75	48	60	51/63,8
Consumul excesiv de alcool	1	12,5	41	51,25	42/63,8
Fumatul	6	7,5	55	68,75	61/76,3
Dislipidemia:					
LDL-colesterol mărit	5	6,25	38	47,5	43/53,8
HDL-colesterol scăzut	3	3,75	27	33,75	30/37,5
Trigliceride mărite	7	8,75	58	72,5	65/81,0

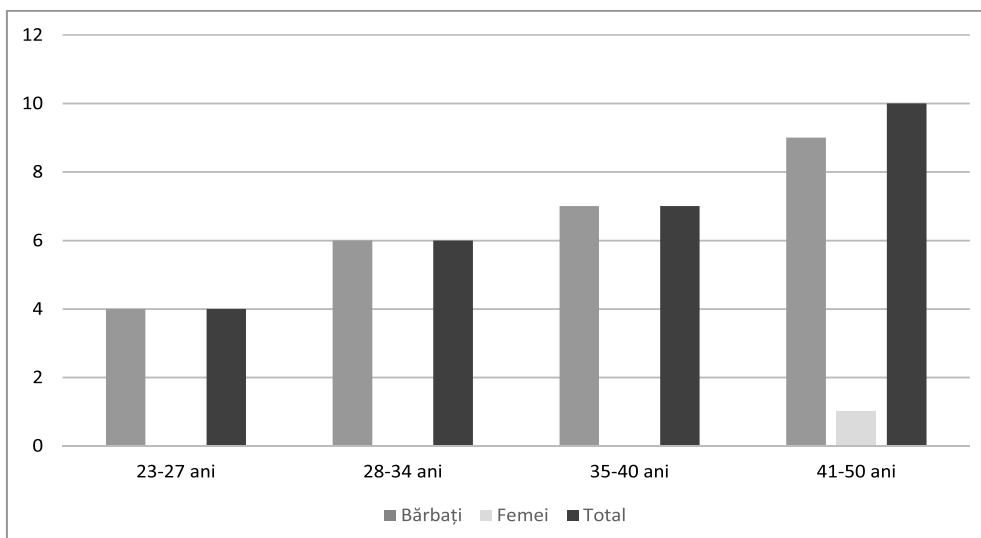


Fig. 1. Repartizarea pacienților cu anamneză eredocolaterală în conformitate cu vârsta

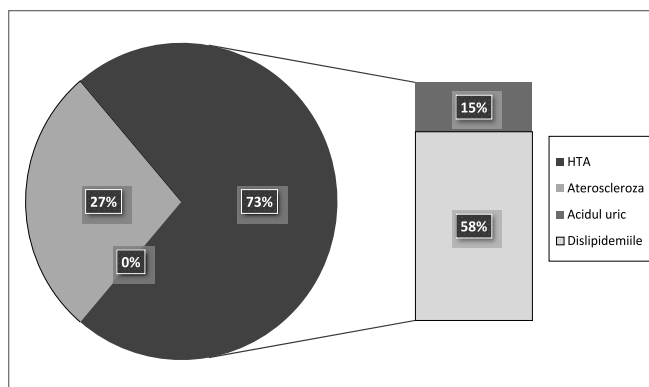


Fig. 2. Repartizarea pacienților în conformitate cu etiologia afecțiunilor cardiovasculare în gută

nul în număr de 22 de pacienți (27,5%), din cei 58 de pacienți, dislipidemiile se încadrează într-un număr de 46 de bolnavi iar la 12 din aceștea predomină factorul etiologic-hiperuricemia (fig. 2).

La examenul obiectiv a fost depistat că numărul mediu de articulații afectate la femeii era 6.0 ± 1.2 articulații, dar la bărbați – 5.0 ± 1.4 articulații ($p > 0.05$), durata medie a ultimei acutizări la femeii a fost 3.0 ± 0.8 săptămâni, iar la bărbați – 2.0 ± 0.9 ($p > 0.05$). Frecvența medie a acutizărilor în an la femeii – 2 ori, la bărbați – 4 ori. Tofii au fost depistați mai des la bărbați – 18 (72.0 \pm 9.17%) cazuri, decât la femeii – 5 (20.0 \pm 8.16%) persoane ($p < 0.001$) (tab. 3).

Tabelul 3

Sindrom articular

Indicii	Femei, n=10	Bărbați, n=70	p
Numărul medie de articulații afectate la bolnavi	6.0 ± 1.2	5.0 ± 1.4	> 0.05
Durata medie a ultimei acutizări (în săptămâni)	3.0 ± 0.8	2.0 ± 0.9	> 0.05
Frecvența medie a acutizărilor în ultimul an	2.0 ± 0.9	4.0 ± 0.5	> 0.05

Hipertensiunea arterială se înregistrează la 58 de bolnavi din numărul total, dintre care, se numără 4 pacienți cu HTA de gradul III, HTA gradul II - 26 bolnavi, HTA gradul I - 18 și 10 dintre ei cu HTA normal înaltă. Aceasta fiind asociată cu alți factori de risc, creează un risc sporit a bolilor cardiovasculare. Pentru a putea calcula riscul și a preciza un plan individual de iradicare a triggeri-ilor se folosește indicele SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation). Datorită schemei SCORE se poate determina riscul individual, el fiind divizat în 6 categorii SCORE: <1%, 1%, 2%, 3-4%, 5-9%, 10-14%, $\geq 15\%$ deces pe parcursul următorilor 10 ani. Astfel datele despre riscul cardiovascular a bolnavilor hipertensivi sunt reprezentate în (tab. 4). Efectuând proba gleznă-braț, s-au înregistrat valori mai mici de 0,9. Astfel în limitele valorilor afectării ușoare 0,7-0,9 se includ 12

(15%) bărbați și 2 (2,5%) femeii, afectarea moderată cu indicii 0,41-0,69 se înregistrează 8 (10%) bărbați și 3 (3,75) femeii iar în stadiul sever când indicele este mai mic de 0,4 se numără 5 (6,25%) bărbați și 1 (1,25%) femeii. Datorită metodei am putut evalua că 25 (31,25%) de bolnavi sunt cu probleme aterosclerotice, care trebuie monitorizate.

La examinarea analizei generale a sângelui – la toți pacienții au fost depistată creșterea nivelurilor de leucocite și VSH cu diferite valori. La examinarea analizei generale a urinei a fost depistat prezența sărurilor de acid uric la 6 femeii și la 49 bărbați.

Analizele biochimice: nivelul mediu de acid uric în sânge la femeii - $0,43 \pm 0,04$ mmoli/l, la bărbați - $0,64 \pm 0,07$ mmoli/l ($p < 0,05$), nivelul mediu de acid uric în urină la femeii – 2,8 mmoli/l/24 ore, la bărbați – 3,5 mmoli/l/24 ore. Glucoza în sânge a jeun era mai mare la bărbați - $6,1 \pm 0,52$ mmoli/l, decât la femeii - $5,5 \pm 0,86$ mmoli/l ($p > 0,05$). În lipidograma - trigliceridele în sânge la femeii era 2,4 mmoli/l, dar la bărbați – 3,2 mmoli/l, în comparație cu colesterolul – la femeii invers nivelul era mai mare - $6,7 \pm 0,24$ mmoli/l, decât la bărbați - $5,9 \pm 0,14$ mmoli/l ($p < 0,01$) (tab. 4).

Tabelul 4

Analize biochimice

Indicii	Femei, n=10	Bărbați, n=70
Acid uric în sânge (mmoli/l)	$0,43 \pm 0,04$	$0,64 \pm 0,07^{**}$
Acid uric în urină (mmoli/l/24 ore)	2,8	3,5
Glucoza în sânge (mmoli/l)	$5,5 \pm 0,86$	$6,1 \pm 0,52^*$
Trigliceride în sânge (mmoli/l)	2,4	3,2
Colesterol în sânge (mmoli/l)	$6,7 \pm 0,24$	$5,9 \pm 0,14^{***}$

* $p > 0,05$ ** $p < 0,05$ *** $p < 0,01$

Nivelul de uree în sânge a fost mărit la 2 femeii și 18 bărbați, la restul era în limitele normei (tab. 5).

Tabelul 5

Datele ureei în sânge

Ureea în sânge (mmol/l)	Femei, n=10	%	Bărbați, n=70	%
2,5-7,5	2	2.0±10.13	11	14.0±7.48*
7, 6- 10,0	0	-	7	8.0±9.79*
10,1-20,0	0	-	0	-
20,1- 40	0	-	0	-

*p>0.05

Rezultatele creatininei serice au arătat că la 8 femei și 31 bărbați au fost în limitele normei și numai la 2 femei și 39 bărbați au fost mărite mai mult de 115 mmoli/l (tab. 6).

Tabelul 6

Datele creatininei serice

Creatinina în sânge (mkmol/l)	Femei, n=10	%	Bărbați, n=70	%
57-115	8	10.0±8.16	31	38.0±7.48*
până la 500	2	2.0±8.16	39	48.0±7.48*
500-1000	0	-	0	-
peste 1000	0	-	0	-

*p>0.05

Radiografia articulațiilor afectate au arătat că la 7 femei și la 39 bărbați au fost depistate chisturi subcondrale (tab. 7).

Tabelul 7

Schimbări radiologice

Indicii	Femei, n=10	Bărbați, n=70	p
Chisturi subcondrale	7	39	8.0±10.19 <0.05
Scleroza marginală	5	51	6.0±5.54 >0.05

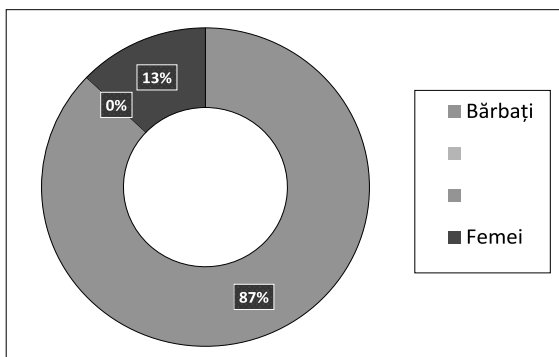


Fig. 3. Repartizarea pacienților conform indicelui Sokolov-Lyon

În urma efectuării electrocardiografei pacienților din lotul studiat s-a confirmat hipertrofia ventriculară stângă, cu ajutorul indicelui Sokolov-Lyon la 43 (54%) bărbați și 7 (8%) femei, alcătuind un procentaj total de 62%-50 de bolnavi (fig. 3).

Examinând pacienții cu Doplerografie s-a înregist-

trat faptul că bărbații sunt mai expuși aterosclerozei decât femeile, astfel femei – 2 și 20 bărbați. Am clasificat datele obținute conform nivelului de afectare aterosclerotic în asociere cu factorii de risc primordiali (fig. 4).

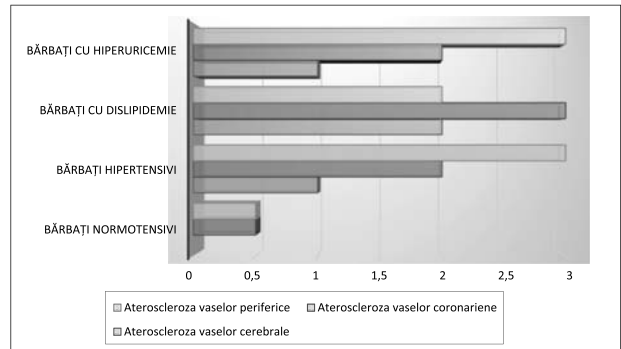


Fig. 4. Repartizarea aterosclerozei la bărbați în conformitate cu vasele alterate

Concluzii

1. A fost depistat că pe fon de gută: HTA - este stabilită la 73% din pacienți, dislipidemiile la 60% din pacienți, diabetul zaharat la 56% din pacienți.

2. A fost depistat că la pacienții de sex masculin schimbările din partea aparatului cardiovascular în asocierea cu gută se începe încă din vîrsta tînă - la 7 bolnavi (8,75%) și cu progresarea gutei este în creștere - la 28 bolnavi (35%).

3. A fost depistat următoarele schimbări morfologice cardiovasculare pe fon de gută: hipertrofie ventriculară stîngă - la 43 (54%) bărbați și la 7 (8%) femei, ateroscleroza vaselor cerebrale la 3 (4%) bolnavi, ateroscleroza vaselor coronariene la 8 (10%) bolnavi, ateroscleroza vaselor periferice la 8 (10%) bolnavi.

4. Diagnosticarea afectărilor cardiovasculare precoce permite profilaxia complicațiilor care apar în cadrul gutei.

Bibliografie

1. Nakajima H, Matsuzawa Y. [Introduction of the new guideline for the management of hyperuricemia and gout with special reference to its policy]. [Japanese]. Nippon Rinsho. Japanese J Clin Med 2003;61(Suppl. 1):442-9.
2. Pal B, Foxall M, Dysart T, Carey F, Whitaker M. How is gout managed in primary care? A review of current practice and proposed guidelines. Clin Rheumatol 2000;19:21-5.
3. Parasca I. Artropatii microcristaline. Cluj-Napoca, Casa Cartii de Stiinta, 2004, 248p.
4. Rigby NJ, Kumanyika S, James WP. Confronting the epidemic: the need for global solutions. J Public Health Policy 2004;25:418-34.
5. Roemjinders AC, Gorter KJ. Dutch general practitioners gout guidelines. Ned Tijdschr Genees 2002;146:309-13.
6. Royal College of Physicians. Concise guideline to

good practice - a new series of evidence-based guidelines for clinical management, notes on rational, methodology and development. Clinical Effectiveness & Evaluation Unit; 2003. <http://www.rcplondon.ac.uk/college/ceeu/condenseGuidelineDevelopmentNotes.pdf>

7. Salaffi F, De Angelis R, Grassi W, Avaltroni D, Blasetti P, Brecciaroli D *et al.* Prevalence of musculoskeletal conditions in an Italian population sample: Results of a regional community-based study. I. The MAP-

PING study. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2005; 23:819-28.

8. Zhang W., Doherty M., Pascual E., Barskova V., Guerne P.-A., Janssen T.L., Leeb B.F., Perez-Ruiz F., Pimentao J., Punzi L., Richette P., Sivera F., Uhlig T., Watt I., Bardin T. *EULAR recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part II. Management.* *Ann Rheum Dis* 2011; 70:638-41.

ROLUL UNOR ENZIME OXIDATIVE ȘI ANTI-OXIDATIVE ÎN EXPRESIA SINDROMULUI DUREROS ÎN FIBROMIALGIE

Daniela Cepoi-Bulgac – aist. univ.,

Liliana Groppa – prof. univ., dr. hab. șt. med., șef,

Elena Deseatnicova – conf. univ., dr. șt. med.,

Ala Pascari-Negrescu – conf. univ., dr. șt. med.,

IP USMF „Nicolae Testemițanu”, Disciplina de reumatologie și nefrologie

079638895, daniela.cepoi@gmail.com

Rezumat

În pofida unui număr semnificativ de cercetări, desfășurate în domeniul fibromialgiei, multe întrebări rămân a fi deschise. Scopul acestei lucrări a fost cercetarea unei posibile corelații dintre unii indicatori ai sistemului pro- și anti-oxidant și Indexul Punctelor Tender la pacienții cu fibromialgie la 30 pacienți cu diagnosticul de fibromialgie. Deși la mulți din pacienții cu fibromialgie au fost constatate dereglări ale sistemelor pro- și antioxidante (în multe cercetări), nu s-a reușit depistarea unor legitați pentru majoritatea indicatorilor cercetați, cu excepția oxidului nitric, care cel mai constant s-a modificat în corespundere cu valorile Indexului Punctelor Tender. Deși rezultatele au permis evidențierea unei legături dintre nivelul seric ale oxidului nitric și valorile mai înalte ale Indexului Punctelor Tender, legătura constatată poate fi considerată puțin specifică și trebuie supusă unei analize mai profunde.

Cuvinte-cheie: fibromialgia, Indicele Punctelor Tender, sisteme antioxidante, oxid nitric

Summary. Role of some oxidative and anti-oxidative enzymes in the expression of pain syndrome in fibromyalgia

Despite significant effort done in the research of fibromyalgia, it remains an obscure entity. The purpose of this study was correlation of some indices of oxidant and antioxidant systems with Tender Point Index (TPI) in 30 patients with established fibromyalgia and duration over 12 months, based on 2010 ACR Diagnostic criteria. Although the results displayed a negative correlation (the higher the value of TPI, the lower the value of nitric oxide), the established correlation is quite unspecific and further analysis should be performed.

Key words: fibromyalgia, Tender Point Index, antioxidant systems, nitric oxide

Резюме. Значение некоторых оксидантных и антиоксидантных ферментов при фибромиалгии

Несмотря на обширные исследования, проведенные в области фибромиалгии, многие вопросы остаются открытыми. Целью данной работы было исследование значимости некоторых показателей про- и анти-оксидантных систем при фибромиалгии и изучение возможных корреляций между проанализированными показателями и Индексом Тендерных Точек (Tender Point Index) у 30 больных с диагнозом фибромиалгии, на основании классификационных критериев Американского Колледжа Ревматологов. Хотя результаты выявили взаимосвязь между оксидом азота и более высокими значениями Индекса Тендерных Точек, выявленная связь достаточно неспецифична и подлежит более глубокому анализу. Возможно, другие методы обследования больных фибромиалгией следует использовать при исследовании значимости нарушений про- и анти-оксидантных систем при фибромиалгии.

Ключевые слова: фибромиалгии, Индекс Тендерных Точек, анти-оксидантные системы, оксид азота

Introducere. Fibromialgia este un sindrom frecvent musculoscheletal de etiologie necunoscută, ce se caracterizează prin durere cronică, răspîndită și

persistentă, sensibilitate la palpare, și simptome suplimentare, cum ar fi tulburările somnului, redoarea, oboseala, cefaleea, intoleranța la rece, și stres psiho-

logic. Acest sindrom este mai frecvent observat la femei și se pare că are un impact negativ asupra calității vieții. Sindromul de fibromialgie are o prevalență ce poate varia de la 0,66 până la 10,5% în populația adultă. În general 75% din cei diagnosticați cu FM sunt femei.

Asupra etiologiei FM s-au făcut dezbateri de peste mai mult de un secol. Este puțin probabil că FM este cauzată de un singur factor. Substratul genetic, anomaliile musculare, anomaliile sistem nervos autonom și central, anomaliile psihologice, și dereglările somnului au fost investigate în calitate de factori cauzali¹. Studii recente au demonstrat o asociere dintre FM și stresul oxidativ².

Scopul. Scopul acestei lucrări a fost cercetarea relevanței unor indicatori ai sistemului pro- și anti-oxidant la pacienții cu fibromialgie și studierea posibilităților corelații dintre indicatorii analizați și Indexul Punctelor Tender (Tender Point Index), care reprezintă un sistem de calcul cumulativ care include nu doar numărul punctelor tender, ci și intensitatea durerii în fiecare din aceste puncte.

Material și metode

Studiul a inclus 30 pacienți cu diagnosticul de fibromialgie, în baza criteriilor de clasificare propuse de Colegiul American al Reumatologilor 1990. Grupul a inclus doar pacienți de sex feminin cu vârsta medie 45.75 (±11.11) ani. Durata maladiei a fost cuprinsă între 1-20 ani cu vârsta medie 9 (±5.9) ani. Ca și criteriile de excludere au fost hipo- sau hipertirodismul, orice modificări biochimice semnificative de laborator (teste hepatice, CFK, LDH, fosfataza alcalină).

Pacienții au fost examinați conform unui plan exhaustiv, inclusiv unii indicatori ai activității pro- și antioxidante, în particular: lipoperoxizii precoce, intermediari și tardivi (un/l), malondialdehida serică (μmol/l), activitatea antioxidantă totală (mmol/l), activitatea pro-oxidantă totală serică (μmol/l), superoxid-dismutaza (un/l), catalaza serică (μmol/l) și azotul nitric seric (μmol/l). Pentru obiectivizarea acuzelor musculoscheletale ale pacienților cu fibromialgie, în particular sindromul dureros la presiunea punctelor specifice tender, a fost utilizat Indexul Punctelor Tender. Pentru a stabili semnificația acestor indicatori cu pacienții cu fibromialgie, s-a efectuat analiza corelațională.

- Aprecierea statutului pro- și antioxidant:

Peroxidarea lipidelor

Principiul metodei de apreciere a produșilor peroxidării lipidelor în material biologic se bazează pe determinarea în una și aceeași probă a mai multor produși de transformare a hidroperoxidilor lipidici: timpurii (primari – dienele conjugate), intermediari

(secundari – cetodiene, triene conjugate, dialdehida malonică) și tardivi (finali – bazele Schiff)³. Se realizează înregistrarea separată în fazele hexanică și în faza propanolică. Se măsoară densitatea optică a ambelor faze la spectrofotometru la 220, 232, 278 și 400 nm.

Rezultatele se exprimă în unități convenționale relative:

1. Conținutul relativ de diene conjugate = DO_{232}/DO_{220}

2. Conținutul relativ de triene conjugate și cetodiene = DO_{278}/DO_{220}

3. Conținutul relativ de baze Schiff = DO_{400}/DO_{220}

Dozarea dialdehidei malonice

- Se bazează pe determinarea spectrofotometrică a complexului trimetinic format în rezultatul interacțiunii dialdehidei malonice (DAM) cu acidul tiobarbituric, care este un complex colorat, intensitatea cărui este direct proporțională cu concentrația DAM în proba cercetată. Se măsoară absorbția fazei organice superioare la 535 nm la spectrofotometru⁴. Calculul se efectuează după formula DAM (micromol/gprot) = $(A_{pr} \times 10^6 \times 3 \text{ ml}) / (1,56 \times 10^5 \times 0,15 \text{ ml} \times \chi) = A_{pr} \times 182,2$, unde A_{pr} este absorbția probei, 3 ml – volumul fazei organice, 0,15 ml – volumul materialului biologic, χ – concentrația de proteine, g/l, $1,56 \times 10^5 \text{ mol} \times \text{cm}^{-1}$ – coeficientul molar de absorbție al DAM.

Dozarea oxidului nitric în materialul biologic

La baza metodologiei este dozarea vitezei de producere a oxidului nitric care se bazează pe determinarea produsului final de metabolizare a oxidului – nitriților în materiale biologice⁵. Materialul biologic se deproteinizează, se reduce nitrații în nitriți, supernatantul obținut se prelucrează cu reactivul Griss. Conținutul de nitriți în bioprobă se determină prin DO pe baza curbei de etalonare, construită în baza diluțiilor succesive ale soluției standard de nitrit de sodiu.

Dozarea activității superoxid dismutazei

Principiul metodei constă în inhibiția reducerii sării de tetrazolium nitroblue (NBT) în sistemul ce conține fenazinmetasulfat și NADH sub acțiunea SOD⁶. În urma reducerii NBT se formează nitroformazan cu colorație albastră, intensitatea căreia este proporțională cantității de NBT redus. Activitatea enzimei corelează cu gradul de inhibiție a acestui proces. Ea se exprimă în unități convenționale, o unitate fiind echivalentă cu cantitatea de enzimă necesară pentru inhibiția cu 50% a reacției de reducere a NBT, raportate la 1 ml de ser.

Determinarea activității catalazei

Activitatea catalazei se estimează în baza proprietății enzimei de a cataliza reacția de scindare a moleculei de H_2O_2 în H_2O și O_2 ⁷. Peroxidul de hidrogen formează cu molibdatul de amoniu un compus de

culoare galbenă. Pe măsura descompunerii H₂O₂ are loc decolorarea amestecului. Activitatea fermentului corelează cu gradul decolorării într-o anumită perioadă de timp, care poate fi determinat spectrofotometric la 410 nm. Calcularea se efectuează utilizând curba de calibrare și se exprimă în micromol/s×l.

- Aprecierea sindromului dureros

Indicele Punctelor Tender

Indicele punctelor tender constituie suma punctelor obținute prin palparea a 18 puncte tender recomandate de Colegiul American de Reumatologie pentru clasificarea fibromialgiei. Punctele recomandate sunt palpate cu o forță de 4 kg/cm² (tab. 1).

Tabelul 1

Punctele Tender conform recomandărilor ACR 1990

	D	S
1. Occiput – în locul de inserție a mușchiului suboccipital		
2. Cervical inferior – pe suprafețele anterioare ale apofizelor transversale C5-C7		
3. Trapez – la jumătatea marginii superioare a m. trapez		
4. Supraspinat – la origine, superior de spina scapulei lângă marginea medială		
5. Coasta II – superior lateral de jonctiunea II costo-condrală		
6. Epicondilat lateral (2) - 2 cm distal de epicondili		
7. Gluteal (2) – în cadranel superior lateral al feselor în flexura anterioară a mușchiului		
8. Marele trohanter (2) - posterior de prominența trohanterică		
9. Genunchi (2) – în țesutul celulo-adipos medial proximal de linia articulară		

Pacienții sunt rugați să gradeze durerea cu un scor de la 0 până la 4, acumulând un punctaj de la 0 până la 72 de puncte, punctajul mai înalt indicând o maladie mai severă, vezi tab. 2.

Tabelul 2

Scara severității durerii percepute în Punctele Tender

Intensitate	Interpretare
0	absența durerii
1	durere raportată cu indiferență sau reacție fizică
2	durere raportată asociată cu un răspuns fizic obiectivabil (de ex., contracție, retracție)
3	durere raportată cu insistență și răspuns fizic exagerat sau dramatic (de ex., contracție, retracție, junghi)
4	zonă intangibilă; durerea este anticipată atât de mult încât pacientul evită palparea așteptată

Rezultate

Datele examinării parametrilor statutului pro- și anti-oxidant au fost corelate cu valorile obținute în urma examinării punctelor tender. Rezultatele corelării sunt prezentate în fig. 1 și 2.

Deși la mulți din pacienții cu fibromialgie au fost constatate dereglări ale sistemelor pro- și antioxidante, nu s-a reușit depistarea unor legități pentru majoritatea indicatorilor cercetați, cu excepția oxidului nitric, care cel mai constant s-a modificat în corespundere cu valorile Indexului Punctelor Tender. Corelația depistată a avut un caracter negativ (o valoare mai mare a Indexului Punctelor Tender corespundea unui nivel mai scăzut de oxid nitric), dar a fost o corelație cu putere moderată (-0.47, p<0.05).

Discuții

Speciile reactive de oxigen sunt specii chimice extrem de reactive cu un electron impar formate prin catalizarea metalelor de tranziție cum ar fi fierul, cuprul sau manganul⁸. Speciile reactive de oxigen sunt formate în cadrul proceselor oxidative care se desfășoară în mod normale la nivele relativ joase în toate celulele și țesuturile. În circumstanțe normale, concentrațiile speciilor reactive de oxigen sunt ținute sub control strict prin activitatea unui sistem complex defensiv inclusiv enyimele și speciile non-enzimatice. Pe de altă parte, dozele mari și/sau eliminarea inadecvată a speciilor reactive de oxigen se soldează cu stres oxidativ, care poate cauza defecțiuni severe metabolice și leziunea macromoleculilor biologice⁹. Ultimii ani, un număr mare de studii au investigat rolul posibil al stresului oxidativ în etiopatogeneza diverselor maladii reumatologice, inclusiv artrita reumatoidă, spondilita anchilozantă și sindromul de oboseală cronică^{10,11}.

Oxidul nitric joacă un rol important în multe procese biochimice, cum ar fi reglarea dilatării vaselor sangvine și răspunsul imun, precum și funcții cum ar fi cele ale neurotransmițătorilor¹². Metaboliții reactivi ai oxigenului pot participa în câteva reacții care pot potențial fi dăunătoare sistemelor biologice. Recent, a fost demonstrat că enzima NOS reglează nivelele speciilor de oxigen reactiv într-o varietate de celule¹³. Experiențele pe animale au sugerat că oxidul nitric este un transmițător important în căile dureroase ale măduvei spinării și că sensibilizarea acestor căi poate fi cauzată de sau cel puțin asociată cu activarea NOS și generarea de oxid nitric. Oxidul nitric se pare că joacă un rol important în stările de durere cronică cu inducerea ciclooxigenazei-2 (COX-2) ca cea din sensibilizarea centrală¹⁴. Citokinele, care induc activitatea enzimei iNOS, de asemenea induc izoforma inductibilă a COX, și anume COX-2. Cele două căi interacționează strâns¹⁵. Din moment ce fenomenul

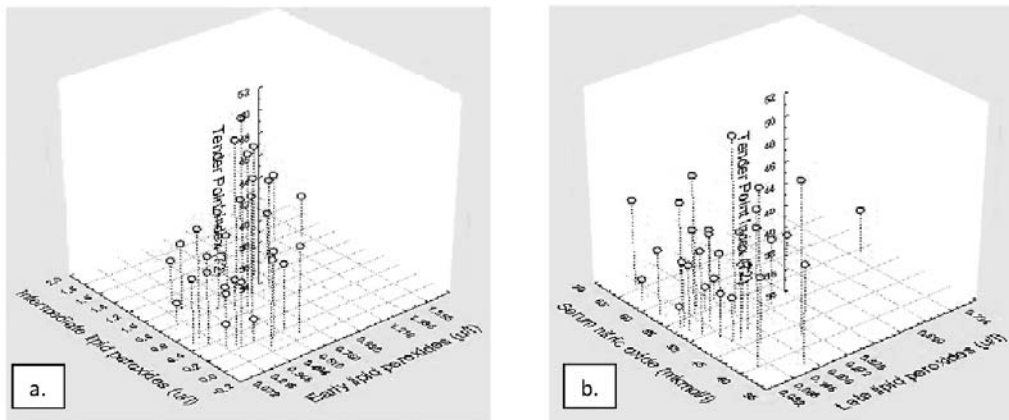


Fig. 1. Corelarea Indicelui Punctelor Tender cu producții timpurii și intermediari ai peroxidării lipidelor (a) și producții tardive ai peroxidării lipidelor și oxidul nitric (b)

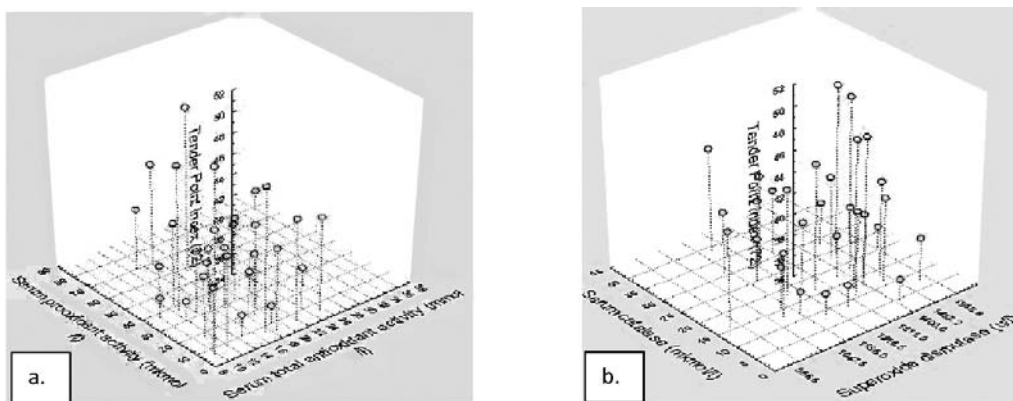


Fig. 2. Corelarea Indicelui Punctelor Tender cu activitate pro- și anti-oxidantă totală (a) și catalaza serică și superoxid dismutaza (b)

sensibilizării centrale poate juca un rol esențial în clinica durerii din cadrul sindromului de FM și receptorii N-metil-D-aspartat (NMDA) sunt implicați în producerea oxidului nitric, nu este surprinzător că anume acest parametru a avut cea mai semnificativă corelație.

Concluzii. Deși rezultatele au permis evidențierea unei legături dintre nivelul seric ale oxidului nitric și valorile mai înalte ale Indexului Punctelor Tender, legătura constatată poate fi considerată puțin specifică și trebuie supusă unei analize mai profunde. Probabil, alte metode de examinare a pacienților cu fibromialgie trebuie utilizate în studierea relevanței dereglărilor sistemelor pro- și antioxidante în caz de fibromialgie.

Bibliografie

1. Bennett RM. *Fibromyalgia*. In: Wall PD, Melzack R, eds. *Textbook of Pain*. London: Harcourt Publishers Ltd; 1999:579–601.; Goldenberg DL. *Fibromyalgia and related syndromes*. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smoen JS, Weinblatt ME, weisman MH, eds. *Rheumatology*. Philadelphia, PA: Elsevier Ltd; 2003:701–12.

2. Cordero MD. *Oxidative stress in fibromyalgia: pathophysiology and clinical implications*. *Reumatol Clin* 2011; 7: 281-283.

3. Tagadiuc Olga, Gudumac Valentin. *Procedeu de determinare a indicilor peroxidării lipidelor în materialul biologic*.//Certificat de inovator nr. 4764 din 25.09.2009.

4. Gudumac Valentin, Tagadiuc Olga, Nastas Ion. *Procedeu de dozare a dialdihidei malonice*.// Certificat de inovator nr. 4366 din 15.11.2005.

5. Gudumac Valentin. *Procedeu de izolare a metabolitului oxidului nitric în materialul biologic*.// Certificat de inovator nr.4047 din 24.11.2003.

6. Tagadiuc Olga, Gudumac Valentin, Pantea Valeriana. *Procedeu de dozare a activității superoxididismutazei*.// Certificat de inovator nr. 4891 din 15.07.2010.

7. Baciu Elena, Nastas Ion. *Procedeu de determinare a activității catalazei*.// Certificat de inovator nr. 3122 din 08.11.1996.

8. Halliwell B, Gutteridge JM. (eds) (1996) *Free radicals, ageing, and disease*. In: *Free Radicals in Biology and Medicine*. Clarendon Press, Oxford, UK, pp 417–506.

9. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MTD, Mazur M, Telser J (2007) *Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease*. *Int J Biochem Cell Biol* 39:44–84

10. Vecchiet J, Capillone F, Falasca K, Mezzetti A, Pizzigallo E, Bucciarelli T, De Laurentis S, Affaitati G, De Cesare D, Giamberardino MA (2004) *Relationship between musculoskeletal symptoms and blood markers of*

oxidative stres in patients with chronic fatigue syndrome. *Neurosci Lett* 335:151–154.

11. Eisinger J, Gndolfo C, Zakarian H, Ayavou T (1997) *Reactive oxygen species, antioxidant status and fibromyalgia*. *J Musculoskelet Pain* 5(4):5–15.

12. Dogruer ZN, Unal M, Eskandari G, et al. *Malondialdehyde and antioxidant enzymes in children with obstructive adenotonsillar hypertrophy*. *Clin Biochem* 2004;37:718–21.

13. Cepinskas G, Rui T, Kvietys PR. *Interaction between reactive oxygen metabolites and nitric oxide in oxidant tolerance*. *Free Radical Biol Med* 2002;33:433–40.

14. Ashina M, Bendtsen L, Jensen R, et al. *Possible mechanisms of action of nitric oxide synthase inhibitors in chronic tension-type headache*. *Brain* 1999;122:1629–35.

15. Sandrini G, Tassorelli C, Cecchini AP, Alfonsi E, Nappi G. *Effects of nimesulide on nitric oxide-induced hyperalgesia in humans—A neurophysiological study*. *Eur J Pharmacol*. 2002;450:259–62.

ALEGEREA TRATAMENTULUI ANTIBACTERIAN ÎN DEPENDENȚĂ DE FORMA CLINICĂ ALE ARTRITEI REACTIVE

Liliana Groppa^{1,2} – prof. univ., dr. hab. șt. med.,

Lia Chișlari² – conf. univ., dr. șt. med.,

Eugeniu Russu² – conf. univ., dr. șt. med.,

Larisa Rotaru^{1,2} – conf. univ., dr. șt. med.,

Victor Cazac^{1,2} – asist. univ.,

¹IMSP SCR, Laboratorul de Reumatologie,

²IP USMF „Nicolae Testemițanu”, Departamentul Medicina Internă,

Disciplina de reumatologie și nefrologie

Tel. +37378542966, eugen_russu@yahoo.co.uk

Rezumat

Prezentul studiu a prevăzut cercetarea eficacității doxiciclinei, levofloxacinei și claritromicinei printre pacienții cu diferite forme clinice ale artritei reactive. Ameliorarea sindromului articular în forma urogenitală a fost aproximativ 74% în grupul pacienților cu doxiciclină, la 61% pacienți cu claritromicină, și la 61% pacienți cu levofloxacină. În forma mixtă, un efect pozitiv semnificativ a fost realizat în toate grupurile de pacienți, însă eficacitatea doxiciclinei versus levofloxacinei și claritromicinei a fost mai înaltă, astfel doxiciclina fiind de preferință. La pacienții cu forma urogenitală a bolii, fără semne de enterită, eficacitatea tratamentului cu claritromicină și doxiciclină nu diferă în mod semnificativ, astfel încât în această formă de artrită reactivă pot fi folosite ambele antibiotice studiate, iar levofloxacina nu demonstrează eficacitate comparabilă. În cazul formei enterocolitice utilizarea levofloxacinei a fost semnificativ mai mare și s-a menținut timp de 9 luni. Eficacitatea doxiciclinei și claritromicinei a fost comparabilă.

Cuvinte-cheie: artrita reactivă, tratament antibacterian, forme clinice

Summary. Selection of antibacterial therapy depending on the clinical form reactive arthritis

The purpose of the study was the comparative study of the effectiveness of doxycycline, levofloxacin and clarithromycin in different clinical forms of reactive arthritis. The frequency of improvement in urogenital reactive arthritis was similar and amounted to 74% in patients receiving doxycycline in 61% of patients treated with clarithromycin and 61% of patients in the group treated with levofloxacin. Among patients with mixed form of reactive arthritis showed significant differences between groups in terms of efficiency. The greatest effect was stable in patients treated with doxycycline, while levofloxacin and clarithromycin showed transient efficiency. However, among patients with reactive arthritis intestinal form that received levofloxacin was found steady improvement was observed within months. The effectiveness of doxycycline and clarithromycin was comparabl.

Key words: reactive arthritis, antibacterial treatment, clinical forms

Резюме. Выбор антибактериальной терапии в зависимости от клинической формы реактивного артрита

Было проведено сравнительное исследование эффективности доксициклина, левофлоксацина и кларитромицина при различных клинических формах реактивного артрита. Частота улучшений при урогенитальном реактивном артрите была примерно одинаковой и составила 74% в группе пациентов принимающих доксициклин, у 61% больных получавших кларитромицин и у 61% пациентов из группы с лечением левофлоксацина. Среди

пациентов со смешанной формой реактивного артрита были обнаружены значительные различия между группами с точки зрения повышения эффективности. Наибольший стабильный эффект наблюдался в группе пациентов, получавших доксициклин, в то время как левофлоксацин и кларитромицин продемонстрировали переходную эффективность. Однако, среди больных с реактивным артритом энтероколитической формой, которые получили левофлоксацин было найдено стабильное улучшение, которое наблюдалось в течении 9 месяцев. Эффективность доксициклина и кларитромицина была сопоставима.

Ключевые слова: реактивный артрит, антибактериальная терапия, клинические формы

Artrita reactivă (ARe) este artrita care apare în medie după 1-4 săptămâni ca răspuns la o infecție cu un microorganism specific, cu poartă de intrare enterală sau urogenitală, în special la indivizi HLA B27 pozitivi [6,9].

Se impun două precizări:

- din definiția clasică a dispărut mențiunea „aseptică” deoarece, prin reacția de polimerizare în lanț, s-au pus în evidență antigene peptidice și acizi nucleici din bacteriile generatoare. Diferența esențială față de artritele infecțioase este că, în cazul artritelor reactive, nu s-a reușit aproape niciodată cultura de bacterii viabile din articulații [1,7];

- există și artrite reactive neclasificabile ca spondilartropatie seronegativă deoarece respectă parțial definiția, având altă poartă de intrare și nefiind legate de HLA B27, de exemplu artrita din reumatismul articular acut numită de unii autori artrită reactivă poststreptococică. Actual, însă, se consideră artrite reactive strict cele clasificabile ca spondilartropatie seronegativă [2,4].

Artrita reactivă are o incidență de 30-40/100000 și un debut în special între 20-40 ani, fără particularități de sex sau rasă. ARe se dezvoltă la 2-6% din bolnavii care au suportat o infecție intestinală acută și 1-3% din cei ce au suportat o infecție urinară, uretrită, condiționată de *Chlamidia trachomatis* [1,3,7]. Conform datelor numeroaselor studii, bolnavii cu ARe alcătuiesc aproximativ 10% din pacienții secțiilor de reumatologie. La 20% apare o formă sau alta a artritei cronice periferice și/sau afectării scheletului axial, iar în 42% ale formelor cronice se observă invalidizarea pacienților [5,8].

La general infecția etiologică în cadrul ARe se identifică în 40-56% cazuri. În același timp rămâne neclar, de ce prezența acestor infecții induce ARe doar la 1-10% persoane. Factorul infecțios este reprezentat de germeni care au caractere comune: sintetizează lipopolizaharid, se atașează ușor de membrana celulară și invadează celulele mucoasei intestinale sau urogenitale și au tendința să persiste intracelular. Incidența medie a apariției ARe în diferite infecții constituie: *Chlamydia trachomatis* – 1%; *Campylobacter jejuni* – 2-39%; *Shigella flexneri* – 1,2-6,9%; *Salmonella* – 1,2-14%; *Yersinia enterocolitica* – 5-33% [5,7,10].

Astăzi, nu este cert stabilită nu doar eficacitatea comparativă a diferitor preparate antibacteriene, ci și frecvența și durata remisiunilor atinse [5,10]. Astfel este rezonabil efectuarea în continuare a cercetărilor privind studiul eficacității tratamentului antibacterian în artrita reactivă.

Scopul studiului: cercetarea posibilităților tratamentului etiotrop antibacterian diferențiat la agenții patogeni în diferite forme clinice ale artritei reactive.

Material și metode: pentru realizarea scopului și obiectivelor studiului, a fost selectat un lot de 161 de pacienți cu diagnosticul cert de artrită reactivă, stabilit în două etape de corespundere a criteriilor. Prima etapă a inclus corespunderea diagnosticului în conformitate cu criteriile de diagnostic după Amor B., Dougados M., Mijiyava M. (1990). A doua etapă al stabilirii diagnosticului a inclus corespunderea în conformitate cu criteriile de diagnostic al artritei reactive după Sieper și Braun (1999). Având drept scop studierea oportunităților tratamentului în monoterapie și terapie combinată antibacteriană diferențiată la agentul patogen în diferite forme clinice ale artritei reactive toți pacienții au fost divizați în 3 grupe. Primul (97 pacienți) a fost constituit din bolnavii cu artrită reactivă forma urogenitală, al 2-lea (31 bolnavi) – din pacienții cu artrită reactivă forma enterocolitică și al 3-lea (33 pacienți) a inclus bolnavii cu artrită reactivă forma mixtă. Pacienții au fost divizați în mod randomizat în trei grupe. Pacienții din primul grup - 55 persoane - au primit doxiciclina 100 mg de 2 ori pe zi în asociere cu antifungice, pacienților incluși în al doilea grup (55), li s-a administrat claritromicina 500 mg de 2 ori pe zi împreună cu antifungice. În al treilea grup au fost incluși 51 pacienți, care au primit levofloxacină câte 500 mg o singură dată pe zi împreună cu antifungice.

Rezultate și discuții

Efectul terapiei antibacteriene asupra manifestărilor articulare în artrita reactivă

Efectuând examenul comparativ al gradului de influență al preparatelor antibacteriene studiate asupra severității manifestărilor sindromului articular la pacienții cu artrită reactivă, diferențe statistice semnificative între grupuri au fost depistate la evaluarea mai multor scale cu prezența diferitor grade relaționale.

Tabelul 1

Dinamica indicilor scării WOMAC

Gr	Inițial	3 săptămâni		3 luni		6 luni		12 luni	
			versus inițial		versus 3 săpt.		versus 3 luni		versus 6 luni
Dox	12,5 ± 0,1	11,9 ± 0,3	p<0,05	10,9 ± 0,6	p<0,05	8,7 ± 0,6	p<0,01	6,9 ± 0,3	p<0,01
Clar	12,6 ± 0,2	10,3 ± 0,4*	p<0,01	9,3 ± 0,6*	p<0,001	8,2 ± 0,2	p<0,05	7,1 ± 0,4	p<0,01
Lev	12,4 ± 0,3	11,5 ± 0,4	p<0,05	10,4 ± 0,1	p<0,05	8,8 ± 0,9	p<0,01	7,6 ± 0,4	p<0,01

Notă: * p<0,001 – claritromicina vs doxiciclina și levofloxacina; Dox – doxiciclină, Clar – claritromicină; Lev - levofloxacină

Astfel, la a treia săptămână și a treia lună de studiu pe scara WOMAC (tab. 1) au arătat o tendință spre avantajul claritromicinei față de doxiciclină și levofloxacină (p<0,001). La șase luni de cercetare performanțele în toate grupurile de pacienți au fost aproximativ egale, în timp ce în luna a douăsprezecea s-a observat o tendință spre ameliorare în grupul pacienților care administrau doxiciclină comparativ cu celelalte grupuri, totuși, aceste modificări nu au fost semnificative, comparativ între grupuri separat, ci doar în dinamica evolutivă în timp pentru 3 săptămâni și 3 luni în favoarea claritromicinei.

Conform scalei "Redoare matinală" la a treia săptămână și la a treia lună s-a observat tendința de scădere a indicatorilor în toate grupurile de pacienți (tab. 2) cu o tendință statistic semnificativă (p<0,01). La a șasea lună de tratament a fost evidențiată o mărire statistic semnificativă a indicatorilor în grupul pacienților care foloseau claritromicină (p<0,05), comparativ cu pacienții care foloseau doxiciclină. Totuși la a 12-a lună de studiu diferențe semnificative între grupuri nu au fost observate, toate prezentând eficacitatea preparatelor studiate cu semnificație statistică (p<0,05).

Însă necesită de menționat, că pacienții din grupul II (care au administrat claritromicina) la a treia săptămână și la a treia lună au prezentat scăderea semnificativă a valorilor scalei "Redoare matinală" comparativ cu grupul I (care au primit tratament

cu doxiciclină) și grupul III (care au administrat levofloxacină) (p<0,001). Astfel, pentru grupul general, claritromicină, și în cadrul acestei scale prezintă eficacitate sporită din primele perioade de administrare, însă cu oscilarea ulterioară a efectului terapeutic dobândit. Posibil aceasta are loc pe fundalul efectului cumulativ toxic asupra macroorganismului cu o perioadă relativă de sindrom miofascial descris în literatura de specialitate în calitate de reacție adversă relativ frecventă la utilizarea de durată a preparatelor antibacteriene din grupul macrolidelor [3,9].

Conform scalei "Durerea articulară", în a treia săptămână eficacitatea doxiciclinei prelua puțin peste alte medicamente antibacteriene utilizate în studiu, în a treia lună efectele tuturor medicamentelor erau echivalente, pentru a șasea lună a fost determinată de tendința de creștere a indicilor în toate grupurile, urmate de declinul lor ulterior (tab. 3). La a douăsprezecea lună de studiu valoarea tuturor preparatelor fiind aproximativ egale, fără deosebiri statistic semnificative. În așa fel, diferențe statistic semnificative la administrarea preparatelor antimicrobiene studiate privind efectele asupra sindromului articular în populația generală de pacienți implicați în studiu, indiferent de etiologie și forma de artrita reactivă, nu au fost identificate. În tab. 3 sunt redate valorile scăderii durerii articulare în procente relațional cu valorile inițiale.

Tabelul 2

Dinamica indicilor scării „Redoarea matinală”

Gr	Inițial, mm	3 săptămâni, mm		3 luni, mm		6 luni, mm		12 luni, mm	
			versus inițial		versus 3 săpt.		versus 3 luni		versus 6 luni
Dox	67,5 ± 0,4	47,2 ± 0,5	p<0,01	37,6 ± 0,6	p<0,01	32,8 ± 0,7	p<0,01	25,7 ± 0,4	p<0,01
Clar	66,3 ± 0,2	41,7 ± 0,6*	p<0,01	31,2 ± 0,1*	p<0,01	36,1 ± 0,7	p<0,05	26,1 ± 0,6	p<0,01
Lev	67,1 ± 0,4	48,9 ± 0,7	p<0,01	38,4 ± 0,1	p<0,01	34,1 ± 0,5	p<0,01	25,9 ± 0,4	p<0,01

Notă: * p<0,001 – claritromicina vs doxiciclina și levofloxacina; Dox – doxiciclină, Clar – claritromicină; Lev - levofloxacină

Tabelul 3

Dinamica indicilor scalei "Dureri articulare"

Grupul	3 săptămâni, %	3 luni, %	6 luni, %	12 luni, %
Doxiciclină	-22,1 ± 0,01	-37,1 ± 0,08	-14,2 ± 0,02	-39,2 ± 0,09
Claritromicină	-19,6 ± 0,09	-36,3 ± 0,07	-15,1 ± 0,09	-40,3 ± 0,08
Levofloxacină	-18,3 ± 0,09	-34,5 ± 0,05	-16,2 ± 0,07	-41,1 ± 0,04

Efectul tratamentului antibacterian asupra manifestărilor focarului infecțios

Înainte de începerea tratamentului antibacterian, toate grupurile au fost comparabile conform indicilor scării „Disurie-dispepsie”. Pe parcursul studiului, nu au existat diferențe semnificative între grupuri privind gradul de reducere a simptomelor focarului infecțios cronic (tab. 4). În același timp, în toate grupurile și la toate punctele de observare a fost un declin semnificativ față de valorile inițiale scale ($p < 0,01$). Toate preparatele antibacteriene studiate au avut aceeași eficacitate pozitivă asupra manifestărilor infecției urinare cronice și dispepsiei intestinale la pacienții cu artrită reactivă.

Tabelul 4

Dinamica indicilor scalei "Disurie-dispepsie" în diferite grupuri

Grupul	3 săptămâni, %	3 luni, %	6 luni, %	12 luni, %
Doxiciclină	-48,1 ± 0,29	-59,1 ± 0,12	-69,2 ± 0,22	-75,2 ± 0,29
Claritromicină	-49,9 ± 0,11	-63,3 ± 0,27	-68,1 ± 0,27	-76,3 ± 0,18
Levofloxacină	-48,3 ± 0,11	-62,5 ± 0,05	-71,2 ± 0,17	-75,9 ± 0,14

Dinamica parametrilor simptomelor articulare și manifestărilor infecției locale în artrita reactivă urogenitală

După tratament s-a observat o scădere a indicatorilor pe scara WOMAC privind valorile lor inițiale (tab. 5).

În a treia săptămână a studiului s-a observat o tendință spre ameliorare la pacienții care foloseau doxiciclină și claritromicină statistic semnificativ comparativ cu cei care administrau levofloxacină ($p < 0,01$).

La a treia, a șasea și a douăsprezecea lună de tratament s-a observat tendința continuă de scădere a indicilor în toate grupurile de pacienți, diferențe statistice semnificative în timp, dar independente de remediul medicamentos antibacterian utilizat.

Tabelul 5

Dinamica indicilor scalei WOMAC la pacienții cu artrită reactivă forma urogenitală

Gr	Inițial	3 săptămâni		3 luni		6 luni		12 luni	
			versus inițial		versus 3 săpt.		versus 3 luni		versus 6 luni
Dox	12,1 ± 0,1	10,2 ± 0,3*	$p < 0,01$	9,3 ± 0,1	$p < 0,01$	8,4 ± 0,3	$p < 0,01$	6,9 ± 0,1	$p < 0,01$
Clar	12,2 ± 0,09	10,3 ± 0,1*	$p < 0,01$	9,1 ± 0,2	$p < 0,01$	8,1 ± 0,2	$p < 0,05$	7,0 ± 0,3	$p < 0,01$
Lev	11,9 ± 0,2	11,3 ± 0,4	$p > 0,05$	9,5 ± 0,1	$p < 0,001$	8,7 ± 0,9	$p < 0,01$	7,5 ± 0,4	$p < 0,01$

Notă: * $p < 0,01$ – doxiciclină și claritromicină vs levofloxacină; Dox – doxiciclină, Clar – claritromicină; Lev – levofloxacină

Tabelul 6

Dinamica indicilor scării „Redoarea matinală”, la pacienții cu artrită reactivă forma urogenitală

Gr	Inițial, mm	3 săptămâni, mm		3 luni, mm		6 luni, mm		12 luni, mm	
			versus inițial		versus 3 săpt.		versus 3 luni		versus 6 luni
Dox	65,7 ± 0,4	46,2 ± 0,5	$p < 0,01$	34,5 ± 0,6	$p < 0,01$	30,8 ± 0,7	$p < 0,01$	24,5 ± 0,4	$p < 0,01$
Clar	66,1 ± 0,1	47,2 ± 0,1	$p < 0,01$	30,9 ± 0,1	$p < 0,01$	33,1 ± 0,7	$p < 0,05$	25,4 ± 0,6	$p < 0,01$
Lev	69,1 ± 0,2	44,9 ± 0,6	$p < 0,01$	35,4 ± 0,1	$p < 0,01$	31,1 ± 0,5	$p < 0,01$	26,0 ± 0,4	$p < 0,01$

Notă: Dox – doxiciclină, Clar – claritromicină; Lev - levofloxacină

În analiza dinamică a scalei "Redoarea matinală", la pacienții tratați cu levofloxacină s-a observat o reducere a indicilor progresiv la primele trei săptămâni comparativ cu restul grupelor, dar fără semnificație statistic semnificativă (tab. 6).

În special la a treia săptămână și mai ales la a treia lună s-a observat micșorarea redorii în toate trei grupuri, deasemenea la a șasea și a douăsprezecea lună în grupul pacienților care administrau levofloxacină s-a observat o scădere mai progresivă a indicilor, dar fără semnificație statistică între grupuri. Astfel, în grupurile care administrau doxiciclină și claritromicină a fost aceeași tendință, dar nu au fost obținute diferențe semnificativ statistice.

La analiza scării "Durerea articulară" s-a determinat o tendință de scădere a tuturor indicilor (tab. 7). La a treia săptămână s-a observat un avantaj a doxiciclinei față de claritromicină și levofloxacină, la trei luni scăderea indicilor în toate grupele a fost aproximativ egală, iar la luna a șasea și a douăsprezecea a fost observată o scădere semnificativă a indicilor în grupul pacienților care administrau levofloxacină comparativ cu cei care au administrat claritromicină și doxiciclină. Totuși, o deosebire statistic semnificativă în avantajul unui careva preparat antibacterian nu a fost observată nici într-un grup.

Tabelul 7

Dinamica indicilor scării "Durerea articulară" la pacienții cu artrită reactivă forma urogenitală

Grupul	3 săptămâni, %	3 luni, %	6 luni, %	12 luni, %
Doxiciclină	-22,3 ± 0,01	-36,5 ± 0,07	-14,5 ± 0,02	-39,5 ± 0,09
Claritromicină	-19,8 ± 0,09	-36,1 ± 0,07	-15,3 ± 0,09	-41,4 ± 0,08
Levofloxacină	-18,4 ± 0,09	-35,3 ± 0,03	-17,0 ± 0,07	-44,1 ± 0,04

La analiza scalei "Dizurie-dispepsie" la toate vizitele s-a observat o scădere a tuturor indicilor comparativ cu valorile lor inițiale, dar diferențe statistic semnificative nu au fost evidențiate (tab. 8), datele fiind prezentate în procentul reducerii de la nivelul inițial). La a treia săptămână și a treia lună de tratament s-a depistat o ameliorare în toate grupurile, la fel și la luna a șasea și a douăsprezecea, dar fără o diferență statistic semnificativă.

Tabelul 8

Dinamica indicilor "Disurie-dispepsie" la pacienții cu artrită reactivă forma urogenitală

Grupul	3 săptămâni, %	3 luni, %	6 luni, %	12 luni, %
Doxiciclină	-47,9 ± 0,29	-60,1 ± 0,12	-68,2 ± 0,12	-74,2 ± 0,19
Claritromicină	-48,9 ± 0,11	-64,3 ± 0,17	-70,1 ± 0,17	-77,3 ± 0,11
Levofloxacină	-49,3 ± 0,11	-62,9 ± 0,15	-69,2 ± 0,11	-76,9 ± 0,11

În așa fel în cadrul formei urogenitale a artritei reactive nu au fost evidențiate avantaje pentru nici unul dintre preparatele antibacteriene studiate referitor la influența asupra dinamicii sindromului articular și manifestărilor focarului de infecție. Toate trei preparate la fel efectiv au controlat manifestările însă nesemnificativ cu prioritate pentru claritromicină și doxiciclină.

Dinamica indicilor sindromului articular și manifestărilor focarului infecțios în cazul artritei reactive enterocolitice

La analiza scării WOMAC la pacienții cu artrită reactivă enterocolitică până la trei luni de studiu s-a observat o tendință la scăderea indicatorilor în cele trei grupe de pacienți.

Atrage atenția tendința spre mărirea indicilor la a șasea și a douăsprezecea lună de observație în toate grupele, în special la sfârșitul primului an de studiu

Tabelul 9

Dinamica indicilor scalei WOMAC la pacienții cu artrită reactivă enterocolitică

Gr	Inițial	3 săptămâni		3 luni		6 luni		12 luni	
			versus inițial		versus 3 săptămâni		versus 3 luni		versus 6 luni
Dox	11,9 ± 0,1	10,4 ± 0,3	p<0,01	9,5 ± 0,1	p<0,01	8,3 ± 0,3	p<0,01	6,9 ± 0,1	p<0,01
Clar	11,7 ± 0,09	10,1 ± 0,1	p<0,01	9,3 ± 0,2	p<0,01	8,2 ± 0,2	p<0,05	7,0 ± 0,3	p<0,01
Lev	11,5 ± 0,2	10,3 ± 0,4	p<0,01	9,4 ± 0,1	p<0,01	7,6 ± 0,9	p<0,01	8,2 ± 0,4	p>0,05

Notă: Dox – doxiciclină, Clar – claritromicină; Lev - levofloxacină

în grupul care au administrat levofloxacină (tab. 9). Totuși deosebiri statistice evidente între grupuri nu au fost.

La analiza indicilor scării "Redoarea matinală" se observă o scădere a valorilor la trei săptămâni de observație în toate grupurile comparativ cu datele inițiale ($p < 0,01$). În grupul pacienților care au administrat levofloxacină se observă o creștere semnificativă a indicilor la a șasea și în special la a douăsprezecea lună de observație ($p < 0,05$) (tab. 10). De la a șasea lună și până la sfârșitul studiului se observă o scădere a datelor în grupul pacienților care au administrat doxiciclină și claritromicină, fiind observată o diferență statistic semnificativă ($p < 0,05$).

La analiza scării "Durerea articulară" în grupul pacienților care administrează doxiciclină și claritromicină s-a observat o scădere a indicilor în toate grupurile comparativ cu valorile inițiale. În grupul pacienților care au administrat levofloxacină la a treia săptămână și a treia lună s-a observat o tendință de scădere a tuturor indicilor, însă la a șasea lună de observație indicii au crescut statistic nesemnificativ ($p > 0,05$), iar la a douăsprezecea lună de tratament din nou au demonstrat tendința spre scădere fără de a prezenta diferențe statistice semnificative cu alte grupuri de pacienți care au administrat doxiciclină și claritromicină ($p > 0,05$) (tab. 11).

La analiza scării "Disurie-dispepsie" la pacienții cu artrită reactivă enterocolitică în grupul pacienților care au administrat doxiciclină și levofloxacină s-a observat o tendință spre scăderea tuturor indicilor comparativ cu valorile inițiale (tab. 12). În grupul pacienților care au folosit claritromicină până la a șasea lună s-a observat o tendință de scădere a indicilor, iar la a douăsprezecea lună de observație s-a observat o oarecare tendință de creștere, dar nesemnificativă statistic.

În așa fel, influența tratamentului antibacterian în artrita reactivă enterocolitică asupra indicilor sindromului articular și manifestărilor focarului infecțios nu a fost foarte diferită indiferent de preparatul administrat, însă, necesită de menționat o activitate mai pronunțată al levofloxacinei în această formă a artritei reactive.

Dinamica indicilor sindromului articular și manifestărilor focarului infecțios în artrita reactivă forma mixtă

La analiza dinamicii indicilor scării WOMAC la pacienții cu forma mixtă a artritei reactive la a treia săptămână de observație s-a observat o diferență semnificativă a levofloxacinei comparativ cu claritromicină ($p < 0,05$). La a douăsprezecea lună de studiu, s-a observat o scădere a indicilor scalei WOMAC în toate grupurile de observație, fără diferențe semnificative.

Tabelul 10

Dinamica indicilor scalei "Redoarea matinală" la pacienții cu artrita reactivă enterocolitică

Gr	Inițial, mm	3 săptămâni, mm		3 luni, mm		6 luni, mm		12 luni, mm	
			versus inițial		versus 3 săptămâni		versus 3 luni		versus 6 luni
Dox	64,5 ± 0,4	47,2 ± 0,5	p<0,01	35,5 ± 0,6	p<0,01	31,8 ± 0,7	p<0,01	25,5 ± 0,4	p<0,01
Clar	65,9 ± 0,1	46,2 ± 0,1	p<0,01	34,9 ± 0,1	p<0,01	32,1 ± 0,7	p<0,05	26,4 ± 0,6	p<0,01
Lev	66,1 ± 0,2	45,9 ± 0,6	p<0,01	33,4 ± 0,1	p<0,01	39,1 ± 0,5*	p<0,05	39,5 ± 0,4*	p<0,05

Notă: * $p < 0,01$ – levofloxacină vs claritromicină și doxiciclină; Dox – doxiciclină, Clar – claritromicină; Lev - levofloxacină

Tabelul 11

Dinamica indicilor scalei "Durerea articulară" la pacienții cu artrită reactivă forma enterocolitică

Grupul	3 săptămâni, %	3 luni, %	6 luni, %	12 luni, %
Doxiciclină	-21,3 ± 0,01	-37,1 ± 0,07	-25,5 ± 0,02	-40,5 ± 0,09
Claritromicină	-20,8 ± 0,09	-36,6 ± 0,07	-26,3 ± 0,09	-40,4 ± 0,08
Levofloxacină	-20,4 ± 0,09	-36,3 ± 0,03	-19,9 ± 0,07	-40,1 ± 0,04

Tabelul 12

Dinamica indicilor scalei "Disurie-dispepsie" la pacienții cu artrită reactivă forma enterocolitică

Grupul	3 săptămâni, %	3 luni, %	6 luni, %	12 luni, %
Doxiciclină	-46,4 ± 0,19	-59,6 ± 0,12	-67,2 ± 0,12	-75,6 ± 0,11
Claritromicină	-47,1 ± 0,12	-62,3 ± 0,12	-68,1 ± 0,14	-71,3 ± 0,14
Levofloxacină	-48,3 ± 0,12	-61,9 ± 0,13	-68,2 ± 0,11	-77,1 ± 0,13

La a șasea lună de studiu s-a notat un avantaj marcat al levofloxacină comparativ cu claritromicină și doxiciclină ($p < 0,05$). La a douăsprezecea lună de observație s-a obținut o scădere a indicilor în toate grupurile de pacienți păstrându-se avantajul levofloxacină și doxiciclinei comparativ cu claritromicina, fără diferențe semnificative (tab. 13).

La analiza schimbărilor scalei "Redoarea matinală" la a treia săptămână s-a observat un avantaj al claritromicină față de levofloxacină și doxiciclină (tab. 14).

Totuși la a treia lună de studiu indicii în grupul pacienților care au administrat claritromicină au crescut semnificativ, însă fără a semnala o înrăutățire a stării generale ($p > 0,05$) și echivalându-se la șase luni cu grupurile în comparație. S-a observat o scădere a indicilor în grupurile pacienților care au administrat levofloxacină, claritromicină și doxiciclină comparativ cu valorile inițiale cu diferențe statistic semnificative.

Analiza dinamicii scalei "Durerea articulară" a evidențiat o tendință spre scăderea tuturor indicilor cu excepția valorilor lunii a șasea când s-a observat o creștere statistic semnificativă în grupul pacienților care au administrat doxiciclină ($p < 0,05$), dar la douăsprezecea lună de observație indicii au scăzut fiind comparabili cu valorile din alte grupuri de examinare (tab. 15). La a douăsprezecea lună de observație s-a atestat avantajul doxiciclinei față de levofloxacină și claritromicină, dar fără diferențe statistic semnificative.

La analiza scalei "Disurie-dispepsie" la a treia săptămână de studiu s-a observat un avantaj al doxiciclinei față de claritromicină ($p < 0,05$) (tab. 16). La a treia și a șasea lună se observă o scădere a indicilor în toate cele trei grupuri, la a douăsprezecea lună de studiu a fost o tendință spre mărirea indicilor în grupul Claritromicină și levofloxacină, dar diferențe statistic semnificative nu au fost.

Tabelul 13

Dinamica indicilor scalei WOMAC la pacienții cu artrită reactivă forma mixtă

Gr	Inițial	3 săptămâni		3 luni		6 luni		12 luni	
			versus inițial		versus 3 săptămâni		versus 3 luni		versus 6 luni
Dox	12,3 ± 0,1	11,3 ± 0,3	p<0,05	10,4 ± 0,1	p<0,05	9,3 ± 0,3	p<0,01	7,2 ± 0,1	p<0,01
Clar	12,6 ± 0,3	11,7 ± 0,1*	p<0,05	10,5 ± 0,2	p<0,05	9,2 ± 0,2	p<0,05	7,4 ± 0,3	p<0,01
Lev	12,6 ± 0,18	10,4 ± 0,2	p<0,01	9,3 ± 0,1	p<0,01	7,6 ± 0,9	p<0,001	6,8 ± 0,4	p<0,01

Notă: * $p < 0,05$ – claritromicina vs levofloxacină; Dox – doxiciclină, Clar – claritromicină; Lev - levofloxacină

Tabelul 14

Dinamica indicilor scalei "Redoarea matinală" la pacienții cu artrită reactivă forma mixtă

Gr	Inițial, mm	3 săptămâni, mm		3 luni, mm		6 luni, mm		12 luni, mm	
			versus inițial		versus 3 săptămâni		versus 3 luni		versus 6 luni
Doxi	63,7 ± 0,4	46,1 ± 0,5	p<0,01	37,4 ± 0,6	p<0,01	34,8 ± 0,7	p<0,05	25,5 ± 0,4	p<0,01
Clar	64,1 ± 0,1	41,4 ± 0,1*	p<0,01	44,3 ± 0,1*	p>0,05	36,1 ± 0,7	p<0,01	26,4 ± 0,6	p<0,01
Lev	65,0 ± 0,2	46,4 ± 0,6	p<0,01	38,1 ± 0,1	p<0,01	36,2 ± 0,5	p<0,05	26,5 ± 0,4	p<0,05

Notă: *¹ $p < 0,001$ – claritromicina vs doxiciclină și levofloxacină; *² $p < 0,01$ – claritromicina vs doxiciclină și levofloxacină; Dox – doxiciclină, Clar – claritromicină; Lev - levofloxacină

Tabelul 15

Dinamica indicilor scalei "Durerea articulară" la pacienții cu artrită reactivă forma mixtă

Grupul	3 săptămâni, %	3 luni, %	6 luni, %	12 luni, %
Doxiciclină	-22,2 ± 0,02	-36,2 ± 0,04	-17,3 ± 0,02*	-48,4 ± 0,09
Claritromicină	-21,4 ± 0,09	-35,1 ± 0,01	-27,1 ± 0,11	-41,1 ± 0,04
Levofloxacină	-19,9 ± 0,12	-34,9 ± 0,03	-24,9 ± 0,07	-40,4 ± 0,01

Notă: * $p < 0,05$ – doxiciclină vs claritromicină și levofloxacină

Tabelul 16

Dinamica scăării "Disurie-dispepsie" la pacienții cu artrită reactivă forma mixtă

Grupul	3 săptămâni, %	3 luni, %	6 luni, %	12 luni, %
Doxiciclină	-51,1 ±0,11*	-58,1 ±0,07	-67,2 ± 0,12	-75,6 ±0,12
Claritromicină	-46,1 ±0,14	-61,7 ±0,09	-68,1 ± 0,14	-70,9 ±0,11
Levofloxacină	-48,8 ±0,15	-60,1 ±0,11	-68,2 ± 0,11	-69,1 ±0,14

Notă: * p<0,05 doxiciclina vs claritromicina

Concluzie

Așadar fost depistată diferita eficacitate antimicrobiană în dependență de forma clinică a artritei reactive. La pacienții cu forma urogenitală a bolii, fără semne de enterită, eficacitatea tratamentului cu claritromicină și doxiciclină nu diferă în mod semnificativ, astfel încât în această formă de artrită reactivă pot fi folosite ambele antibiotice studiate, iar levofloxacină nu demonstrează eficacitate comparabilă. La pacienții cu forma enterocolitică a artritei reactive utilizarea levofloxacină a fost semnificativ mai eficace, comparativ cu claritromicina și doxiciclina, astfel încât utilizarea lor în această formă este rezervată. În forma mixtă artritei reactive, un efect pozitiv semnificativ a fost realizat în toate grupurile de pacienți, însă eficacitatea doxiciclinei versus levofloxacină și Claritromicinei a fost mai înaltă, astfel doxiciclina fiind de preferință în această formă clinică.

Bibliografie

- Braun J, Laitko S, Treharne J, et al. Chlamydia pneumoniae--a new causative agent of reactive arthritis and undifferentiated oligoarthritis. In: Ann Rheum Dis. Feb 2004; 53(2), p.100-105.
- Carter JD et al. Combination Antibiotics as a Treatment for Chronic Chlamydia-Induced Reactive Arthritis. ACR/ARHP Annual Scientific Meeting, Philadelphia PA. (abstract 1152). October 19, 2015, p. 259.
- Carter JD, Hudson AP. Reactive arthritis: clinical aspects and medical management. In: Rheum Dis Clin North Am. Feb 2015;35(1), p.21-44.
- De Vos M, Cuvelier C, Mielants H, Veys E, Barbier F, Elewaut A. Ileocolonoscopy in seronegative spondylarthropathy. In: Gastroenterology. Feb 2014;96(2 Pt 1), p.339-344.
- Guideline U.S. Preventive Services Task Force. Screening for chlamydial infection: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. In: Ann Intern Med. Jul 17 2015;147(2),p.128-134.
- Inman RD. Innate immunity of spondyloarthritis: the role of toll-like receptors. In: Adv Exp Med Biol. 2015;649, p.300-309.
- Petersel DL, Sigal LH. Reactive arthritis. In: Infect Dis Clin North Am. Dec 2013; 19(4), p.863-883.
- Putschky N, Pott HG, Kuipers JG, Zeidler H, Hammer M, Wollenhaupt J. Comparing 10-day and 4-month doxycycline courses for treatment of Chlamydia trachomatis-reactive arthritis: a prospective, double-blind trial. In: Ann Rheum Dis. Nov 2016;65(11), p.1521-1524.
- Reveille JD, Arnett FC. Spondyloarthritis: update on pathogenesis and management. In: Am J Med. Jun 2016;118(6), p.592-603.
- Siala M, Gdoura R, Younes M, et al. Detection and frequency of Chlamydia trachomatis DNA in synovial samples from Tunisian patients with reactive arthritis and undifferentiated oligoarthritis. In: FEMS Immunol Med Microbiol. Mar 2009;55(2), p.178-186.

ASPECTE CLINICO-EVOLUTIVE ÎN POLICHISTOZA RENALĂ

Rodica Pascal² – dr. șt. med., conf. univ.,

Liliana Groppa^{1,2} – dr. hab. șt. med., prof. univ. șef Disciplina de reumatologie și nefrologie,
șef Laborator de Reumatologie,

Larisa Rotaru^{1,2} – dr. șt. med., conf. univ., cercet. șt. sup.,

Andrei Oprea⁴ – dr. șt. med., conf. univ.,

Tatiana Razlog^{2,3} – medic nefrolog, lector univ.,

Costina Groza² – rezidentă,

¹IMSP SCR, Laboratorul de Reumatologie,

²IP USMF „Nicolae Testemițanu”, Departamentul Medicina Internă,
Disciplina de reumatologie și nefrologie,

³IMSP SCR, secția Nefrologie

⁴IP USMF „Nicolae Testemițanu”, Catedra de Urologie și Nefrologie chirurgicală

loric.ro@gmail.com 079193230

Rezumat

Polichistoza renală este o patologie în care are loc formarea de chisturi în rinichi. Au fost cercetați particularitățile clinico-evolutive și de diagnostic a bolnavilor cu polichistoză renală. Au fost studiat 50 de pacienți cu polichistoză renală:

30 de femei și 20 de bărbați pe parcursul anilor 2014-2016. S-a depistat că polichistoza renală debutază din copilărie în circa 15-16% din cazuri și debut la vârsta adultă în circa 85% cazuri. Examinarea ecografică este metoda-screening ce permite stabilirea diagnosticului clinic, în urma căreia s-a depistat prezența chisturilor renale: de la 2-4 în 32% cazuri, chisturi multiple 62% cazuri, polichistoza unicului rinichi 6%.

Cuvinte-cheie: polichistoza renală, organele interne, complicații

Summary. The aspects of the clinical-evolutionary in polycystic kidney

Polycystic kidney is a pathology in which takes place the formation of cysts in the kidneys. Were investigated the peculiarities of the clinical-evolutionary and diagnosis of patients with polycystic kidney disease. Have been studied 50 patients with polycystic kidney disease: 30 women and 20 men during the years 2014-2016. It was found that polycystic renal debates childhood in about 15-16% of cases and onset at adult age in about 85% cases. Ultrasound examination is the method of screening that allows the establishment of the clinical diagnosis, after which it was detected the presence of cysts of kidney: from 2 to 4 in 32% of cases, cysts multiple 62% of cases, polycystic sole kidney 6%.

Key words: polycystic kidney, internal organs, complications

Резюме. Клинико-эволюционные аспекты поликистоза почек

Поликистоз почек - это патология, при которой происходит образование кист в почках. Были изучены клинико-эволюционные особенности и диагностики больных с поликистозом почек. Были изучены 50 пациентов с поликистозом почек: 30 женщин и 20 мужчин на протяжении 2014-2016. Было выявлено, что поликистоз почек дебютируют в детстве примерно в 15-16% случаев и в зрелом возрасте – в 85% случаях. Ультразвуковое исследование почек позволяет установить клинический диагноз, в результате которого было выявлено наличие кист почек: от 2-4 в 32% случаев, кисты множественные 62% случаев, поликистоз единственной почки 6%.

Ключевые слова: поликистоз почек, внутренние органы, осложнения

Introducere

Bolile chistice renale reprezintă un grup larg de afecțiuni ereditare sau dobândite caracterizate prin deformări chistice ale unei părți sau totalității a rinichiului, unilateral sau bilateral. Pe lângă etiopatogenia foarte variată și spectrul larg de manifestări, are o răspândire foarte variată, respectiv și semnificație clinică diferită. Poate precede diagnosticarea insuficienței renale cronice terminale.

Material și metode

Pentru studiu s-au selectat 50 de pacienți cu polichistoză renală: 30 de femei și 20 de bărbați care s-au aflat la tratament în secția Nefrologie IMSP SCR pe parcursul anilor 2014-2016. Vârsta pacienților studiați a fost de la 18 ani până la 80 de ani, vârsta medie constituie $48,1 \pm 0,8$ ani. Conform calculelor făcute la $84 \pm 5,18\%$ din bolnavi, indiferent de sex debutul bolii este în decada a doua a vieții, și $16 \pm 5,18\%$

cazuri cu debut înainte de 18 ani sau chiar congenital (tab. 1).

Tabelul 1

Debutul bolii în funcție de sex (abs., %)

Debutul	Femei, n=30		Bărbați, n=20	
	Abs.	P±ES (%)	Abs.	P± ES (%)
Copilărie	5	16,7± 6,81%	3	15,0±7,98(%)
Adult	25	83,3± 6,81%	17	85,0±7,98(%)

P > 0,05 nu este diferență semnificativă statistică între bărbați și femei

În urma studiului efectuat, din anamneza bolii s-au depistat diferit staj de boală la diferiți pacienți în dependență de sex dintre care: (tab. 2).

Rezultate

Funcția renală

La toți bolnavii a fost determinată rata filtrării glomerulare (tab. 3).

Tabelul 2

Istoricul bolii în funcție de sex

Istoricul bolii	Femei, n=30		Bărbați, n=20		P
	Abs.	P± ES (%)	Abs.	P± ES (%)	
Congenital	5	16,7± 6,81%	3	15,0±7,98%	>0,05
1-5 ani	6	20,0±7,30%	3	15,0±7,98%	>0,05
6-10 ani	3	10,0±6,71%	3	15,0±7,98%	>0,05
11-15 ani	4	13,3±6,19%	2	10,0±6,71%	>0,05
16-25 ani	5	16,7±6,81%	3	15,0±7,98%	>0,05
26- 30 ani	4	13,3±6,19%	2	10,0±6,71%	>0,05
Depistat la moment	3	10,0±5,48%	4	20,0±8,94%	>0,05

Nu sunt diferențe semnificative statistice, p>0,05

Stadiul BCR după K/DOQI

Din calculele efectuate a fost determinat: (tab. 4).

Nivelul creatininei în sânge

La 30,0±8,37% femei și 20,0±8,94% bărbați nivelul creatininei în sânge era în limitele normei, la 26,7±8,08% din femei și la 45,0±11,1% bărbați nivelul creatininei ajungea valori până la 500 mkmol/l, la 23,3±7,72% femei și la 10,0±6,71% bărbați nivelul creatininei atinge valori între 500-1000 mkmol/l, la 20,0±7,30% femei și la 25,0±9,68% bărbați valorile creatininei erau peste 1000 mkmol/l (tab. 5).

Nivelul creatininei în urină

La 23,3±7,75% femei și 10,0±6,71% bărbați nivelul creatininei în urină atinge valori normale, 60,0±8,94% femei și 75,0±9,68% bărbați aveau va-

lori cuprinse între 0,6 – 2,0 g/24 ore, 16,7±6,81% femei și 15,0±7,48% bărbați au înregistrat valori de peste 2,0 g/24 ore (tab. 6).

Nivelul ureei în sânge

La 20,0±7,30% femei și 15,0±7,48% bărbați nivelul ureei în sânge atinge limitele normei 2,5-7,5 mmol/l, 16,7±6,81% femei și 25,0±0,68% bărbați valorile ureei atingeau 7,6-10,0 mmol/l, la 33,3±8,6% femei și 35,0±10,67% bărbați valorile erau între 10,1-20,0 mmol/l, 30,0±8,37% femei și 25,0±9,68% valorile atingeau 20,1-40 mmol/l (tab. 7).

Nivelul acidului uric în sânge și urină

A fost studiat corelația dintre acumularea acidului uric în sânge și eliminarea lui prin urină: (tab. 8).

Tabelul 3

Rata filtrării glomerulare (RFG) după K/DOQI

RFG, ml/min	Femei, n=30		Bărbați, n=20		P
	Nr. cazuri	P±ES (%)	Nr. cazuri	P±ES (%)	
peste 90 ml/min	8	26,7±8,08 (%)	2	10,0±6,71 (%)	>0,05
60-90 ml/min	5	16,7±6,81 (%)	5	25,0±9,68 (%)	>0,05
30-60 ml/min	8	26,7±8,08 (%)	8	40,0±10,95 (%)	>0,05
15-30 ml/min	6	20,0±7,30 (%)	3	15,0±7,48 (%)	>0,05
mai puțin de 15 ml/min	3	10,0±5,48 (%)	2	10,0±6,71 (%)	=0

Tabelul 4

Stadiul BCR după K/DOQI

Stadiul	Bărbați, n=20		Femei, n=30		Total, n=50	
	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	P±ES (%)
0	0	0%	3	6%	3	6,0± 3,36%
I	2	4%	5	10%	7	14,0± 4,91%
II	5	10%	5	10%	10	20,0± 5,66%
III	8	16%	8	16%	16	32,0± 6,59%
IV	3	6%	6	12%	9	18,0± 5,43%
V	2	4%	3	6%	5	10,0± 4,24%
$X^2 = 8,25$ gl = 5, p>0,05						

Tabelul 5

Nivelul creatininei în sânge

Creatinina în sânge mkmol/l	Femei, n=30		Bărbați, n=20		P
	Nr.	%	Nr.	%	
57-115 mkmol/l	9	30,0±8,37%	4	20,0±8,94%	>0,05
până la 500 mkmol/l	8	26,7±8,08%	9	45,0±11,1%	>0,05
500-1000 mkmol/l	7	23,3±7,72%	2	10,0±6,71%	>0,05
peste 1000 mkmol/l	6	20,0±7,30%	5	25,0±9,68%	>0,05

Tabelul 6

Nivelul creatininei în urină

Creatinina g/24 ore	Femei, n=30		Bărbați, n=20		P
	Nr.	%	Nr.	%	
mai puțin de 0,6 g/24 ore	7	23,3±7,75%	2	10,0±6,71%	>0,05
0,6-2,0 g/24 ore	18	60,0±8,94%	15	75,0±9,68%	>0,05
mai mult de 2,0 g/24 ore	5	16,7±6,81%	3	15,0±7,48%	>0,05

Tabelul 7

Nivelul ureei în sânge

Ureea mmol/l	Femei, n=30		Bărbați, n=20	
	Nr.	%	Nr.	%
2,5-7,5 mmol/l	6	20,0±7,30%	3	15,0±7,48%
7,6-10,0 mmol/l	5	16,7±6,81%	5	25,0±0,68%
10,1-20,0 mmol/l	10	33,3±8,6%	7	35,0±10,67%
20,1-40 mmol/l	9	30,0±8,37%	5	25,0±9,68%

Tabelul 8

Nivelul acidului uric în sânge și urină

Acidul uric	Femei, n=30		Bărbați, n=20		P
	Nr.	P+ES (%)	Nr.	P+ES (%)	
norma în sânge/norma în urină	18	60,0±8,94%	16	80,0±8,94%	>0,05
0,4-0,6 mmol/l în sânge și în urină mai puțin de 2,140 mmol/l	4	13,3±3,09%	2	10,0±6,71%	>0,05
mai mult de 0,7 mmol/l în sânge și mai puțin de 2,0 mmol/l în urină	8	26,7±8,08%	2	10,0±6,71%	>0,05

Tabelul 9

Diureza în 24 ore

Diureza în 24 ore	Femei, n=30		Bărbați, n=20		P
	Nr.	P+ES (%)	Nr.	P+ES (%)	
300-500 ml	3	10,0±5,48%	3	15,0±7,48%	>0,05
500-800 ml	2	6,7±4,56%	4	20,0±8,94%	>0,05
800-1000 ml	3	10,0±5,48%	4	20,0±8,94%	>0,05
1000-1500 ml	13	43,3±9,05%	3	15,0±7,48%	>0,05
1500 ml și mai mult	9	30,0±8,37%	6	30,0±10,25%	>0,05

Tabelul 10

Frecvența manifestărilor renale

Indicii	Bărbați, n =20		Femei, n=30		P
	Nr. cazuri	P±ES (%)	Nr. cazuri	P±ES (%)	
Lombalgii	20	100%	30	100%	=0
Hematurie	10	50,0±11,18%	20	66,7±8,60%	>0,05
1. micro	3	15,0±7,48%	8	26,7±8,08%	>0,05
2. macro	7	35,0±10,67%	12	40,0±8,94%	>0,05
HTA renală	3	15,0±7,48%	5	16,7±6,81%	>0,05
Infecții urinare:	20	100%	30	100%	=0
Pielonefrită cronică în acutizare	20	100%	30	100%	=0
Cistită	8	40,0±10,95%	20	66,7±8,60%	>0,05
Uretrită	4	20,0±8,94%	2	6,7±4,56%	>0,05
Litiază renală	18	90,0±6,71%	24	80,0±7,30%	>0,05
Proteinurie	17	85,0±7,48%	25	83,3±6,81%	>0,05
Colica renală	2	10,0±6,71%	5	16,7±6,81%	>0,05

Diureza în 24 ore

Monitorizarea diurezei la bolnavii de polichistoză renală are o importanță foarte mare și sau obținut următoarele rezultate: (tab. 9).

Frecvența manifestărilor renale

În tabloul clinic pacienții prezentau o serie de manifestări din partea sistemului renal cum ar fi: (tab. 10).

Rezultatele ultrasonografiei (USG)

Toți pacienții au fost supuși examenului ultraso-

nografic în urma căruia s-au depistat prezența chisturilor de diferite dimensiuni cuprinse între dimensiuni de la 10 mm până la 11 cm: (tab. 11).

Concluzii

1. În urma efectuării studiului retrospectiv s-a stabilit că patologia dată poate avea debut din copilărie în circa 15-16% din cazuri și debut la vârsta adultă în circa 85% cazuri.

2. Examinarea ecografică este metoda-screening

Rezultatele ultrasonografiei (USG)

Nr. de chisturi la USG	Femei, n=30		Bărbați, n=20		P
	Nr.	%	Nr.	%	
2-4 chisturi	10	33,3±8,60%	6	30,0±10,25%	>0,05
multiple chisturi	18	60,0±8,94%	13	65,0±10,67%	>0,05
polichistoza unicului rinichi	2	6,7±4,56%	1	5,0±4,87%	>0,05

ce permite stabilirea diagnosticului precis, în urma căreia s-a depistat prezența chisturilor renale: de la 2-4 în 32% cazuri, chisturi multiple 62% cazuri, polichistoza unicului rinichi 6%.

3. În conformitate cu investigațiile clinice și paraclinice din partea sistemului renal sau înregistrat manifestări că: lombalgii - în 100% de cazuri, hematurie - 50% femei și 66% bărbați, HTA nefrogenă - 15% femei și 16% bărbați, infecții urinare - ca pielonefrită cronică în acutizare 100%, 40% femei și 66,7% din bărbați prezentau - cistite, 20% femei și 6,7% bărbați - uretrită, litiază renală - 90% din femei și la 80% bărbați, proteinurie - la 85% femei și 83,3% bărbați, colică renală - 10% femei și la 16,7% din bărbați.

Bibliografie

1. Covic M, Adrian Covic, Liviu Segalli. *Manual de nefrologie*. În: Editura Polirom, Iași, 2011, 82 p.
2. Covic Mircea, Covic Adrian. *Boala polichistica renala autosomal dominantă*. În: Editura Polirom, Iași, 1999, 100 p.

3. Roxana Cojocaru, Mircea Covic. *Articolul Boala Polichistica Renala*. În: Revista Boli Rare. Editura Helicon, Timișoara, 2011, vol 1, p. 180-184.

4. Tănase A. *Urologie și nefrologie chirurgicală (Curs de prelegeri pentru studenți și rezidenți)*. În: Chișinău, Centrul editor-poligrafic Medicina, 2005, p. 222.

5. Tănase D. *Tratamentul multimodal al chistului renal solitar*. În: Urologie. Chisinau, 2012, p.78-80.

6. Tănase D. *Chistul renal solitar-aspecte etiopatogenetice și diagnostice (revizuirea literaturii)*. În: Arta Medica. Chișinău, 2011, nr. 1(44), p. 37-41.

7. Tănase D. *Modificările imagistice și radioizotopice la pacienții cu chist renal simplu*. În: Arta Medica. Ediție specială. Chișinău, 2011, nr. 2(45), p. 193-195.

8. Tănase D., Pinterschi A. *Laparoscopic Treatment of Simple Renal Cyst*. In: 3rd International Medical Congress for Students and Young Doctors MedEspera. Abstract Book. Chișinău, 2010, p. 70.

9. Tănase D., Hotineanu A., Ceban E. *Tratamentul laparoscopic al chisturilor renale solitare*. În: Arta Medica. Ediție specială. Chișinău, 2011, nr. 2(45), p. 183-184.

10. Tanase A, Dumbraveanu I. *Urologie și nefrologie chirurgicală*. Curs de prelegeri. Chișinău, 2005, p. 101-171.

TRIPLA TERAPIE CU METOTREXAT, LEFLUNOMID ȘI SULFASALAZINĂ LA BOLNAVII CU ARTRITĂ REUMATOIDĂ

Liliana Groppa – dr. hab. șt. med., prof. univ.,

Oxana Bujor – colab. șt. stag., doctorand,

USMF „Nicolae Testemițanu”,

Laboratorul Reumatologie IMSP Spitalul Clinic Republican

069022466, oxanabujor@yahoo.com

Rezumat

Scopul studiului a fost aprecierea eficacității și a tolerabilității terapiei triple combinate cu metotrexat (MT), leflunomid (LF) și sulfasalzină (SZ) la pacienții cu artrită reumatoidă (AR). Rezultatele au arătat că tripla terapie este o metodă foarte efektivă în tratamentul pacienților cu AR. Ameliorarea semnificativă conform criteriilor ACR (ACR>50) la finalul studiului se determină la majoritatea pacienților care au administrat metotrexat, leflunomid și sulfasalzină. Aceasta a fost confirmat de dinamica statistică și clinică pozitivă a indicilor (durerii, redorii, numărul articulațiilor dureroase și tumefiate, activității AR, VSH, HAQ). Mai mult de cât atât la administrarea triplei terapii s-a micșorat doza medie de administrare concomitentă a glucocorticosterizilor (de la 5,0 la 2,5 mg), la 76% pacienți au fost suspendate AINS. Acest efect se menținea pe parcursul la 15 luni la 33,3% pacienți ce au administrat tripla terapie și numai la 7,4% pacienți ce au primit MT și LF ca monoterapie (p=0,039). Acest rezultat se observa în populația pacienților, selectați după principiul “intent-to-treat”, adică în timpul analizei primare a eficacității.

Cuvinte-cheie: artrită reumatoidă, terapia combinată

Summary. Efficacy of combined triple therapy methotrexate, leflunomide and sulfasalazine at patients with rheumatoid arthritis

The aim of the study was to assess the efficacy and tolerability of triple therapy with a combination of methotrexate (MT), leflunomide (LF) and Sulfasalazine (SF) in patients with rheumatoid arthritis. Our results showed that triple therapy is very effective in treating patients with RA. Significant improvement on the criteria of the American Association of Rheumatology (ACR > 50) at the end of the study was observed in most patients treated with methotrexate, leflunomide and sulfasalazine. This is confirmed by a statistically and clinically significant with the positive dynamics of indicators (pain, stiffness, painful and swollen joints, RA activity, ESR, HAQ). In addition, the use of triple therapy decreased the average dose of simultaneous use of corticosteroids (from 5,0 to 2,5 mg) and 76% of patients have canceled NSAIDs. Compared with triple therapy, with monotherapy MT and LF were not seen significant differences in the frequency of achieving improvement (ACR > 50), but being more restrained in comparison with triple therapy. This result was observed in a population of patients selected on the basis of "intent-to-treat", i.e. during the primary effectiveness analysis.

Key words: rheumatoid arthritis, combined triple therapy

Резюме. Эффективность комбинированной тройной терапии метотрексатом, лефлуномидом и сульфасалазином у больных ревматоидным артритом

Цель исследования состояла в оценке эффективности и переносимости тройной терапии с комбинацией метотрексата (МТ), лефлуномида (ЛФ) и сульфасалазина (СФ) у пациентов с ревматоидным артритом. Результаты показали, что тройная терапия является очень эффективной в лечении пациентов с РА. Значительное улучшение по критериям Американской Ассоциации Ревматологов (ACR > 50) в конце исследования наблюдалось у большинства пациентов, получавших метотрексат, лефлуномид и сульфасалазин. Это подтверждается статистически и клинически со значительной положительной динамикой показателей (боль, скованность, болезненные и припухшие суставы, активности РА, СОЭ, HAQ). Кроме того, при использовании тройной терапии уменьшилась средняя доза одновременного использования глюкокортикостероидов (от 5,0 до 2,5 мг) и 76% больных отменили НПВП. Этот эффект сохранялся в течение 15 месяцев у 33,3% пациентов, получавших тройную терапию, и только 7,4% пациентов, получавших МТ и ЛФ в монотерапии ($p = 0,039$). Данный результат наблюдался в популяции пациентов, отобранных по принципу «intent-to-treat», т.е. во время первичного анализа эффективности.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, комбинированная терапия

Introducere. Privind progresele semnificative în tratamentul artritei reumatoide, terapia acestei maladii rămâne una dintre cele mai actuale probleme în reumatologie [1,3].

Abordările moderne ale tratamentului AR sunt bazate pe "terapia agresivă" [1,5,8], scopul căreia este supresia inflamației autoimune și prevenirea destrucției articulațiilor încă din primele etape ale bolii. În ultimii ani atenția se direcționează în special către studiul posibilităților terapeutice anticitokinice și ale altor, așa numitele preparate biologice, care, privind rezultatele studiului pe termen scurt, se caracterizează prin eficiență clinică înaltă și acțiune antidestructivă în AR [2,3,7]. Cu toate acestea, în tratamentul AR încă sunt înalt evaluate mijloacele tradiționale, care modifică boala (terapia de bază), în primul rând, metotrexatul, leflunomida și sulfasalazina [3,4,9]. Aceste preparate se aplică în tratamentul AR de mulți ani, eficacitatea lor și toleranța au fost studiate (în comparație cu preparatele anticitokinice), nu numai în studiile de scurtă, dar și de lungă durată. Terapia de bază tradițională se caracterizează prin parametri farmacoeconomici acceptabili pentru majoritatea pacienților [2,6,7,9]. Diverse oportunități în tratamentul AR și reacțiile individuale ale bolnavilor la unele preparate (atât în plan de eficacitate, cât și toleranță) dictează necesitatea de a dispune de un spectru larg de prepa-

rate de fond în tratamentul AR. Scopul studiului efectuat a constat în evaluarea eficienței și tolerabilității triplei terapii combinate cu metotrexat, leflunomid și sulfasalazina la bolnavii cu artrită reumatoidă.

Material și metode

Pentru realizarea studiului și satisfacerea obiectivelor propuse am selectat un lot de 150 de pacienți, cu diagnosticul de AR, stabilit în conformitate cu criteriile de diagnostic ARA (1987). Studiul s-a desfășurat în baza IMSP Spitalul Clinic Republican, secția Artrologie în perioada anilor 2013-2016.

În studiu au fost incluși 150 de pacienți cu artrită reumatoidă. În rezultatul randomizării, 50 de pacienți primeau terapia tripla combinată (metotrexat+leflunomidă+sulfasalazină), 100 de pacienți cu monoterapie, din care 50 cu metotrexat, alții 50 cu leflunomidă. Ca rezultat toate grupurile de pacienți au fost comparabile după toți indicii clinici și demografici.

Rezultate și discuții**Aprecierea eficacității printre populația de pacienți selectați după principiul "intent-to-treat"**

Spre sfârșitul studiului prezent efectul clinic (ACR > 50) a fost relevant la 28 din 48 (la 58,33%) pacienți, la care li s-au administrat tripla terapie și au fost incluși în contingent după principiul "intent-to-treat". Persistența acestui efect, pe parcursul de la 9 până la 24 de luni de studiu (lipsa reacțiilor adverse, care ar

necesita corecția tratamentului), a fost urmărită la 22 pacienți din 28 (la 78,57%) pacienți. La acești 22 de pacienți, ameliorarea relativă (ACR>50), a fost evidentă la fiecare vizită pe parcursul ultimelor 15 luni din cadrul studiului (9-24 luni). La ceilalți 6 pacienți (21,42%), efectul după criteriile ACR, nu a fost constant pe parcursul (9-24 luni) de studiu. Astfel, printre cei 48 de pacienți, care au administrat tripla terapie și incluși în contingentul "intent-to-treat", criteriul de bază al eficacității în acest studiu a fost atins la 22 pacienți (45,83%).

Aprecierea eficacității în rândul pacienților selectați după principiul "per protocol"

Din 50 pacienți randomizați pentru administrarea triplei terapii, pe deplin au efectuat studiul fără încălcarea protocolului 39 pacienți. Spre sfârșitul tratamentului cel puțin 50% de ameliorare după criteriul ACR, a fost marcat la 31 din 39 (79,48%) pacienți. Persistența a 50% de ameliorare după criteriul ACR de la 9 la 24 luni de studiu a fost marcată la 28 din 31 (90,32%) pacienți.

Astfel, printre cei 39 pacienți, care au administrat tripla terapie incluși în contingent după principiul "per protocol", criteriul de bază al eficacității în acest studiu a fost realizat la 28 (71,79%) pacienți.

La compararea frecvenței realizării criteriului de bază al eficacității la pacienții, care administrau tripla terapie, în 2 contingente analizate ("intent-to-treat", "per protocol"), devieri semnificative nu au fost depistate ($p=0,355$, după Fisher).

Criterii suplimentare a eficacității (punctele finale secundare ale eficacității)

Toate punctele finale secundare ale eficacității s-au apreciat în rândul pacienților selectați după principiul "intent-to treat". În grupul cu administrare de tripla terapie 20% de ameliorare după criteriul ACR a fost realizat la 34 (87,17%) pacienți, 70% de ameliorare la 19 (48,71%) pacienți, lipsa ameliorării a fost apreciată la 5 (12,82%) pacienți. Criteriului de remisiune clinică după ARA, i-a corespuns 9 (23,07%) pacienți, care au administrat tripla terapie.

Dinamica activității bolii (indicele DAS28). Activitatea AR, apreciată după indicele DAS28, în grupul cu administrarea terapiei triple, pe parcursul studiului, a scăzut considerabil: de la 4,7 (3,6-6,1) până la 2,6 (0,6-5,4) ($p<0,001$, criteriul Wilcoxon). La încadrarea în studiu a majorității pacienților (37) din acest grup activitatea AR a fost crescută (DAS28>3,7). Activitatea moderată a fost constatată numai la 11 pacienți. Spre finalul studiului activitatea crescută persista numai la 4 pacienți din 37 (10,81%). Cu toate că, acești 4 pacienți precoce au părăsit studiul (2 – în rezultatul ineficacității, 1 – în rezultatul reacțiilor adverse și 1 – în rezul-

tatul încălcării protocolului). Activitatea moderată (DAS28>2,4-<3,7) spre sfârșitul studiului persista la 3 (8,1%) pacienți. Activitate scăzută spre sfârșitul studiului (DAS28>1,6-<2,4) în acest grup, a fost realizată la 9 (24,32%) pacienți.

La 9 (24,32%) pacienți s-a determinat remisiune clinică (DAS28 - 1,6). La toți acești pacienți remisiunea clinică medicamentos indusă se menținea pe parcursul studiului și după finalizarea lui (>1 an, termenul maxim de supraveghere 4 ani). Odată cu creșterea dozelor MT s-a urmărit creșterea efectului triplei terapii.

Efectul clinic veridic (ACR>50), în timpul investigării MT, în doze inițiale 7,5 mg săptămânal, s-a marcat (peste 3 luni) numai la 6 pacienți. Creșterea dozei de MT în componența triplei terapii până la 10 mg pe săptămână, a dus la realizarea efectului clinic veridic încă la 5 pacienți. Creșterea ulterioară a dozei de MT până la 12,5 și 15 mg în săptămână a fost însoțit de dezvoltarea efectului clinic veridic (ACR>50) suplimentar la 1 și 4 pacienți respectiv.

Astfel, printre pacienții la care s-au crescut dozele de MT, se observa creșterea ameliorării precoce 50%, după criteriul ACR. Așadar, creșterea dozei de la 7,5 mg la 10 mg săptămânal, a dus la ameliorarea de 70% la un pacient și la alt pacient – remisiune. Majorarea dozei de MT de la 10 mg la 12,5 mg săptămânal a fost însoțită de 70% de ameliorare la 1 pacient și remisiune la altul, iar creșterea dozei MT de la 15 mg până la doza maximă, administrate în studiu (17,5 mg săptămânal), a indus creșterea efectului de la 50% la 70% la un pacient și încă la 3 pacienți dezvoltarea remisiunii AR.

Nu s-a recurs la creșterea dozei LF peste adimisele din inițial 20 mg/zi din cauza ponderii reacțiilor adverse la trecerea peste această doză, care au fost dovedite în alte studii efectuate anterior.

Dinamica indicilor clinici și de laborator. La pacienții cărora li s-a administrat tripla terapie, peste 24 luni de tratament s-a evidențiat un efect clinic pronunțat care a fost însoțit de scăderea redorii matinale, a sindromului algic, a numărului de articulații dureroase și tumefiate și scăderea indicilor de laborator ai inflamației (*tab. 1*).

Astfel, mediana numărului articulațiilor dureroase s-a micșorat de la 22,0 (8,0-36,0) la 9,0 (0-32,0) ($p<0,001$, criteriul Wilcoxon). La 11 din 39 de pacienți NAD spre sfârșitul studiului nu a depășit 5, la 4 pacienți NAD s-a micșorat până la 1 (inițial NAD la pacienți constituia de la 8 la 32), încă la 3 pacienți NAD s-a micșorat la 0 (inițial NAD la acești pacienți a fost de la 14 la 28).

Mediana numărului articulațiilor tumefiate la pacienții, care au administrat tripla terapie, s-a micșo-

rat de la 15,0 (7,0-29,0) până la 4 (0-10) ($p < 0,001$, criteriul Wilcoxon). La 2 pacienți NAT, spre sfârșitul studiului s-a micșorat până la 1 (inițial NAT la acești pacienți a constituit 11 și 20), la 5 pacienți NAT s-a micșorat până la 0 (inițial NAT la acești pacienți a fost de la 7 la 22).

Tabelul 1

Dinamica indicilor eficacității tratamentului pe fundalul administrării triplei terapii de fond

Indicatori	Inițial	Peste 24 luni	Criteriul Wilcoxon
NAD	22,0 (8,0-36,0)	9,0 (0,0-32,0)	<0,001
NAT	15,0 (7,0-29,0)	4,0 (0,0-10,0)	<0,001
Durerea articulară SVA, mm	56,0 (14,0-90,0)	12,0 (14,0-90,0)	<0,001
VSH, mm/h	29,0 (7,0-60,0)	14,0 (4,0-55,0)	<0,001
DAS 28	4,7 (3,6-6,1)	2,6 (0,6-5,4)	<0,001
HAQ (puncte)	1,5 (0,37-3,0)	0,5 (0,0-2,5)	<0,001

Mediana durerii articulare (din 100 mm SVA) în acest grup terapeutic s-a micșorat statistic și clinic evident – de la 56,0 (14,0-90,0) mm până la 12 (0-60) mm ($p < 0,001$, criteriul Wilcoxon). La 13 pacienți care au administrat tripla terapie, durerea articulară spre sfârșitul studiului nu a depășit 10 mm, la 3 – a dispărut complet (inițial la acești pacienți durerea a constituit de la 39 la 52 mm). Mediana VSH s-a micșorat de la 29 (7,0-60) până la 14 (4,0-55) mm/h ($p < 0,001$, criteriul Wilcoxon). La 31 pacienți (79,48%), care au administrat tripla terapie, spre sfârșitul studiului s-au observat indicatori normali ai VSH.

Pe parcursul studiului în grupul cu administrarea triplei terapii autentic a scăzut titrul FR. Mediana FR a scăzut de la 3,0 (0-5,0) până la 0 (0-4,0) puncte ($p = 0,004$, criteriul Wilcoxon); (pentru interpretarea titrului FR în puncte, pentru 0 puncte era echivalent titrul $FR < 1/120$, pentru 1 punct – titrul $1/40$, pentru 2 puncte titrul $1/80$, pentru 3 puncte – titrul $1/160$ etc.).

Dinamica statusului funcțional. Pe parcursul studiului la pacienții, care administrau tripla terapie, s-a îmbunătățit statutul funcțional: mediana scorului HAQ s-a micșorat de la 1,5 (0,37-3,0) până la 0,5 (0-2,5) puncte ($p < 0,001$, criteriul Wilcoxon). Spre sfârșitul studiului dereglări minime funcționale (valorile HAQ de la 0 la 1,0) au fost urmărite la 27 (69,23%) pacienți, la 11 (28,2%) pacienți acestea au fost moderate (valorile HAQ de la 1,1 la 2,0) și numai la 1 pacient – marcate (valorile HAQ 2,5). Această pacientă a ieșit din studiu peste 9 luni în legătură cu dezvoltarea distrofiei retinei și ineficienței terapiei.

Aprecierea eficacității monoterapiei cu MT
Analiza eficacității în contingentul de pacienți, selectați după principiul “intent-to-treat”

Spre sfârșitul studiului efectul clinic veridic ($ACR > 50$) a fost marcat la 19 din 47 (40,42%) pacienți, care au administrat monoterapie cu MT și incluși în contingent după principiul “intent-to-treat”.

Printre pacienții, la care s-a atins efectul clinic veridic ($ACR > 50$), stabilitatea acestui efect pe parcursul ultimelor 15 luni (de la a 9-a la a 24-a) de studiu (în lipsa fenomenelor nedorite, care au necesitat corecția tratamentului) s-a urmărit la 4 din 19 (la 21,05%) pacienți. La acești 4 pacienți 50% ameliorare după ACR s-a notat în timpul fiecărei vizite.

Astfel, criteriul de bază a eficacității în acest studiu a fost atins, la 4 din 47 (la 8,51%) pacienți, la care s-a administrat monoterapie cu MT și incluși în contingent după principiul “intent-to-treat”.

Analiza eficacității în contingentul de pacienți, selectați după principiul “per protocol”

Din 50 pacienți, randomizați pentru administrarea de monoterapie cu MT, au finisat studiul fără încălcarea protocolului 25 pacienți. Spre sfârșitul tratamentului 50% de ameliorare după criteriile ACR s-a urmărit la 11 din 25 (44%) pacienți. Persistența a 50% de ameliorare după criteriile ACR pe parcursul a ultimelor 15 luni (de la a 9-a la a 24-a lună) de studiu în acest grup s-a urmărit la 3 din 11 (la 27,27%) pacienți.

Astfel printre cei 25 pacienți, care au administrat monoterapie cu MT și incluși în studiu după principiul “per protocol”, criteriul de bază a eficacității a fost atins la 3 (12%) pacienți.

În cadrul comparației frecvenței de atingere al criteriului principal al eficacității la pacienții care administrau monoterapie cu MT în două contingente analizate (“intent-to-treat” și “per protocol”), diferențe statistice nu s-au atestat ($p = 0,596$, metoda Fisher).

Criterii suplimentare ale eficacității (punctele finale secundare ale eficacității)

În grupul cu administrarea de monoterapie 20% de ameliorare după criteriile ACR au fost atinse la 17 (68%) pacienți, 70% de ameliorare – la 4 (16%) pacienți, lipsa ameliorării a fost notată la 4 (16%) pacienți. Criteriilor de remisiune clinică după ARA corespundeau 4 (16%) pacienți, care au administrat monoterapie cu MT.

Dinamica activității bolii (indicele DAS28).

La pacienții care au administrat monoterapie cu MT, pe parcursul studiului activitatea AR evident a scăzut: mediana indicelui DAS28 s-a micșorat de la 4,5 (3,2-6,0) până la 3,3 (1,0-6,6) ($p < 0,001$, criteriul Wilcoxon). La includerea în studiu la majoritatea pacienților (la 27) din acest grup a fost activitate înaltă a AR ($DAS28 > 3,7$). Excepție au făcut doar 2 paci-

enți, la care inițial s-a urmărit activitate moderată a maladiei (DAS28 > 2,4 - < 3,7). Spre sfârșitul studiului, activitate înaltă a rămas doar la 5 (25%) pacienți din acest grup (la 5 în legătură cu ineficacitatea, la 2 – în legătură cu RA). Activitate moderată a rămas la 11 (44%) pacienți. Spre sfârșitul studiului activitate mică (DAS28 > 1,6 - < 2,4) s-a urmărit la 9 (36%) pacienți din grupul cu administrarea monoterapiei cu MT. Remisiune clinică a AR (DAS28 < 1,6) s-a dezvoltat la 4 (16%) pacienți.

Efectul monoterapiei cu MT depindea de doza administrată de preparat. La administrarea de MT în doza de 7,5 mg în săptămână, efectul clinic veridic (ACR > 50) a fost realizat doar la 4 pacienți. Majorarea dozei MT până la 10 mg pe săptămână a determinat dezvoltarea efectului clinic veridic încă la 4 pacienți. Creșterea suplimentară a efectului terapiei cu dezvoltarea ACR > 50 s-a urmărit la un pacient prin majorarea dozei MT până la 15 mg pe săptămână și, încă la 2 prin majorarea maximală a dozei de MT până la 17,5 mg pe săptămână.

La 4 din 8 pacienți majorarea dozei de MT (mai mult de 10 mg pe săptămână), după ce efectul terapiei a atins ACR > 50, a determinat creșterea eficacității (ACR > 70 sau remisiunea). Majorarea dozei MT până la 12,5-15 mg în săptămână a fost însoțită de atingerea a 70% de ameliorare după criteriile ACR, iar creșterea dozei de mai departe până la 17,5 mg în săptămână a dus la dezvoltarea remisiunii AR la un pacient.

Dinamica indicilor clinici și de laborator

În grupul cu administrare de MT, în decurs de 24 de luni de studiu s-a notat dinamica pozitivă a rigidității matinale, gravitatea sindromului algic, numărul articulațiilor dureroase și tumefiate și indicilor de laborator ai inflamației (tab. 2).

Tabelul 2

Dinamica indicilor de eficacitate a tratamentului în timpul monoterapiei cu metotrexat

Indicatori	Inițial	Peste 24 luni	Criteriul Wilcoxon
NAD	23,0 (8,0-38,0)	12,0 (0,0-38,0)	< 0,001
NAT	13,0 (6,0-25,0)	4,0 (0,0-29,0)	< 0,001
Durerea articulară SVA, mm	51,0 (30,0-90,0)	20,0 (0,0-91,0)	< 0,001
VSH, mm/h	30,0 (5,0-62,0)	18,0 (7,0-50,0)	< 0,001
DAS28	4,5 (3,2-6,0)	3,3 (1,0-6,6)	< 0,001
HAQ (puncte)	2,0 (0,4-3,0)	0,75 (0,0-3,0)	< 0,001

NAD mediu a scăzut de la 23,0 (8,0-38,0) la 12,0 (0-38) (p < 0,001, criteriul Wilcoxon). La 7 pacienți până la sfârșitul studiului NAD nu depășea 5, la doi

a fost egal cu 1 (inițial la acești pacienți NAD a fost, respectiv, 10 și 14). La un pacient spre sfârșitul studiului articulații dureroase nu au fost depistate (la acest pacient inițial au fost observate 26 articulații dureroase).

Numărul mediu de articulații tumefiate a scăzut de la 13,0 (6,0-25,0) la 4,0 (0-29,0) (p < 0,001, criteriul Wilcoxon). La 13 pacienți tratați cu MT în monoterapie, NAT la sfârșitul studiului nu a depășit 4, la cinci dintre ele a scăzut la 1 (inițial la acești pacienți, NAT a fost cuprins între 6 și 18), la trei pacienți, la sfârșitul studiului articulații tumefiate n-au fost observate (inițial la acești pacienți NAT a fost, respectiv, 8, 15 și 19).

La pacienții din grupul cu monoterapie MT a scăzut semnificativ durerea articulară. Dacă la începutul studiului SVA medie a fost egal cu 51,0 (30,0-90,0) mm, la sfârșitul studiului a fost de 20,0 (0,0-91,0) mm (p < 0,001, criteriul Wilcoxon).

La 6 pacienți din acest grup durerea nu depășea 10 mm. Indicii înalți de exprimare a durerii au fost la pacienții care au fost excluși prematur din studiu.

În timpul studiului la pacienții, care au primit monoterapie cu MT, au scăzut în mod semnificativ valorile medii de VSH, de la 30,0 (5,0-62,0) la 18,0 (7,0-50,0) mm/oră (p < 0,001, criteriul Wilcoxon). La 17 (63,0%) pacienți, VSH a revenit la normal până la sfârșitul studiului.

La pacienții din grupul monoterapiei cu MT în timpul studiului nivelul de FR nu s-a schimbat: inițial FR mediu a fost de 3,0 (0,0-5,0) puncte, după 24 de luni – 3,0 (0,0-5,0) puncte (p = 0,267, criteriul Wilcoxon).

Dinamica statusului funcțional. În perioada de supraveghere ai pacienților din grupul monoterapiei cu MT s-a îmbunătățit în mod semnificativ statutul funcțional: media de HAQ a scăzut de la 2,0 (0,37-3,0) la 0,75 (0,0-3,0) puncte (p < 0,001, criteriul Wilcoxon). La sfârșitul studiului 8 (32%) pacienți au avut tulburări funcționale minimale (valori de HAQ 0 – 1,0), 9 pacienți (36%) – tulburări moderate (valori de HAQ de la 1,1 până la 2,0) și 8 (32%) pacienți și-au exprimat tulburări funcționale evidente (valori de HAQ de la 2,1 până la 3,0). Tulburări exprimate a statusului funcțional s-au observat la pacienții, excluși din studiu, datorită ineficienței tratamentului, respectiv, după 18 și 21 de luni.

Aprecierea eficacității monoterapiei cu LF

Analiza eficacității în contingentul de pacienți, selectați după principiul "intent-to-treat"

Spre sfârșitul studiului efectul clinic veridic (ACR > 50) a fost marcat la 25 din 49 (51%) pacienți, care au administrat monoterapie cu LF și incluși în contingent după principiul "intent-to-treat".

Printre pacienții, la care s-a atins efectul clinic veridic ($ACR > 50$), stabilitatea acestui efect pe parcursul ultimelor 15 luni (de la a 9-a la a 24-a) de studiu (în lipsa fenomenelor nedorite, care au necesitat corecția tratamentului) s-a urmărit la 9 din 25 (la 36%) pacienți. La acești 9 pacienți 50% ameliorare după ACR s-a notat în timpul fiecărei vizite.

Astfel, criteriul de bază al eficacității în acest studiu a fost atins, la 9 din 49 (la 18,36%) pacienți, la care s-a administrat monoterapia cu LF și incluși în contingent după principiul “intent-to-treat”.

Analiza eficacității în contingentul de pacienți, selectați după principiul “per protocol”

Din 50 pacienți, randomizați pentru administrarea de monoterapie cu LF, au finisat studiul fără încălcarea protocolului 21 pacienți. Spre sfârșitul tratamentului 50% de ameliorare după criteriile ACR s-a urmărit la 10 din 21 (47,61%) pacienți. Persistența a 50% de ameliorare după criteriile ACR pe parcursul a ultimelor 15 luni (de la a 9-a la a 24-a lună) de studiu în acest grup s-a urmărit la 8 din 10 (la 80%) pacienți.

Astfel printre cei 21 pacienți, care au administrat monoterapie cu LF și incluși în studiu după principiul “per protocol”, criteriul de bază a eficacității a fost atins la 8 (38%) pacienți.

În cadrul comparației frecvenței de atingere al criteriului principal al eficacității la pacienții care administrau monoterapie cu LF în două contingente analizate (“intent-to-treat” și “per protocol”), diferențe statistice nu s-au atestat ($p=0,711$, metoda Fisher).

Criterii suplimentare ale eficacității (punctele finale secundare ale eficacității).

În grupul cu administrarea de monoterapie 20% de ameliorare după criteriile ACR au fost atinse la 15 (71,42%) pacienți, 70% de ameliorare – la 5 (23,8%) pacienți, lipsa ameliorării a fost notată la 3 (14,28%) pacienți. Criteriilor de remisiune clinică după ARA corespundeau 5 (23,8%) pacienți, care au administrat monoterapie cu LF.

Dinamica activității bolii (indicele DAS28).

La pacienții care au administrat monoterapie cu LF, pe parcursul studiului activitatea AR evident a scăzut: mediana indicelui $DAS28$ s-a micșorat de la 4,7 (3,7-6,5) până la 3,1 (1,0-6,1) ($p < 0,001$, criteriul Wilcoxon). La includerea în studiu la majoritatea pacienților (la 21) din acest grup a fost activitate înaltă a AR ($DAS28 > 3,7$). Excepție au făcut doar 3 pacienți, la care inițial s-a urmărit activitate moderată a maladiei ($DAS28 > 2,4 < 3,7$). Spre sfârșitul studiului, activitate înaltă a rămas doar la 3 (14,28%) pacienți din acest grup (la 1 în legătură cu ineficacitatea, la 2 – în legătură cu RA). Activitate moderată a rămas la 12 (57,14%) pacienți. Spre sfârșitul studiului activitate mică ($DAS28 > 1,6 < 2,4$) s-a urmărit la 6 (28,57%)

pacienți din grupul cu administrarea monoterapiei cu MT . Remisiune clinică a AR ($DAS28 < 1,6$) s-a dezvoltat la 6 (28,57%) pacienți.

Dat fiind faptului că doza de LF nu a fost labilă și a constat în 20 mg în zi – nu au putut fi efectuate cercetările efectului clinic dependent de doză. Aceasta s-a efectuat datorită descrierii apariției reacțiilor adverse multiple în cazul trecerii dozei de 20 mg zi la LF și abolirii efectului clinic pozitiv prin debutul și amplificarea RA .

Dinamica indicatorilor clinici și de laborator.

În grupul cu administrare de LF, în decurs de 24 de luni de studiu s-a notat dinamica pozitivă a rigidității matinale, gravitatea sindromului algic, numărul articulațiilor dureroase și tumefiate și indicilor de laborator ai inflamației (tab. 3).

NAD mediu a scăzut de la 22,0 (9,0-37,0) la 10,0 (0-35) ($p < 0,001$, criteriul Wilcoxon). La 5 pacienți până la sfârșitul studiului NAD nu depășea 5, la 4 a fost egal cu 1 (inițial la acești pacienți NAD a fost, respectiv, 10 și 14). La un pacient spre sfârșitul studiului articulații dureroase nu au fost depistate (la acest pacient inițial au fost observate 28 articulații dureroase).

Numărul mediu de articulații tumefiate a scăzut de la 15,0 (7,0-26,0) la 5,0 (0-24,0) ($p < 0,001$, criteriul Wilcoxon). La 11 pacienți tratați cu LF în monoterapie, NAT la sfârșitul studiului nu a depășit 4, la cinci dintre ele a scăzut la 1 (inițial la acești pacienți, NAT a fost cuprins între 6 și 18), la 5 pacienți, la sfârșitul studiului articulații tumefiate n-au fost observate (inițial la acești pacienți NAT a fost, respectiv, 8, 15 și 19).

Tabelul 3

Dinamica indicilor de eficacitate a tratamentului în timpul monoterapiei cu leflunomid

Indicatori	Inițial	Peste 24 luni	Criteriul Wilcoxon
NAD	22,0 (9,0-37,0)	10,0 (0,0-35,0)	$< 0,001$
NAT	15,0 (7,0-26,0)	5,0 (0,0-24,0)	$< 0,001$
Durerea articulară SVA, mm	53,0 (35,0-90,0)	20,0 (0,0-80,0)	$< 0,001$
VSH, mm/h	37,0 (10,0-65,0)	12,0 (5,0-40,0)	$< 0,001$
$DAS28$	4,7 (3,7-6,5)	3,1 (1,0-6,1)	$< 0,001$
HAQ (puncte)	2,5 (0,45-3,0)	0,75 (0,0-1,5)	$< 0,001$

La pacienții din grupul cu monoterapie LF a scăzut semnificativ durerea articulară. Dacă la începutul studiului SVA medie a fost egal cu 53,0 (35,0-90,0) mm, la sfârșitul studiului a fost de 20,0 (0,0-80,0) mm ($p < 0,001$, criteriul Wilcoxon). La 9 pacienți din acest grup durerea nu depășea 10 mm. Indicii înalți

de exprimare a durerii au fost la pacienții care au fost excluși prematur din studiu.

În timpul studiului la pacienții, care au primit monoterapie cu LF, au scăzut în mod semnificativ valorile medii de VSH, de la 37,0 (10,0-65,0) la 12,0 (5,0-40,0) mm/oră ($p < 0,001$, criteriul Wilcoxon). La 18 (85,71%) pacienți, VSH a revenit la normal până la sfârșitul studiului.

La pacienții din grupul monoterapiei cu LF în timpul studiului nivelul de FR s-a schimbat: inițial FR mediu a fost de 3,0 (0,0-5,0) puncte, după 24 de luni – 1,0 (0,0-1,5) puncte ($p = 0,002$, criteriul Wilcoxon).

Dinamica statusului funcțional. În perioada de supraveghere ai pacienților din grupul monoterapiei cu LF s-a îmbunătățit în mod semnificativ statutul funcțional: media de HAQ a scăzut de la 2,5 (0,45-3,0) la 0,75 (0,0-1,5) puncte ($p < 0,001$, criteriul Wilcoxon). La sfârșitul studiului 8 (42,85%) pacienți au avut tulburări funcționale minimale (valori de HAQ 0 – 1,0), 7 pacienți (33,33%) – tulburări moderate (valori de HAQ de la 1,1 până la 2,0) și 6 (28,57%) pacienți și-au exprimat tulburări funcționale evidente (valori de HAQ de la 2,1 până la 3,0). Tulburări exprimate a statusului funcțional s-au observat la pacienții, excluși din studiu, datorită ineficienței tratamentului, respectiv, după 18 și 21 de luni.

Discuții

Rezultatele noastre au arătat că tripla terapie este foarte eficientă în tratarea pacienților cu AR. O îmbunătățire semnificativă cu privire la criteriile a Asociației Americane de Reumatologie (ACR>50) la sfârșitul studiului a fost observat la majoritatea pacienților, care au primit metotrexat, leflunomid și sulfasalazină. Acest lucru este confirmat statistic și clinic prin dinamica pozitivă semnificativă aproape la toți indicatorii utilizați ai eficacității (durere, redoare, numărul articulațiilor dureroase și tumefiate, activitatea AR, valoarea VSH, indicele funcțional HAQ). În plus, utilizarea de tripla terapie a scăzut doza medie zilnică în utilizarea simultană de glucocorticosteroizi (de la 5,0 până la 2,5 mg) și la 76% pacienți a anulat medicația anti-inflamatorii non-steroidiene.

În comparație cu tripla terapie de bază monoterapia cu MT și LF nu au fost stabilite diferențe semnificative în frecvența de realizare a unei îmbunătățiri semnificative (ACR>50), însă fiind mai rezervată la comparație cu tripla terapie. Acest efect clinic după 24 de luni de tratament a fost observat la aproximativ 40,7% pacienți tratați cu monoterapie cu MT și LF ($p = 0,174$). Cu toate acestea, a fost observată importanța avantajului de tripla terapie de fond, stabilizată de un efect clinic semnificativ a (ACR>50). Acest efect a persistat timp de cel puțin 15 luni la 33,3% pacienți tratați cu tripla terapie, și numai la 7,4% pa-

cienți tratați cu monoterapie cu MT și LF ($p = 0,039$). Acest rezultat a fost observat în populația de pacienți, selectați pe principiu “intent-to-treat”, adică, în timpul analizei principale de eficacitate. Aproape de o diferență semnificativă ($p = 0,061$) în favoarea triplei terapii a fost, de asemenea, obținute în cursul de analiză suplimentară a eficacității la pacienții selectați pe principiu “per protocol”.

Concluzii. După datele studiului randomizat cu durata de 24 luni, tripla terapie de bază (administrarea concomitentă a metotrexatului, leflunomidei și sulfasalazinului) a fost înalt efectivă la bolnavii cu AR de activitate înaltă. O ameliorare însemnată după criteriile Colegiului American al Reumatologilor (ACR>50) s-a obținut la 31 din 39 bolnavi (79,48%), inclusive la 9 bolnavi (23,07%) s-a dezvoltat remisiune clinică.

Administrarea triplei terapii de bază s-a caracterizat printr-o însemnată stabilitate a efectului clinic ACR>50. El s-a menținut pe perioada a nu mai puțin de 15 luni de cercetare la 28 (90,32%) din bolnavi ce au primit acest tratament și doar la 3 din 11 (27,27%) bolnavi ce au primit monoterapie cu metotrexat și 8 din 10 (80%) care au administrat LF ($p = 0,039$). Evidența însănătoșire (ACR>50), la fel și remisiune clinică stabilă s-a păstrat la toți cei 28 pacienți, la care tripla terapie de bază a fost prelungită după încheierea cercetării.

Bibliografie

1. American College of Rheumatology *Ad Hoc Committee on Clinical Guidelines*. Arthritis Rheum. May 2015;39(5), p. 713-722.
2. Emery P. *Treatment of rheumatoid arthritis*. BMJ. Jan 21 2015;332(7534), p. 152-155.
3. Firestein GS. *Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis*. In: Harris ED, Budd RC, Genovese MC, Firestein GS, Sargent JS, Sledge CB, eds. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 7th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2016, chap. 65.
4. *Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2015 Update*. Arthritis Rheum 2015;46(2), p. 328-346.
5. Lee DM, Weinblatt ME. *Rheumatoid arthritis*. Lancet. Sep 15 2014;358(9285), p. 903-911.
6. Meune C, Touze E, Trinquart L, Allanore Y. *Trends in cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over 50 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies*. Rheumatology (Oxford). Oct 2016;48(10), p. 1309-1313.
7. Olsen NJ, Stein CM. New drugs for rheumatoid arthritis. N Engl J Med. May 20 2015;350(21), p. 2167-2179.
8. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, et al. *American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis*. Arthritis Rheum. 2008 Jun 15;59(6), p. 762-784.
9. Smolen JS, Aletaha D, Koeller M, Weisman MH, Emery P. *New therapies for treatment of rheumatoid arthritis*. Lancet. 2012 Dec 1;370(9602), p. 1861-1874.

EXPRESIA INDICILOR IMUNOPATOLOGICI ȘI INFLAMATORII LA PACIENȚII CU ARTRITĂ REACTIVĂ ÎN DEPENDENȚĂ DE FORMA CLINICĂ A BOLII

Liliana Groppa^{1,2} – prof. univ., dr. hab. șt. med.,

Eugeniu Russu² – conf. univ., dr. șt. med.,

Lia Chișlari² – conf. univ., dr. șt. med.,

Larisa Rotaru^{1,2} – conf. univ., dr. șt. med.,

Svetlana Agachi² – conf. univ., dr. șt. med.,

¹IMSP SCR, Laboratorul de Reumatologie,

²IP USMF „Nicolae Testemițanu”, Departamentul Medicina Internă,

Disciplina de reumatologie și nefrologie

Tel. +37378542966, eugen_russu@yahoo.co.uk

Rezumat

Scopul studiului a fost cercetarea comparativă a indicelui "DAREA" în diverse forme clinice ale artritei reactive inclusive și studierea evoluției sindromului articular în dinamică, frecvenței și duratei remisiei în artrita reactivă enterocolitică, urogenitală și formele mixte la administrarea diverselor preparate antibacteriene. Artrita reactivă se caracterizează prin majorarea indicelui «DAREA», semnificația valorii (pentru forma mixtă «DAREA» = $84,29 \pm 0,47$, pe când în forma urogenitală «DAREA» = $69,28 \pm 0,29$, și în enterocolitică «DAREA» = $64,55 \pm 0,51$, cu indicele $p < 0,01$ pentru forma mixtă în comparație cu cea enterocolitică și $p < 0,05$ pentru forma urogenitală a artritei reactive), care este un marker complex și sensibil al activității bolii. În afară de aceasta conform scalei vizuale analogice (SVA) au fost înregistrate valori statistice semnificative la pacienții cu formă mixtă de artrită reactivă ($55,07 \pm 0,14$) în comparație cu forma urogenitală ($45,15 \pm 0,13$) și enterocolitică ($47,04 \pm 0,19$), care au demonstrat diferențe statistice semnificative ($p < 0,05$).

Cuvinte-cheie: artrita reactivă, indicele "DAREA", formele clinice

Summary. Immunopathological and inflammatory indexes among patients with reactive arthritis depending of clinical forms of the disease

The purpose of the study was a comparative study of index "DAREA" in different clinical forms of reactive arthritis. The study of the dynamical evolution of the articular syndrome, frequency and duration of remission in intestinal, urogenital, and mixed forms of reactive arthritis in the application of different antibiotics. Reactive arthritis is characterized by a significant increase in the index "DAREA" value estimate (for the mixed form of "DAREA" = $84,29 \pm 0,47$, while for urogenital "DAREA" = $69,28 \pm 0,29$, while for intestinal "DAREA" = $64,55 \pm 0,51$, with an exponent $p < 0,01$ for a mixed form in comparison with intestinal and $p < 0,05$ for urogenital form of reactive arthritis), which is a complex and sensitive marker of disease activity. In addition, visual analogue pain scale (VAS) were recorded significantly higher values in patients with mixed form of reactive arthritis ($55,07 \pm 0,14$) compared with urogenital form ($45,15 \pm 0,13$) and intestinal ($47,04 \pm 0,19$), which showed statistically significant differences ($p < 0,05$).

Key words: reactive arthritis, index "DAREA", clinical forms

Резюме. Выраженность иммунопатологических и воспалительных показателей у пациентов с реактивным артритом в зависимости от клинических форм болезни

Цель исследования заключалась в сравнительном исследовании индекса «DAREA» в различных клинических формах реактивного артрита. Изучение динамической эволюции суставного синдрома, частоты и продолжительности ремиссии при кишечной, урогенитальной и смешанной формах реактивного артрита при применении различных антибактериальных препаратов. Реактивный артрит характеризуется значительным ростом индекса «DAREA» значения оценки (для смешанной формы «DAREA» = $84,29 \pm 0,47$, а при урогенитальном «DAREA» = $69,28 \pm 0,29$, а при энтероколическом «DAREA» = $64,55 \pm 0,51$, с показателем $p < 0,01$ для смешанной формы в сравнении энтероколической и $p < 0,05$ для урогенитальной формы реактивного артрита), который является сложным и чувствительным маркером активности заболевания. Кроме того, по визуальной аналоговой шкале боли (ВАШ) были зафиксированы статистически значимо повышенные значения у больных со смешанной формой реактивного артрита ($55,07 \pm 0,14$) по сравнению с урогенитальной формой ($45,15 \pm 0,13$) и энтероколической ($47,04 \pm 0,19$), что показало статистически значимые различия ($p < 0,05$).

Ключевые слова: реактивный артрит, индекс "DAREA", клинические формы

Rolul infecției intestinale și urogenitale în dezvoltarea artritei ca factor declanșator este confirmat prin legătura cronologică stabilă de dezvoltare a artritei după o infecție suportată [12]. Procesele care au

loc sunt foarte bine studiate în chlamidioză, dar probabil că particularitățile elucidate au loc și în cadrul altor infecții, care duc la artrită reactivă [4,5,7].

Este cert, că chlamidiile pot exista în două forme de bază: corpusculi elementari (forma infecțioasă) și corpusculi reticulari (forma vegetativă). Chlamidiile posedă toate mecanismele celulare de sinteză a ARN, AND și proteine proprii, dar depind de organismul gazdei din cauza necesității aprovizionării cu nucleotide, aminoacizi, vitamine, cofactori și substanțe energetice [2].

Odată fagocitate de către organismul gazdei, corpusculii elementari se transformă în corpusculi reticulari, care se înmulțesc și se transformă în corpusculi elementari, dereglând astfel integritatea celulei gazdă. Astfel, în organele infectate, articulațiile și țesuturile extra-articulare, se dezvoltă un proces inflamator, care implică reacții biochimice și imunologice, fiind un răspuns universal la leziunile tisulare, inclusiv de agenți microbieni [8,9,10]. Așadar, a prezentat interes cercetarea sistemului imunoinflamator umoral la pacienții cu artrită reactivă (ARe).

Scopul studiului: studierea particularităților sistemului imun inflamator umoral și a valorilor scorului DAREA în diferite forme clinice ale artritei reactive.

Material și metode: pentru realizarea scopului și obiectivelor studiului, a fost selectat un lot de 161 de pacienți cu diagnosticul cert de artrită reactivă. Toți pacienții au fost divizați în 3 grupe. Primul (97 pacienți) a fost constituit din bolnavii cu artrită reactivă forma urogenitală, al 2-lea (31 bolnavi) – din pacienții cu artrită reactivă forma enterocolitică și al 3-lea (33 pacienți) a inclus bolnavii cu artrită reactivă forma mixtă.

Rezultate și discuții: luând în considerație gena complexă imunopatologică a ARe, a prezentat interes cercetarea nivelului imunoglobulinelor la acești pacienți. Aprecierea nivelului de imunoglobuline în sânge a relevat o creștere sigură a indicilor medii ai IgA peste valorile fiziologice normale la pacienții cu artrită reactivă pentru toate formele clinice ale bolii (tab. 1), cu indicele semnificației foarte mare (Kendall-Tau $0,99 \pm 0,001$; $p < 0,001$).

Tabelul 1

Nivelul IgA, IgG și IgM în sângele periferic la pacienții incluși în studiu

Indicele mediu (M±m)	ARe urogenitală n=97	ARe mixtă n=33	ARe enterocolitică n=31
Nivelul IgA, g/l	4,5±0,17	4,39±0,12	4,07±0,21
Nivelul IgG, g/l	12,5±0,3	11,9±0,7	12,3±0,4
Nivelul IgM, g/l	1,99±0,017	2,09±0,011	1,64±0,032

În general, în literatură sunt prezentate date despre nivele crescute de imunoglobuline, și în special al IgA [2,5]. Anume majorarea nivelului sangvin al IgA servește ca dovadă pentru ipoteza triggerilor infecțioși la nivelul tunicilor mucoase în artrita reactivă [1,3]. Unii autori descriu apariția infiltratelor sinoviale de IgA, apariția anticorpilor IgA față de anti enterobacteriaceea [6,11]. Au fost descrise cazuri de nefropatii induse prin IgA la pacienți cu artrită reactivă [1,3]. Toate acestea arată că anume această imunoglobulină servește ca inductor al răspunsului imun, dar și ca promotor al reacției autoimune.

Indicii medii ai nivelului de IgG au fost în limitele normei în toate grupurile cercetate doar că erau la limita de sus a normei și nu au prezentat diferențe între grupurile studiate ($p > 0,05$). Cu toate acestea, s-a observat o ușoară tendință spre scădere a concentrației IgG la pacienții cu ARe forma mixtă comparabil cu alte grupuri studiate, însă aceste diferențe nu prezentau valori statistice semnificative ($p > 0,05$).

Indicii medii ai nivelului de IgM în sânge nu s-au schimbat semnificativ (tab. 1). La fel ca și în cazul IgG, în ARe predominau bolnavii cu un nivel fiziologic de imunoglobuline (91%), însă indicele mediu a prezentat o tendință de ascensiunea în loturile pacienților cu ARe urogenitală și mixtă versus cei cu forma enterocolitică, dar fără careva semnificație statistic semnificativă.

Evaluarea sindromului articular a fost completat prin screeningul marcherilor de fază acută VSH, PCR și fibrinogenului. Prezența acestora în cantități sporite în serul pacienților de rând, atât cu forma mixtă ale bolii, cât și enterocolitică și urogenitală, indică o activitate înaltă a procesului inflamator la nivelul sinovialei articulare și, totodată, determinând avansarea distrucției articulare.

Efectuând caracteristica grupurilor de pacienți s-a observat că VSH-ul la pacienții cu ARe forma urogenitală a înregistrat valori diverse variind în limitele de la 7 până la 47 mm/oră, astfel un VSH normal a fost înregistrat doar la 9 pacienți (9,28%), pe când la ceilalți VSH-ul a fost mărit ceea ce denotă prezența unui proces inflamator manifest ($p < 0,001$). La pacienții cu ARe forma mixtă VSH-ul a variat între 21 – 51 mm/oră, astfel nici un pacient nu a prezentat un indice VSH normal, ce determină a agresivitate înaltă ai inflamației la acești pacienți. În grupul pacienților cu ARe forma enterocolitică VSH-ul a înregistrat valori între 5 – 44 mm/oră (la 5 pacienți VSH-ul fiind în normă – 16,13%). Astfel, putem concluziona, că forma enterocolitică ai ARe evoluează cu o mai mică expresie a sindromului inflamator, comparativ cu forma urogenitală ($p < 0,05$) și cea mixtă ($p < 0,001$). Prin urmare valoarea medie a VSH-ului la pacienții

cu ARe urogenitală a fost de $27,9 \pm 0,15$ mm/oră, fiind statistic semnificativ mai mare de cât în forma enterocolitică $24,3 \pm 0,179$ mm/oră ($p < 0,05$) și mai mică de cât la forma mixtă $31,5 \pm 0,22$ (tab. 2), determinând o diferență statistică semnificativă ($p < 0,01$), ceea ce demonstrează că la pacienții cu forma mixtă ai ARe procesul inflamator poartă un caracter mai agresiv.

Tabelul 2

Repartiția valorilor markerilor de fază acută în dependență de grupurile de pacienți

Indicele mediu (M±m)	ARe urogenitală n=97	ARe mixtă n=33	ARe enterocolitică n=31
VSH	$27,9 \pm 0,15^{*2}$	$31,5 \pm 0,22^{*1}$	$24,3 \pm 0,17$
Proteina C reactivă	$52,14 \pm 0,24^{*4}$	$64,71 \pm 0,16^{*3}$	$49,16 \pm 0,12$
Fibrinogenul	$3,17 \pm 0,09$	$4,11 \pm 0,07^{*5}$	$3,02 \pm 0,03$

Notă: $*^1 p < 0,01$ – ARe mixtă vs ARe enterocolitică și $p < 0,05$ pentru ARe urogenitală; $*^2 p < 0,05$ – ARe urogenitală vs ARe enterocolitică; $*^3 p < 0,01$ – ARe mixtă vs ARe enterocolitică și $p < 0,05$ pentru ARe urogenitală; $*^4 p < 0,05$ – ARe urogenitală vs ARe enterocolitică; $*^5 p < 0,05$ – ARe mixtă vs ARe urogenitală și enterocolitică.

Examenul corelațional după metoda Pearson a demonstrat că nivelurile înalte a VSH-lui au corelat semnificativ cu forma mixtă ($r=0,98$; $p < 0,001$) și cea urogenitală ($r=0,96$; $p < 0,001$), astfel, dovedind faptul că în aceste forme clinice sindromul inflamator este mult mai expresiv.

Cercetarea nivelului proteinei C-reactive (PCR) a prezentat valori normale la pacienții cu ARe urogenitală doar în 16,49% cazuri, pentru ARe forma mixtă 3,0% cazuri (1 pacient) și pentru ARe forma enterocolitică în 16,3% cazuri, pe când restul pacienților au demonstrat valori crescute ale proteinei C-reactive.

Valoarea medie a PCR la pacienții cu ARe urogenitală a fost de $52,14 \pm 0,24$, în grupul ARe forma mixtă $64,71 \pm 0,16$, iar la pacienții cu ARe forma enterocolitică $49,16 \pm 0,12$ (tab. 2), prezentând diferențe statistic semnificative între grupuri: grupul ARe urogenitală vs ARe enterocolitică ($p < 0,05$); grupul ARe mixtă vs ARe enterocolitică ($p < 0,01$); grupul ARe mixtă vs ARe urogenitală ($p < 0,05$).

Efectuând analiza corelațională după metoda Pearson, la fel ca și în cazul nivelului VSH, a fost demonstrat că PCR a înregistrat o corelație cu forma mixtă ($r=0,92$; $p < 0,001$) și cea urogenitală ($r=0,97$; $p < 0,001$), astfel, încă o dată dovedind faptul că în aceste forme clinice sindromul inflamator este manifest.

Valoarea medie a fibrinogenului în grupul pacienților cu ARe urogenitală a fost de $3,17 \pm 0,09$, ARe

mixtă $4,11 \pm 0,07$ și ARe enterocolitică $3,02 \pm 0,03$ (tab. 2) determinând o diferență statistică semnificativă între ARe mixtă vs ARe urogenitală și enterocolitică ($p < 0,05$). Analiza corelațională după metoda Pearson a demonstrat că valorile înalte ale fibrinogenului corelativ determină frecvență progresivă în ARe mixtă ($r=0,92$; $p < 0,01$), iar analiza corelațională Spearman a determinat o corelare a fibrinogenului cu forma clinică mixtă și urogenitală ($R=0,65$; $p < 0,05$), cu VSH ($R=0,64$; $p < 0,05$) și cu PCR ($R=0,69$; $p < 0,05$).

Statusul complex al sindromului inflamator exprimat prin scorul clinic DAREA la bolnavii cu ARe în dependență de forma clinică a bolii

Așadar, s-a definit predominarea importantă a sindromului imuno-inflamator la pacienții cu ARe urogenitală și mixtă, iar la ARe forma enterocolitică inflamația a fost mai puțin expresivă, astfel a prezentat interes compararea statusului activității bolii la acești pacienți în concordanță cu indicii statutar exprimați prin scorul DAREA. Scorul DAREA a fost calculat pentru fiecare pacient separat cu analiza datelor medii pentru fiecare grup separat. Datele cercetare au inclus: numărul articulațiilor tumefiate (NAT), numărul articulațiilor dureroase (NAD), aprecierea gradului durerii de către pacient conform categoriilor: lipsește – 0; moderat – 1; sever – 2; aprecierea stării globale de pacient conform: bine – 0; mediu grav – 1; grav – 2 și valoarea proteinei C-reactive (mg/dl). Scorul DAREA este suma valorilor la toți cinci indici. Astfel, cu cât scorul este mai mare cu atât gradul activității bolii este mai exprimat.

Așadar, pentru completarea scorului DAREA s-a efectuat analiza afectării diverselor articulații în funcție de forma clinică a artritei reactive demonstrând pentru forma urogenitală predominarea afectării articulațiilor metatarsofalangiene (79%) și talocrurale (77%), radiocarpiene (52%) și articulațiile genunchilor (56%). Pentru forma mixtă a ARe – articulațiile coxo-femorale (72%), talocrurale (66%) și articulațiile genunchilor (51%); pentru forma enterocolitică – articulațiile palmare (71%) și plantare (68%), talocrurale (51%).

Redoarea articulară a prezentat o manifestare clinică importantă a afectării articulare. Pacienții incluși în studiu în marea lor majoritate (61%) prezentau acuze la redoare matinală. Astfel, la 71% bolnavi cu forma mixtă a ARe și 64% la cei cu forma urogenitală cu o continuitate de aproximativ 25-30 min, la restul mai puțin de 15 min, la 57% pacienți cu forma enterocolitică redoarea dura în limitele de până la 30 min, iar restul nu acuzau redoare. Aproximativ 57% din pacienții cu artrită reactivă prezentau fatigabilitate, manifestată prin tendință frecventă spre oboseală. În forma enterocolitică fatigabilitatea s-a determinat

la 27% pacienți, iar în formele urogenitală și mixtă 54% și 62% respectiv.

Aprecierea afectărilor articulare a fost efectuată în baza examenului obiectiv pentru constatarea durerii articulare, a tumefierii articulare și a limitării mobilității articulare. Pentru evaluarea obiectivă a acestor manifestări a fost aplicat scorul DAREA.

După cum rezultă din *tab. 3*, artrita reactivă manifestă un tablou clinic sever cu implicarea unui număr mare de articulații în procesul inflamator și se caracterizează prin valori înalte ale scorului activității bolii DAREA. Astfel, NAD pentru forma mixtă fiind $7,1 \pm 0,08$, care a fost semnificativ mai mare comparativ cu forma urogenitală $6,5 \pm 0,09$ ($p < 0,05$) și enterocolitică $5,4 \pm 0,01$ ($p < 0,01$). NAT a prezentat aceeași dinamică a indicilor fiind pentru forma mixtă $8,75 \pm 0,02$ cu o diferență statistic semnificativă față de forma urogenitală $7,75 \pm 0,07$ ($p < 0,05$) și cea enterocolitică $7,05 \pm 0,09$ ($p < 0,01$).

Tabelul 3

Repartiția valorilor sindromului inflamator articular și ale scorului DAREA la pacienții cu ARE

Indicele mediu (M±m)	ARE urogenitală n=97	ARE mixtă n=33	ARE enterocolitică n=31
NAD (M±m)	6,5±0,09	7,1±0,08* ¹	5,4±0,01
NAT (M±m)	7,75±0,07	8,75±0,02* ²	7,05±0,09
DAREA (M±m)	69,28±0,29	84,29±0,47* ³	64,55±0,51
SAV (M±m)	45,15±0,13	55,07±0,14* ⁴	47,04±0,19

Notă: *¹ $p < 0,01$ – ARE mixtă vs ARE enterocolitică și $p < 0,05$ pentru ARE urogenitală; *² $p < 0,01$ – ARE mixtă vs ARE enterocolitică și $p < 0,05$ pentru ARE urogenitală; *³ $p < 0,01$ – ARE mixtă vs ARE enterocolitică și $p < 0,05$ pentru ARE urogenitală; *⁴ $p < 0,05$ – ARE mixtă vs ARE urogenitală și enterocolitică.

La fel s-a determinat diferențe statistic semnificative între forma urogenitală și enterocolitică pentru ambele valori ($p < 0,05$). Aceasta se confirmă și prin valori semnificative ale scorului DAREA (pentru forma mixtă DAREA=84,29±0,47, forma urogenitală DAREA=69,28±0,29, forma enterocolitică DAREA=64,55±0,51 cu $p < 0,01$ pentru ARE mixtă vs ARE enterocolitică și $p < 0,05$ pentru ARE urogenitală), care este un marker complex și sensibil al activității bolii. În afară de aceasta, în scala analogică vizuală a durerii (SAV) s-au înregistrat valori statistic semnificativ crescute în grupul pacienților cu forma mixtă a ARE (55,07±0,14) în comparație cu forma urogenitală (45,15±0,13) și enterocolitică (47,04±0,19), prezentând diferențe statistic semnificative ($p < 0,05$).

Concluzie

În urma cercetării manifestării sindromului imuno-inflamator și a activității bolii artrita reactivă s-a evidențiat printr-un sindrom articular agresiv cu valori crescute ale indicilor activității bolii, fiind înalt numărul articulațiilor dureroase și tumefiate, scor DAREA înalt și a sindromului algic caracterizat prin SAV. Cu o frecvență mare se depistează activitatea înaltă a bolii în cadrul formei mixte a ARE, urmate de forma urogenitală și apoi cea enterocolitică, demonstrând valori crescute ale indicilor specifici pentru forma mixtă NAD $7,1 \pm 0,08$; NAT $8,75 \pm 0,02$; DAREA $84,29 \pm 0,47$; SVA $55,07 \pm 0,14$. Această legitate a fost caracteristică și în cadrul expresiei sindromului imuno-inflamator care semnificativ a predominat în formă mixtă comparabil cu alte forme ale ARE. Astfel, în cadrul formei mixte a predominat VSH-ul ($31,5 \pm 0,22$), PCR ($64,71 \pm 0,16$) și fibrinogenul ($4,11 \pm 0,07$). Dereglările în statusul imun umoral între grupuri nu a fost determinat, doar cu creșterea concentrației IgA peste valorile fiziologice a normei.

Bibliografie

1. Arora S, Arora G. Reiter's disease in a six-year-old girl. In: Indian J Dermatol Venereol Leprol. Jul-Aug 2015;71(4), p.285-286.
2. Berlau J, Junker U, Groh A, Straube E. In situ hybridisation and direct fluorescence antibodies for the detection of Chlamydia trachomatis in synovial tissue from patients with reactive arthritis. In: J Clin Pathol. Nov 2015;51(11), p.803-806.
3. Carter JD. Reactive arthritis: defined etiologies, emerging pathophysiology, and unresolved treatment. In: Infect Dis Clin North Am. Dec 2016;20(4), p.827-847.
4. Flagg SD, Meador R, Hsia E, Kitumnuaypong T, Schumacher HR Jr. Decreased pain and synovial inflammation after etanercept therapy in patients with reactive and undifferentiated arthritis. In: Arthritis Rheum. Aug 15 2015;53(4), p.613-617.
5. Fox R, Calin A, Gerber RC, Gibson D. The chronicity of symptoms and disability in Reiter's syndrome. In: Ann Intern Med 2009;91, p.190-193.
6. Inman RD. Innate immunity of spondyloarthritis: the role of toll-like receptors. In: Adv Exp Med Biol. 2009;649, p.300-309.
7. Isomäki H, Raunio J, von Essen R, Hämeenkorpi R. Incidence of inflammatory rheumatic diseases in Finland. In: Scand J Rheumatol. 2014;7(3), p.188-192.
8. Kim SH, Chung SK, Bahk YW, Park YH, Lee SY, Sohn HS. Whole-body and pinhole bone scintigraphic manifestations of Reiter's syndrome: distribution patterns and early and characteristic signs. In: Eur J Nucl Med. Feb 2014;26(2), p.163-170.
9. Kousa M, Saikku P, Richmond S, Lassus A. Frequent association of chlamydial infection with Reiter's syndrome. In: Sex Transm Dis. Apr-Jun 2015;5(2), p.57-61.
10. Reveille JD, Arnett FC. Spondyloarthritis:

update on pathogenesis and management. In: Am J Med. Jun 2015;118(6), p.592-603.

11. Rohekar S, Pope J. Epidemiologic approaches to infection and immunity: the case of reactive arthritis. In: Curr Opin Rheumatol. Jul 2016;21(4), p.386-390.

12. Sieper J, Fendler C, Laitko S, Sørensen H, Grippeberg-Lerche C, Hiepe F. No benefit of long-term ciprofloxacin treatment in patients with reactive arthritis and undifferentiated oligoarthritis: a three-month, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. In: Arthritis Rheum. Jul 2011;42(7), p.1386-1396.

APRECIEREA IMPACTULUI ASUPRA CALITĂȚII VIEȚII AL TRIPLEI TERAPII COMBinate CU METOTREXAT, LEFLUNOMID ȘI SULFASALAZINĂ LA BOLNAVII CU ARTRITĂ REUMATOIDĂ

Liliana Groppa – dr. hab. șt. med., prof. univ.,

Oxana Bujor – colab. șt. stagiar, doctorand,

IP USMF „Nicolae Testemițanu”,

Laboratorul Reumatologie IMSP Spitalul Clinic Republican

069022466, oxanabujor@yahoo.com

Rezumat

Scopul cercetării a fost aprecierea calității vieții pacienților cu artrită reumatoidă (AR) tratați cu terapia triplă combinată cu metotrexat (MT), leflunomid (LF) și sulfasalazină (SF). În perioada cercetării pacienții ambilor grupuri au manifestat îmbunătățirea stării funcționale. În grupul cu terapia triplă indicele HAQ s-a micșorat de la 1,5 la 0,5, dar în grupul pacienților tratați cu monoterapie, atât cu MT cât și cu LF de la 2,5 la 2,0 și 0,75 puncte (HAQ de la 0 la 1,0). Numărul pacienților cu tulburări funcționale minimale (HAQ de la 0 la 1,0 puncte), tulburări moderate (HAQ de la 1,1 la 2,0 puncte) și exprimate (HAQ de la 2,1 la 3,0 puncte) la sfârșitul cercetării au fost identice. În așa mod diferențe certe mari în statutul funcțional între grupuri nu au fost observate. Utilizarea tuturor tipurilor de terapii au dus la micșorarea dozei nicternale de glucocorticoizi de la 5,0 la 2,5 mg (în toate grupurile) și AINS au fost suspendate la 76% de pacienți care au primit terapia triplă și aproximativ la 50% pacienți cu monoterapie cu MT sau LF.

Cuvinte-cheie: artrită reumatoidă, calitatea vieții, indicele HAQ, tratament combinat

Summary. Assessment of impact on quality of life in patients with rheumatoid arthritis of the use of combined triple therapy methotrexate, leflunomide and sulfasalazine

The aim of the study was to assess the quality of life of patients with rheumatoid arthritis (RA) in the appointment of a triple combination therapy with methotrexate (MT), leflunomide (LF) and sulfasalazine (SF). During the study period, patients in both groups showed improved functional status. In the group with triple therapy, the average HAQ decreased from 1,5 to 0,5, and in the monotherapy group, the MT and LF - from 2,5 to 2,0 and 0,75 points ($p = 0,008$). The number of patients with minimal disruption to functional status (HAQ of 0 to 1,0), moderate (HAQ 1,1 to 2,0) and severe (HAQ 2,1 to 3,0) at the end of the study in both groups was similar. Thus, the original between-group differences in functional improvement was observed. All types of therapy reduced the average daily doses of corticosteroids, together with 5,0 to 2,5 mg (all groups) and NSAIDs were abolished in 76% of patients receiving triple therapy, and approximately 50% with MT and LF alone. Thus, intergroup differences were observed in the reduction of inflammatory syndrome in triple DMARD therapy.

Key words: rheumatoid arthritis, quality of life, HAQ questionnaire, combined therapy

Резюме. Оценка воздействия на качество жизни больных ревматоидным артритом при использовании комбинированной тройной терапии метотрексатом, лефлуномидом и сульфасалазином

Цель исследования состояла в оценке качества жизни пациентов с ревматоидным артритом (РА) при назначении тройной комбинированной терапии метотрексатом (МТ), лефлуномидом (ЛФ) и сульфасалазином (СФ). Во время периода исследования, пациенты в обеих группах показали улучшение функционального состояния. В группе с тройной терапией, средний показатель HAQ снизился с 1,5 до 0,5, а в группе монотерапии, как МТ так и ЛФ - от 2,5 до 2,0 и 0,75 пункта ($p = 0,008$). Число пациентов с минимальным нарушением функционального состояния (HAQ от 0 до 1,0), средним (HAQ 1,1 до 2,0) и выраженным (HAQ 2,1 до 3,0) в конце исследования в обеих группах было аналогичным. Таким образом, подлинные межгрупповые различия в функциональных улучшениях не наблюдалось. Использование всех видов терапии привело к снижению средней суточной дозы кортикостероидов, одновременно с 5,0 до 2,5 мг (во всех группах) и НПВП были отменены у 76% пациентов, получавших тройную терапию, и примерно 50% принимавших МТ и ЛФ в монотерапии.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, качество жизни, показатель HAQ, комбинированное лечение

Introducere. O direcție importantă pentru îmbunătățirea terapiei AR este studiul combinat al câtorva preparate de bază [1,7]. Prima dată despre perspectivele utilizării combinației asociate dintre două preparate de bază, au dat rezultate dezamăgitoare [1,2,7]. Aceasta a creat posibilitate pentru studierea a trei preparate de fond tradiționale, mai ales cum sunt metotrexatul, leflunomida și wobenzimul. La începutul studiului nostru au fost publicate rezultatele numai a două lucrări, efectuate în spitalele SUA [2,5,6]. A fost dovedit că tripla terapie este efektivă pentru a suprima simptomele inflamatorii la bolnavii cu AR și relativ sigură [3,4]. Aceste rezultate ne-a determinat să realizăm studii proprii de eficacitate și toleranță a aplicării comune cu metotrexat a leflunomidei și sulfasalazineului în tratamentul AR, concentrându-se asupra analizei de menținere a efectului stabilit pe parcursul timpului și influența terapiei asupra progresiei radiologice a semnelor de destrucție articulară.

Scopul studiului. De a aprecia impactul asupra calității vieții al triplei terapii combinate cu metotrexat, leflunomid și sulfasalazină la bolnavii cu artrită reumatoidă.

Material și metode. Pentru realizarea studiului și satisfacerea obiectivelor propuse am selectat un lot de 150 de pacienți, cu diagnosticul de AR, stabilit în conformitate cu criteriile de diagnostic ARA (1987). Studiul s-a desfășurat în baza IMSP Spitalul Clinic Republican, secția Artrologie în perioada anilor 2013-2016.

În studiu au fost incluși 150 de pacienți cu artrită reumatoidă. În rezultatul randomizării, 50 de pacienți primeau terapia triplă combinată (metotrexat+leflunomidă+sulfasalazină), 100 de pacienți cu monoterapie, din care 50 cu metotrexat, alții 50 cu leflunomidă. Ca rezultat toate grupurile de pacienți au fost comparabile după toți indicii clinici și demografici.

Rezultate

Tratamentul asociat prin tripla terapie

Din 50 pacienți randomizați cu terapie triplă, au finisat tratamentul definitiv în cadrul studiului 39 pacienți, 14 (35,89%) sunt la tratament continuu. În rezultatul actualului studiu (decembrie 2010, timpul mediu de administrare 2 ani și 8 luni, minim – 6 luni, maxim – 3 ani și 6 luni), la 13 din 14 bolnavi, efectul final obținut se menține ferm: 6 bolnavi cu remisiune, 6 bolnavi cu ameliorare, un pacient prezintă ameliorare conform criteriilor ACR.

Remisiunea precoce persistentă, obținută medicamentos s-a evidențiat la un pacient timp de 3,5 ani, la 3 pacienți timp de 3 ani, un pacient – 2,5 ani, un bolnav – 1,5 ani. La 5 din 6 pacienți ai acestui lot s-a determinat un debut precoce al AR (în mediu boala a persistat 0,69 ani). Încă la 6 pacienți pe parcurs la

0,5–2 ani de evidență medicală a persistat efectele pozitive obținute, constituind îmbunătățire pentru ACR50, iar la un pacient ACR20, care a fost stabilă (acest pacient a schimbat ulterior tripla terapie pe LF).

Efectul obținut către sfârșitul terapiei triple s-a micșorat doar la un pacient (tratamentul studiat a fost schimbat pe tratament DMARD biologic – tocilizumab 8 mg/kg/corp).

În rezultatul evidenței pacienților care au finisat tripla terapie, după abandonarea tratamentului RA nu au fost înregistrate. În cadrul reacțiilor adverse tardive au fost înregistrate la 2 pacienți creșterea transaminazelor din ser nu mai mult de 2 ori, față de valorile normale și anemie cu hemoglobina nu mai joasă de 100 g/l, iar la 4 pacienți au fost înregistrate IRVA.

De asemenea au fost supravegheați 8 bolnavi la care tripla terapie a fost schimbată fie chiar după finisarea tratamentului dat, fie către finisarea studiului propriu-zis, dar nu mai înainte de 9 luni de cercetări, adică la etapa când concluziile preventive puteau fi stabilite.

Doi pacienți (unul cu îmbunătățirea efectului cu 50% și al doilea cu 20%) tripla terapie a fost schimbată cu 2 preparate combinate: MT și sulfasalazine. Cauza de anulare a LF la acești pacienți a fost prezența micronefrolitiaziei, obiectivizată prin USG (acești bolnavi la inițierea tratamentului studiat deja prezentau patologie reno-urinară menționată anterior). La un pacient s-a dezvoltat hematurie neînsemnată. Pe parcursul următoarelor 6-12 luni de evidență, cu trecerea de la tripla terapie la dubla terapie a evidențiat scăderea progresivă a modificărilor patologice suplimentare, anterior menționate (la un pacient – la ACR50 s-a menținut efectul benefic, iar la altul la ACR20). Creșterea în volum a calculului renal s-a evidențiat la un singur pacient, tripla terapie fiind sistată. Acest pacient a fost exclus din studiu peste 18 luni de tratament, iar către acel timp a fost obținut efect benefic cu 20% după criteriile ACR. LF a fost exclusă, iar MT și sulfasalazineul au fost continuate. Peste 3 luni la pacientul dat s-au menținut efectele benefice, după criteriile ACR20.

La o pacientă cu îmbunătățire a stării după criteriile ACR50, LF a fost abandonată, din cauza prezenței anemiei (Hb 80g/l) și a continuat administrarea celorlalte două preparate. Nivelul Hb pe parcurs s-a ridicat, iar efectul obținut nu s-a modificat în următoarele 12 luni de evidență.

Un pacient a obținut remisiune clinică, după 24 de luni de tratament și a fost necesară sistarea MT și LF, din cauza apariției gastroduodenitei acute (doza MT a fost micșorată de la 15 mg, până la 10 mg pe săptămână). După tratarea gastroduodenitei și tre-

cerea pacientului pe MT, ca monoterapie, la pacient peste 3 luni au apărut artralgiile, după care s-a reinițiat tripla terapie.

Pacientul care a dezvoltat distrofia retiniană după 9 luni de tratament și pozitivarea efectelor în 20%, tripla terapie a fost schimbată cu LF monoterapie. Peste 3 luni de administrare de LF efectul obținut s-a menținut.

Pacienta cu TBC pulmonară, agravată de tripla terapie (a fost evidențiată însănătoșire cu ACR50), după tratarea TBC-lui, s-a recomandat continuarea tratamentului cu sulfasalazină, fiind fără efect.

Un pacient care a finisat tratamentul cu îmbunătățire de ACR20, tripla terapie a fost schimbată pe MT, doza de administrare fiind de 20 mg/săptămână i/m, însă creșterea dozei și schimbarea modului de administrare a preparatului, nu a condus la efectul scontat (fiind examinat peste 3 luni de monoterapie).

La doi pacienți datorită tratamentului efectiv timp de 18 și respectiv 21 de luni, tripla terapie a fost substituită cu tratament în monoterapie LF. Într-un caz a fost obținut efect pozitiv de ACR20, iar la celălalt pacient leflunomida a fost fără efect.

Patru pacienți au fost excluși din studiu peste 9 luni de cercetări, din cauza reacțiilor adverse, iar 5 pacienți au fost excluși din studiu la diferit termen de tratament din cauza încălcărilor de regulament al protocolului de cercetare.

Monoterapie cu Metotrexat

Din 50 de pacienți randomizați la monoterapie cu metotrexat, au finisat tratamentul definitiv din cadrul studiului 25 de pacienți, iar 12 sunt la tratament continuu cu aceeași doză (deținem informație la moment doar despre acești 12 pacienți). În rezultatul actualului studiu (decembrie 2010, timpul mediu de administrare 10 luni, timpul minim – 3 luni, maxim – 4 ani), la 10 din 12 bolnavi, efectul final obținut se menține ferm: un bolnav cu remisiune (timp de 4,5 ani), 4 bolnavi cu ameliorare, un pacient prezintă ameliorare conform criteriilor ACR50 (de la 3 până la 12 luni), iar la 5 bolnavi ACR20 de ameliorare. Efectul obținut către sfârșitul studiului, pe fondalul de monoterapie MT s-a micșorat activitatea bolii la doi pacienți (inițial fiind îmbunătățirea stării cu 50%, iar spre sfârșit cu 20% după criteriile ACR, fiind la evidență timp de 6-12 luni).

La examenul pacienților după finisarea tratamentului cu MT, reacții adverse ulterioare nu au fost înregistrate. Reacții adverse tardive au fost înregistrate la 4 pacienți (creșterea transaminazelor din ser nu mai mult de 2 ori, față de valorile) și 3 cazuri înregistrate de IRVA și un pacient cu bronșită acută.

La doi pacienți s-a relevat insuficiența monoterapiei cu MT (20% de însănătoșire conform criteriilor

ACR), iar tratamentul a fost suplimentat cu wobenzim. În combinarea acestor două preparate s-a evidențiat îmbunătățirea efectului cu 50% după ACR (fiind la evidență timp de 6-12 luni).

Șaptesprezece pacienți nu au finisat monoterapia cu MT inițiată din cauza reacțiilor adverse dezvoltate peste 9 luni de tratament. La doi din ei li s-au schimbat terapia medicamentoasă cu administrarea de sulfasalazină. O pacientă a fost exclusă din studiu din cauza dezvoltării hepatitei medicamentoase (cu 50% de efect pozitiv), iar pe fon de tratament cu sulfasalazină a fost prezent 20% de efect pozitiv conform ACR (ultima reevaluare fiind după 18 luni din cadrul acestui studiu). La pacient cu anularea MT după 17 luni de studiu și ACR50 efect pozitiv la acel moment, din cauza herpesului recidivant a fost modificat tratamentul, fiind administrată sulfasalazină, însă efectul pozitiv nu a fost prezent (fiind la supraveghere suplimentar 4 luni).

Un pacient a fost exclus din studiu la stadiile timpurii din cauza RA și anume herpes zoster, a avut efect pozitiv de ACR50, a fost schimbat pe tratament cu LF și wobenzim și efectul obținut de ACR50 s-a menținut pe parcursul următoarelor 12 luni de evidență.

Trei pacienți au fost excluși din studiu timpurii din cauza monoterapiei neefective cu MT timp de 9 luni. Dintre care la doi bolnavi tratamentul cu MT a fost abandonat respectiv peste 15 și 18 luni de tratament cu MT, s-a schimbat cu LF, care de asemenea a fost neefectiv (fiind la evidență 3 și respectiv 4 luni), ulterior cu administrare de tocilizumab 8 mg/kg/corp cu efect pozitiv ACR50. Și încă un pacient fiind exclus din studiu după 21 luni de tratament studiat, i s-a indicat leflunomid (la reevaluarea pacientului peste 3 luni, efect pozitiv nu s-a semnalat).

Cinci pacienți nu au finisat tratamentul studiat și excluși din studiu, din cauza reacțiilor adverse grave (cancer gastric, limfom malign, fractura colului femural, pneumonie, otită purulentă).

Așadar, din 25 pacienți care au continuat administrarea monoterapiei MT la finisarea studiului (de la 3 luni până la 4 ani) efectul dorit atins a fost menținut la 13 bolnavi (52%), iar din 12 pacienți care au administrat monoterapia cu metotrexat (de la 3 luni până la 4 ani) – 7 bolnavi (58,33%). Toleranța ambelor tratamente este bună. Efectul s-a micșorat doar la un pacient, care a continuat tripla terapie și la doi pacienți cu monoterapie MT.

Monoterapie cu Leflunomid

Din 50 de pacienți randomizați la monoterapie cu leflunomid, au finisat tratamentul definitiv din cadrul studiului 21 de pacienți, iar 9 sunt la tratament continuu cu aceeași doză (deținem informație la moment

doar despre acești 9 pacienți). În rezultatul actualului studiu (decembrie 2010, timpul mediu de administrare 14 luni, timpul minim – 3 luni, maxim – 2,8 ani), la 6 din 9 bolnavi, efectul final obținut se menține ferm: un bolnav cu remisiune (timp de 2,7 ani) și 5 bolnavi cu ameliorare, doi pacienți prezintă ameliorare conform criteriilor ACR50 (de la 2 până la 14 luni), iar la 3 bolnavi ACR20 de ameliorare. Efectul obținut către sfârșitul studiului, pe fondalul de monoterapie LF s-a micșorat activitatea bolii la cinci pacienți (inițial fiind îmbunătățirea stării cu 50%, iar spre sfârșit cu 20% după criteriile ACR, fiind la evidență timp de 6-12 luni).

La examenul pacienților după finisarea tratamentului cu LF, au fost înregistrate reacții adverse ulterioare manifestate prin hepatită toxică medicamentoasă și anemie rebelă la tratament. Reacții adverse tardive au fost înregistrate la 4 pacienți (creșterea transaminazelor din ser cu mai mult de 2 ori) și 5 cazuri înregistrate de IRVA și trei pacienți cu bronșită acută și unul cu pneumonii recidivante.

La doi pacienți s-a relevat insuficiența monoterapiei cu LF (20% de însănătoșire conform criteriilor ACR), iar tratamentul a fost suplimentat cu wobenzim. În combinarea acestor două preparate s-a evidențiat îmbunătățirea efectului cu 50% după ACR (fiind la evidență timp de 6-12 luni).

Douăzeci și trei de pacienți nu au finisat monoterapia cu LF inițiată din cauza reacțiilor adverse dezvoltate peste 9 luni de tratament. La doi din ei li s-a schimbat terapia medicamentoasă cu administrarea de sulfasalazină și wobenzim, la cinci s-a început tratamentul cu tocilizumab 8 mg/kg/corp. O pacientă a fost exclusă din studiu din cauza dezvoltării hepatitei medicamentoase (cu ACR50 efect pozitiv), iar pe fondalul de tratament cu sulfasalazină și sulfasalazine a fost prezent efect pozitiv conform ACR20 (ultima reevaluare fiind după 18 luni din cadrul acestui studiu). La trei pacienți cu anularea LF după 17 luni de studiu și ACR50 efect pozitiv la acel moment, din cauza herpesului recidivant a fost modificat tratamentul, fiind administrată sulfasalazină și wobenzim cu prezența îmbunătățirii conform ACR20, fiind la supraveghere suplimentar 8 luni.

Trei pacienți au fost excluși din studiu la stadiile timpurii din cauza RA și anume herpes zoster, a avut efect pozitiv de ACR50, a fost schimbat pe tratament cu sulfasalazină, AINS și wobenzim și efectul obținut de ACR20 s-a menținut pe parcursul următoarelor 12 luni de evidență.

Doi pacienți au fost excluși din studiu timpuriu din cauza monoterapiei neefective cu LF timp de 9 luni. Dintre care la un bolnav tratamentul cu MT a fost abandonat peste 15 luni de tratament și s-a

schimbat cu administrare de tocilizumab 8 mg/kg/corp cu efect pozitiv ACR50. Și încă un pacient fiind exclus din studiu după 18 luni de tratament studiat, i s-a indicat asocierea de MT și tocilizumab 8 mg/kg/corp cu efect pozitiv ACR50 (la reevaluarea pacientului peste 3 luni).

Șapte pacienți nu au finisat tratamentul studiat și excluși din studiu, din cauza reacțiilor adverse grave (cancer pulmonar, limfom malign, fractura colului femural, fractură prin tasare a vertebrelor, pneumonie, otită purulentă, agranulocitoză).

Așadar, din 21 pacienți care au continuat administrarea monoterapiei LF la finisarea studiului (de la 3 luni până la 2,8 ani) efectul dorit atins a fost menținut la 17 bolnavi (71,42%), iar din 14 pacienți care au administrat monoterapia cu metotrexat (de la 3 luni până la 2,8 ani) – 9 bolnavi (64,28%).

Astfel, toleranța tuturor trei tratamente este bună. Efectul s-a micșorat doar la un pacient, care a continuat tripla terapie și la patru pacienți cu monoterapie MT și LF. Deci, se poate confirma ca aceste metode de tratament sunt efective, însă cu o semnificativă eficacitate în cadrul triplei terapii cu MT+LF+sulfasalazine, care prezintă rată semnificativă de îmbunătățire ACR50 versus monoterapia MT și LF.

Discuții. În timpul perioadei de studiu, la pacienții din ambele grupuri de tratament s-a îmbunătățit statutul funcțional. În grupul cu tripla terapie, indicele mediu HAQ a scăzut de la 1,5 până la 0,5, și în grupul cu monoterapie MT și LF – de la 2,0 și 2,5 până la 0,75 puncte ($p=0,008$). Numărul pacienților cu tulburarea stării funcționale minimă (HAQ 0-1,0), medie (HAQ 1,1-2,0) și exprimată (HAQ 2,1-3,0) la sfârșitul studiului în ambele grupuri a fost similară. Astfel, diferențele adevărate intergrupale în îmbunătățirea stării funcționale nu au fost observate.

Utilizarea tuturor tipurilor de terapie au redus doza medie zilnică luarea simultană a corticosteroizilor de la 5,0 până la 2,5 mg (în ambele grupuri) și s-a anulat AINS la 76% pacienți tratați cu tripla terapie, și la aproximativ 50% tratați cu monoterapie MT și LF (cu diferență semnificativă, $p=0,027$). Astfel, au fost observate diferențele intergrupale în reducerea sindromului inflamator de către terapia triplă de fond.

Astfel, la compararea eficacității a trei tipuri de terapii de bază am constatat că tripla terapie, comparativ cu MT și LF monoterapie are două avantaje semnificative - stabilitate semnificativă ($ACR>50$) a efectului clinic și reducerea ratei reacțiilor adverse prin acțiunea, posibil, a sulfasalazineului. Ar trebui de remarcat faptul că aceste avantaje sunt menținute și la monitorizarea ulterioară a pacienților în afara studiului (maxim follow-up a fost de 4 ani). Noi credem că aceste proprietăți a terapiei de bază sunt im-

portante din punct de vedere clinic și valoroase pentru pacienții cu AR. În special, se poate reduce necesitățile pacienților într-o terapie cu GCS și AINS, cât și injecții intra-articulare de corticosteroizi.

Concluzie

Administrarea triplei terapii de bază s-a însoțit statistic și clinic de o evidentă dinamică pozitivă a tuturor simptomelor AR (durere, redoare matinală, numărului articulațiilor dureroase și tumefiate), la fel și activității bolii (scorul DAS28), nivelului factorului reumatoid în ser și starea funcțională a bolnavilor (scorul HAQ). La mai mult de jumătate din bolnavi s-a reușit substanțial de a micșora doza de glucocorticosteroizi și/sau preparatelor AINS, sau au fost anulate aceste preparate.

La compararea triplei terapii de bază și monoterapiei cu metotrexat și leflunomid, s-au determinat diferențe marcate în frecvența ameliorării importante (ACR>50), acest efect s-a urmărit corespunzător la 48,71% din bolnavi ($p=0,0017$). Suportarea triplei terapii de baza a fost în totalitate mult mai îmbucurătoare și semnificativ s-a deosebit de suportarea monoterapiei cu metotrexat sau leflunomidă. Frecvența reacțiilor adverse care au necesitat întreruperea tratamentului a fost neînsemnat la bolnavii ce au primit tripla terapie (8% pacienți), cu o rată semnificativ mai mare în grupul cu monoterapie MT (14%) și LF (16%) ($p=0,031$).

Bibliografie

1. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Clinical Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Clinical Guidelines. *Arthritis Rheum.* May 2015;39(5), p.713-722.
2. Balsa A, Del Amo J, Blanco F, et al. Prediction of functional impairment and remission in rheumatoid arthritis patients by biochemical variables and genetic polymorphisms. *Rheumatology (Oxford).* Mar 2014;49(3), p.458-466.
3. Breedveld FC, Dayer JM. Leflunomide: mode of action in the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* Nov 2013;59(11), p841-849.
4. Dominick KL, Ahern FM, Gold CH, Heller DA. Health-related quality of life among older adults with arthritis. *Health Qual Life Outcomes* 2012;2(1), p.5.
5. Helmick CG, Felson DT, Lawrence RC, Gabriel S, Hirsch R, Kwoh CK, Liang MH, Maradit Kremers H, Mayes MD, Merkel PA, Pillemer SR, Reveille JD, and Stone JH for the National Arthritis Data Workgroup. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States: Part I. *Arthritis Rheum* 2013;58(1), p.15-25.
6. Olsen NJ, Stein CM. New drugs for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* May 20 2014;350(21), p.2167-2179.
7. Smolen JS, Kalden JR, Scott DL, et al. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomised, multicentre trial. *European Leflunomide Study Group. Lancet.* Jan 23 2015;353(9149), p.259-266.

INCIDENȚA REALĂ ȘI MANIFESTĂRILE CLINICE PRIN AFECTĂRI ALE APARATULUI LOCOMOTOR ÎN HIPOTIROIDIA PRIMARĂ

Liliana Groppa – dr. hab. șt. med., prof. univ.,

Iuliana Radu – doctorand,

Disciplina de reumatologie și nefrologie, Departamentul Medicină Internă,

IP USMF „Nicolae Testemițanu”

tel. +373 22-205-530, e-mail: lgroppa@gmail.com

Rezumat

În articol sunt prezentate rezultatele studiului privitor la manifestările clinice, incidența reală a afectărilor aparatului locomotor la pacienții cu hipotiroidie primară. S-a constatat, că incidența afectărilor aparatului locomotor la pacienții cu hipotiroidie primară constituie 88,89% din numărul total de pacienți. Manifestările clinice sunt variate, predomină osteoartrita constatată la 85,23% din pacienți, artrita inflamatorie - la 43,18%, capsulita adezivă - 42,05%, fenomenul Raynaud secundar - 50,0%, sindromul de tunel carpian - 39,77%, osteopenia - 23,86%, tenosinovita stenoizantă a degetelor - 31,82% și într-un procentaj mai mic sindromul de tunel tarsian - 9,09% și osteoporoză - 6,82%. S-a constatat, că din totalul de alterări depistate numai 10,23% sau dovedit a fi singulare, iar 89,77% - în asocieri. A fost determinat specificul manifestărilor clinice în funcție de tipul alterărilor reumatice.

Cuvinte-cheie: hipotiroidie primară, aparatul locomotor, manifestări clinice

Summary. Real incidence and clinical manifestations of primary hypothyroidism associated with musculoskeletal disorders

The article presents the study results regarding the clinical manifestations, the actual incidence of musculoskeletal impairments in patients with primary hypothyroidism. It was found that the incidence of musculoskeletal impairments in patients with primary hypothyroidism constitutes 88,89% of the total number of patients. Clinical manifestations are diverse, prevailing osteoarthritis found in 85,23% of patients, inflammatory arthritis - 43,18%, adhesive capsulitis - 42,05%, secondary Raynaud's phenomenon - 50,0%, carpal tunnel syndrome - 39,77 %, osteopenia - 23,86%, stenosing tenosynovitis - 31,82% and in a smaller percentage tarsal tunnel syndrome - 9,09% and osteoporosis - 6,82%. It was found out that of alterations detected only 10,23% proved to be single cases, and 89,77% - detected ones. It was determined according to the specific type of clinical manifestations of rheumatic alterations.

Key words: primary hypothyroidism, musculoskeletal, clinical manifestations

Резюме. Реальная заболеваемость и клинические проявления нарушений опорно-двигательного аппарата при первичном гипотиреозе

В статье представлены результаты исследования, касающиеся фактической частоты и клинических проявлений, нарушений опорно-двигательного аппарата у пациентов с первичным гипотиреозом. Установлено, что частота нарушений опорно-двигательного аппарата у пациентов с первичным гипотиреозом составляет 88,89% от общего числа пациентов. Клинические проявления разнообразны, преобладает остеоартрит - у 85,23% пациентов, воспалительный артрит - 43,18%, адгезивный капсулит - 42,05%, вторичный феномен Рейно - 50,0%, карпальный туннельный синдром - 39,77%, остеопения - 23,86%, "trigger finger" - 31,82%, в меньшем проценте тарзальный туннельный синдром - 9,09% и остеопороз - 6,82%. Обнаруженные нарушения только в 10,23% случаев оказались одиночными, а 89,77% - в комбинации. Определяется соответствие клинических проявлений в зависимости от конкретного типа ревматических изменений.

Ключевые слова: первичный гипотиреоз, опорно-двигательный аппарат, клинические проявления

Introducere. Conform datelor E. Smith și coaut. (2010), alterările musculoscheletale sunt clasificate ca povară de invaliditate pe locul al șaselea [1].

Mai mulți cercetători menționează afectarea frecvență a aparatului locomotor în hipotiroidie. Conform M. Pillai și coaut. (2009), 76,1% din pacienții cu hipotiroidie primară au semnalat simptome de afectare a aparatului locomotor, iar 45,5% au prezentat diferite anomalii fizice [2]. Rezultatele studiilor publicate în literatura de specialitate [3-20] variază mult privitor la diversitatea și incidența afectării aparatului locomotor la pacienții cu hipotiroidie, axându-se, ca regulă, pe unele din afectările aparatului locomotor. Prin urmare, scopul prezentului studiu a fost de a clarifica asocierea dintre afectarea aparatului locomotor în hipotiroidie cu includerea detaliată a manifestărilor clinice la acest subiect, cu atât mai mult că asemenea studii cu privire la implicarea aparatului locomotor la pacienții cu hipotiroidie primară în populația Republicii Moldova, până în prezent n-au fost realizate.

Material și metode. Studiul realizat a cuprins două loturi - primul 99 pacienți cu hipotiroidie primară spitalizați în secția endocrinologie IMSP SCR (lotul de bază); al doilea lotul martor, format din 60 persoane sănătoase din mediul extraspitalicesc, cu vârste comparabile cu lotul de bază, dar care pentru prima dată au fost examinate în cadrul afectării aparatului locomotor și nu au prezentat acuze subiective sau obiective în legătură cu patologia tiroidiană și nu se aflau la evidența medicului reumatolog sau endocrinolog. Din studiu au fost excluși pacienții cu maladii reumatice în antecedente sau hipotiroidiei secundare (diferite leziuni

la nivelul hipofizei ori ale hipotalamusului - traume, tumori, neuroinfecții, hemoragii masive), vârsta < 18 și > 60 de ani, prezența maladiilor severe asociate: cardiacă, hepatică, renală, pulmonară, gravidele, refuzul pacientului de a participa în cercetare cu metode: chestionare, clinică, statistică.

Rezultate. În rezultatul studiului prospectiv, cu aplicarea criteriilor ACR și EULAR de diagnosticare a prezenței afectărilor aparatului locomotor prin utilizarea metodelor performante clinice și paraclinice, s-a constatat prezența asocierii patologiei reumatice la 88 din 99 pacienți cu hipotiroidie primară ce constituie 88,89%, în comparație cu pacienții examinați retrospectiv în baza fișelor de observație la care patologia aparatului locomotor a fost diagnosticată în 21,98%. Așadar, incidența reală a afectărilor aparatului locomotor la pacienții cu hipotiroidie primară este mult mai înaltă, aproximativ de 4 ori, în comparație cu cea înregistrată oficial, diferența fiind statistic semnificativă ($t = 7,62$; $p < 0,001$) (fig. 1).

Analiza comparativă a incidenței alterărilor reumatice confirmate la pacienții cu hipotiroidie primară (lotul de bază) și la persoanele din populația generală (lotul martor) a constatat o incidență mult mai mică în populația generală 25,0% în comparație cu lotul de bază 88,89%, diferență fiind de 63,89%, statistic semnificativă ($t = 5,30$; $p < 0,001$). Așadar, riscul relativ (RR) de a dezvolta alterări reumatice la pacienții expuși hipotiroidiei primare este de 3,56 ori mai mare față de populația generală, pe când riscul atribuit (RA) hipotiroidiei primare în dezvoltarea afectărilor aparatului locomotor constituie 63,89% (fig. 2).

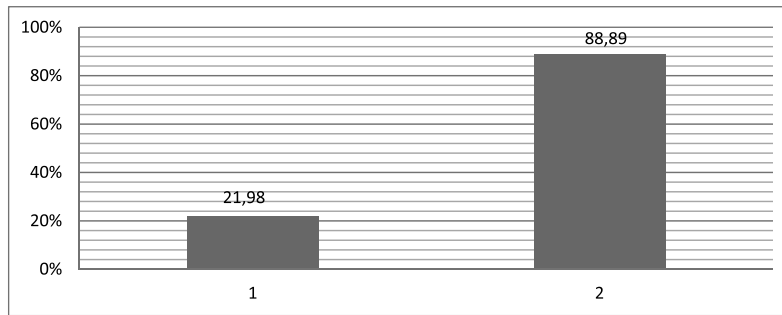


Fig. 1. Incidența prin afectări ale aparatului locomotor în loturile de studii: retrospectiv (1) și prospectiv (2)

Analiza morbidității prin hipotiroidia primară conform distribuției în funcție de gen, a constatat o diferență semnificativă, evidențiind o prevalare netă a ponderii sexului feminin - 82,98%, diferența fiind statistic semnificativă în comparație cu cel masculin - 17,02% ($t = 13,41$; $p < 0,001$). Această legitate a fost constatată atât pentru lotul retrospectiv - 91,06% femei în raport cu 8,94% bărbați ($t = 8,72$; $p < 0,001$), cât și în lotul de studiu prospectiv, respectiv - 91,92% femei în raport cu - 8,08% bărbați ($t = 7,84$; $p < 0,001$), ceea ce confirmă o dată în plus datele din literatura de specialitate, că hipotiroidia se întâlnește mai frecvent la persoanele de gen feminin [21-25].

În rezultatul analizei distribuției pacienților cu hipotiroidie primară, conform categoriilor de vârstă (tab. 1), s-a constatat o pondere mai mare a pacienților cu vârste cuprinse între 41 - 50 (33,33%) și 51 - 60 (43,43%) ani și invers o pondere mult mai scăzută a pacienților cu vârstă tânără până la 20 ani - 1,01%, 21 - 30 ani - 9,10% și 31 - 40 ani - 13,13% în totalul de pacienți. Așadar incidența prin hipotiroidie primară sporește odată cu înaintarea în vârstă, ceea ce coincide cu datele din literatura de specialitate [23-24].

Tabelul 1

Distribuția pacienților cu hipotiroidie primară după vârstă

Indice	Vârsta pacienților					Total
	≤20	21-30	31-40	41-50	51-60	
Abs.	1	9	13	33	43	99
%	1,01	9,10	13,13	33,33	43,43	100

În rezultatul studierii acuzelor pacienților cu hipotiroidie primară care ar însemna un signal al dereglărilor din partea aparatului locomotor s-a constatat că sunt variate și includ 15 tipuri de manifestări. În studiul nostru, din totalul de pacienți investigați - 88 la număr (lotul de bază), 100% din pacienți au prezentat acuze la poliartralgii, 60,23% - la lipsa de îndemănare recentă a mișcărilor fine ale mâinii, 39,77% - la miopatia francă, 14,77% - la pseudohipertrofie musculară, 61,36% - la dureri și parestezii ale degetelor mâinii, 15,91% - la dureri și parestezii în talpa piciorului, 79,55% - la crampe musculare, 15,91% - la mobilitate articulară limitată, 31,82% - la blocarea temporară a degetului, 95,45% - la dureri de spate, 92,05% - la redoare matinală, 84,10% - la crepitații 50,00% - la cianoza digitală, 89,77% - la tumefiere articulară, 39,77% - la entezopatii. Totodată, sa constatat faptul că la pacienții cu poliartralgii, ce constituie 57,96% acuzele sunt permanente.

Mai frecvent bolnavii cu hipotiroidie asociată a afectarea aparatului locomotor prezintă acuze la poliartralgii în articulația genunchiului (80,68%), urmată de articulația talocrurală (56,82%), IFP ale mâinii și radio - carpiană (câte 47,73%), umărului (43,18%), mici ale mâinii (40,91%), cotului (38,64%), sacroiliacă (34,10%) și mici ale picioarelor (26,14%). Mult mai rar, la asemenea pacienți au fost observate acuze la artralgii în regiunea polixelui, halucelui, coxofemurală și IFD ale mâinii. La majoritatea pacienților cu hipotiroidie, afectările aparatului locomotor prin artralgie sau dovedit a fi bilaterale (77,86%) și numai în 22,13% - unilaterale.

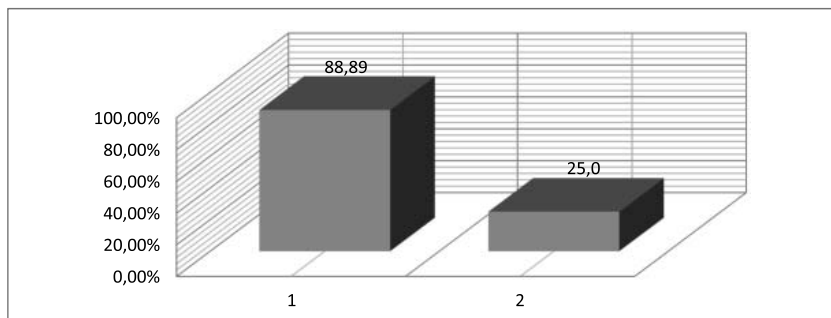


Fig. 2. Ponderea pacienților cu afectări ale aparatului locomotor în rândul pacienților cu hipotiroidie primară (1) și populația generală (2) lotul martor

Tabelul 2

Tipurile de afectări ale aparatului locomotor cu patologii reumatice confirmată în loturile de studiu

Diagnosticul	Lotul de studiu retrospectiv (n = 27)		Lotul de bază (n = 88)		Lotul martor (n = 15)	
	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%
Osteoartrită	18	66,67	75	85,23	9	60,00
Artrită inflamatorie	11	40,74	38	43,18	6	40,00
Osteoporoză	7	25,93	6	6,82	2	13,33
Osteopenie	0	0,00	21	23,86	2	13,33
Fenomenul Raynaud secundar	0	0,00	44	50,00	0	0,00
Capsulită adezivă	0	0,00	37	42,05	1	6,67
Boala Dupuytren	0	0,00	8	9,10	1	6,67
Sindrom de tunel carpian	1	3,70	35	39,77	4	26,67
Sindrom de tunel tarsian	0	0,00	8	9,09	0	0,00
Tenosinovita stenozantă a degetelor	0	0,00	28	31,82	3	20,00

În rezultatul studierii tipurilor, de afectări ale aparatului locomotor la pacienții cu hipotiroidie primară s-a constatat că patologiile reumatice diagnosticate sunt variate și includ: osteoartrita - 85,23%, artrita inflamatorie - 43,18%, osteoporoza - 6,82%, osteopenia - 23,86%, fenomenul Raynaud secundar - 50,00%, capsulita adezivă - 42,05%, boala Dupuytren - 9,10%, sindrom de tunel carpian - 39,77%, sindrom de tunel tarsian - 9,09%, tenosinovita stenozantă a degetelor - 31,82%. În comparație cu lotul martor retrospectiv au fost diagnosticate numai 4 tipuri de afectări reumatice la pacienții cu hipotiroidie primară: osteoartrita (66,67%), artrita inflamatorie (40,74%), osteoporoza (25,93%) și într-un singur caz sindromul de tunel carpian ce constituie 3,70%. Și în lotul martor - populația generală varietatea afectărilor reumatice s-a dovedit a fi mai mică în comparație cu lotul de bază și constituie: osteoartrita (60,00%), artrita inflamatorie (40,00%), sindromul de tunel carpian (26,67%), tenosinovita stenozantă a degetelor (20,00%), osteoporoza și osteopenia - câte 13,33%, capsulita adezivă și boala Dupuytren - câte 6,67% (tab. 2).

Reeșind din lotul de bază din numărul total de pacienți diagnosticați cu artită inflamatorie la 4 ce constituie 10,53% a fost confirmat diagnosticul de artrită psoriazică, la 3 (7,89%) - artrită reumatoidă, iar la 7 (18,42%) - hiperuricemie asimptomatică. La un singur pacient s-a constatat diagnosticul de necroză aseptică de cap femural. Alte tulburări autoimune asociate au fost: alopecia areată 1,14%, vitiligo 6,82% și stomatita aftoasă recurentă 22,73%.

În rezultatul studiului s-a constatat că la pacienții cu hipotiroidie primară (lotul de bază), alterările aparatului locomotor se întâlnesc în cea mai mare parte (89,77%) în diverse asocieri cele singulare constituie numai 10,23%, pe când în populația generală afectările aparatului locomotor sunt preponderent singulare (46,67%).

Concluzie. Hipotiroidia primară este o boală complexă, evedențind o prevalență netă a ponderii sexului feminin (91,92%). Incidența reală a afectărilor aparatului locomotor la pacienții cu hipotiroidie primară (88,89%) este mult mai înaltă în comparație cu cea înregistrată oficial (21,98%), diferența fiind statistic semnificativă ($t = 7,62$; $p < 0,001$). Caracterul polimorf în afectările aparatului locomotor cât și frecvența acuzelor atât la debut cât și pe parcursul evoluției hipotiroidiei - impune minuțiozitate în efectuarea și confirmarea diagnosticului corect prin alterări reumatice la acești pacienți. Afectările aparatului locomotor la pacienții cu hipotiroidie primară predomină în asocieri (89,77%), ceea ce demonstrează riscul înalt de dezvoltare a acestei patologii secundare și necesitatea constatării lor pentru un tratament eficient.

Bibliografie

1. Smith E., Hoy D., Cross M. *The global burden of other musculoskeletal disorders: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study* Ann Rheum Dis 2014; 73: 1462-1469.
2. Pillai M., Kumaravel V., Nisha B. et al. *Prevalence of musculoskeletal manifestations in thyroid disease*. 2009; vol. 6, Issue 1: 12-16
3. Darshan S., Vijay P., Vishnu P. *Clinical spectrum of hypothyroidism: a cross sectional study in Puducherry, South India*. Int J Res Med Sci. 2016;4(3): 931-935
4. Ramsey I. *Thyroid disease and muscle dysfunction*. London. Whitefrairs Press. 1974; 126-171.
5. Atroshi I, Gummesson C, Johnsson R, Ornstein E, Ranstam J, Rosén I *Prevalence of carpal tunnel syndrome in a general population*. JAMA 1999; 282(2): 153-158.
6. Cakir M, Samanci N, Balci N, Balci MK *Musculoskeletal manifestations in patients with thyroid disease*. Clin Endocrinol (Oxf) 2003; 59(2): 162-167.
7. Ionescu R, Abobului M, Bălănescu A et al. *Esența în reumatologie*. București: Editura Medicala Amaltea, 2006; 566-567, 623.

8. Duyff RF, Van den Bosch J, Laman DM, van Loon BJ, Linssen WH *Neuromuscular findings in thyroid dysfunction: a prospective clinical and electrodiagnostic study*. J Neurol Neurosurg Psychiatr 2000; 68(6): 750-755.
9. Eslamian F, Bahrami A, Aghamohammadzadeh N, Niafar M, Salekzamani Y, Behkamrad K *Electrophysiological changes in patients with untreated primary hypothyroidism*. J Clin Neurophysiol 2011; 28(3): 323-328.
10. Кудрявцева ИВ, Долгалева АА Ревматические маски эндокринной патологии. <http://www.rusmedserv.com/rheumatology/endocr.htm>.
11. Rezuș E, *Reumatologie*. Editura "Gr. T. Popa", U.M.F. Iași, 2014; 240, 259, 260, 263-264, 269.
12. Bazzichi L, Rossi A, Giuliano T et al. *Association between thyroid autoimmunity and fibromyalgic disease severity*. Clin Rheumatol 2007; 26(12): 2115-2120.
13. Pamuk ON, Cakir N *The frequency of thyroid antibodies in fibromyalgia patients and their relationship with symptoms*. Clin Rheumatol 2007; 26(1): 55-59.
14. Bazzichi L, Rossi A, Zirafa C et al. *Thyroid autoimmunity may represent a predisposition for the development of fibromyalgia*. Rheumatol Int 2010; 32(2): 335-341.
15. Alakes KK, Rammohan R, Dalia CK *Rheumatic manifestations in primary hypothyroidism*. Ind J Rheumatol 2013; 8(1): 8-13.
16. Anwar S, Gibofsky A *Musculoskeletal Manifestations of Thyroid Disease*. Rheum Dis Clinic 2010; 36(4): 637-646.
17. Hartl E, Finsterer J, Grossegger C, Kroiss A, Stöllberger C *Relationship between thyroid function and skeletal muscle involvement in subclinical and overt hypothyroidism*. Endocrinol 2001; 11(3): 217-221.
18. Soy M., Guldiken S., Arikan E. et al. *Frequency of rheumatic diseases in patients with autoimmune thyroid disease*. Rheumatol Int 2007; 27(6): 575-577.
19. Paul R., Raychaudhuri P., Sinha P. et al. *Prevalence of systemic lupus erythematosus among patients of hypothyroidism in a tertiary care center*. Indian J Endocrinol Metab. 2012; 16(4): 569-574.
20. Popescu E., Ionescu R. *Compendiu de reumatologie*. Editura Tehnică, București, 1995; 262-263
21. Anestiadi Z., Zota L., Vudu L. et al. *Hipotiroidia*. Protocol clinic Național, Chișinău 2010; 4, 19, 26.
22. Муравьева Г. В., Девликамова Ф. И. Нервно-мышечные осложнения при заболеваниях щитовидной железы, ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА 2013; 01(13). <http://mfvt.ru/nervno-myshechnye-oslozhneniya-pri-zabolevaniyah-shhitovidnoj-zhelezy/>.
23. Hollowell J. G., Staehling N. W., Flanders W. D. et al. *Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)*. J Clin Endocrinol Metab., 2002; 87(2): 489-499.
24. Canaris G.J., Manowitz N.R., Mayor G. et al. *The Colorado thyroid disease prevalence study*. Archives of internal medicine. 2000; vol. 4, no. 160: 526-534.
25. Bose A., Sharma N., Hemvani N. et al. *A Hospital Based Prevalence Study on Thyroid Disorders in Malwa region of Central India*. Int.J.Curr.Microbiol.App. Sci. 2015; 4(6): 604-611.

OBEZITATEA ȘI OBICEIURILE ALIMENTARE LA FEMEILE DIN SUDUL REPUBLICII MOLDOVA

Stela Vudu – cercet. șt.,

Carolina Piterschi – cercet. șt. stagiar,

Lorina Vudu – conf. univ., dr. șt. med.,

Zinaida Anestiadi – prof. univ., dr. hab. șt. med.,

Laboratorul de endocrinologie USMF „Nicolae Testemițanu”

069308308, stella.vudu@gmail.com

Rezumat

Obezitatea a atins proporții epidemice la nivel mondial, fiind cea mai frecventă boală metabolică cu importante consecințe asupra sănătății. Sedentarismul, consumul exagerat de alimente cu valoare energetică mare și de băuturi carbogazoase sunt considerați factori de risc ai obezității. Scopul studiului a fost să evaluăm prevalența obezității și a obiceiurilor alimentare la femeile din regiunea de sud a Moldovei. 237 de femei din raioanele Comrat, Cantemir, Cimișlia, Basarabeasca au fost interogate în baza unui chestionar care conținea întrebări despre obiceiurile alimentare. Prevalența supraponderii și obezității a fost de 17.52% și 63.53% respectiv. Alimentația după orele 19.00, omiterea micului dejun și consumul redus de fructe și legume au fost cele mai frecvent întâlnite obiceiuri alimentare nesănătoase ale participanților. Studiul a demonstrat că în sudul Moldovei se atestă creșterea prevalenței obezității la femei, iar obiceiurile dietetice sunt, probabil, una din cauzele acestui fenomen.

Cuvinte-cheie: obezitate, obiceiuri alimentare nesănătoase

Summary. Obesity and related eating habits in women from south region of Moldova

Obesity has reached epidemic proportions worldwide, being the most common metabolic disease with significant health consequences. Sedentarism, excessive consumption of energy-rich foods and carbonated beverages are considered as risk factors for obesity. The aim of the study was to evaluate the prevalence of obesity and unhealthy eating habits in women in the southern region of Moldova. 237 women from the districts of Comrat, Cantemir, Cimişlia, Basarabeasca completed a questionnaire containing questions about food habits. The prevalence of overweight and obesity was 17.52% and 63.53% respectively. Evening meal eaten after 19.00, skipping breakfast and low intake of fruits and vegetables were the most common unhealthy eating habits of the participants. Our study has shown that in the south region of Moldova there is an increase in the prevalence of obesity in women, and dietary habits are probably one of the causes of this phenomenon.

Key words: obesity, unhealthy eating habits

Резюме. Ожирение и пищевые привычки у женщин на юге Молдовы

Ожирение достигло масштабов эпидемии во всем мире, и является наиболее распространенным метаболическим заболеванием с серьезными последствиями для здоровья. Сидячий образ жизни, чрезмерное употребление продуктов с высоким энергетическим потенциалом, газированных напитков считаются факторами риска развития ожирения. Цель исследования состояла в том, чтобы оценить распространенность ожирения и привычки питания у женщин из южного региона Молдовы. 237 женщин, выбранных из районов Комрат, Кантемир, Чимишлия, Басарабеска заполняли анкету, в которую были включены вопросы о питании. Исследование выявило высокую распространенность избыточной массы тела и ожирения среди женщин на юге Молдовы, которые составили 17,52% и 63,53% соответственно. Было выявлено, что прием пищи после 19.00, пропуск завтрака и низкое потребление фруктов и овощей являются наиболее часто встречающимися пищевыми привычками участников.

Ключевые слова: ожирение, вредные привычки питания

Introducere

Obezitatea este o problemă de sănătate publică globală [1]. Conform raportului OMS, 39% adulți sunt supraponderali, iar 13% sunt obezi [2]. Obezitatea este în corelație cu numeroase maladii precum diabetul zaharat tip 2, hipertensiunea arterială, dislipidemia, osteoartrita, unele tipuri de cancer etc. [3,4,5]. Incidența sa este în permanentă creștere atât în țările dezvoltate [6,7], cât și în cele în curs de dezvoltare [8,9,10]. Datele incluse în Strategia Națională de Sănătate Publică pentru anii 2014-2020, arată că fiecare al doilea moldovean este supraponderal [11]. Conform datelor MS RM pentru anul 2015, în Moldova sunt 58.126 obezi. Factorii de risc pentru obezitate sunt considerați sedentarismul, consumul exagerat de alimente cu valoare energetică mare și redus a celor bogate în micronutrienți, marketingul produselor alimentare înalt calorice, fast-food-ul, consumul băuturilor carbogazoase. Urbanizarea și globalizarea marketingului produselor alimentare sunt cele mai importante cauze ale creșterii obezității în țările aflate în curs de dezvoltare [12]. Populația rurală din Moldova suferă mai puțin din cauza globalizării, unde populația continuă să aibă o muncă fizică intensă și sedentarismul nu a înlocuit activitatea fizică. În același timp, alimentele cu valoare energetică mare devin din ce în ce mai accesibile populației, datorită costului scăzut și disponibilității ridicate în magazine, având un impact asupra alimentației.

Identificarea paternelor dietetice devine astfel importantă, iar intervenirea la acest nivel poate fi o verigă în promovarea alimentației sănătoase.

Scopul studiului a fost să evaluăm prevalența obezității și a obiceiurilor alimentare la femeile din regiunea de sud a Moldovei.

Material și metode

Un grup de 237 femei selectate din regiunile de sud ale RM (raionul Comrat, Cantemir, Cimişlia, Basarabeasca) cu vârsta medie de $50,7 \pm 10,3$ ani a fost evaluat în perioada anilor 2016-2017. Subiecții au fost divizați în 5 grupuri după IMC (calculat în baza recomandărilor OMS), prezentate în *fig. 1*. Examinarea de bază a inclus înălțimea (centimetri), greutatea (kilograme), care au fost utilizate pentru calcularea IMC și circumferința abdominală. Participanții au completat un chestionar care a inclus 12 întrebări despre dietă (alimente și băuturi): frecvența consumului diferitor alimente și băuturi în diferite perioade ale zilei și nopții. Chestionarul a fost aprobat la comitetul național de etică.

Repartizarea grupurilor după IMC

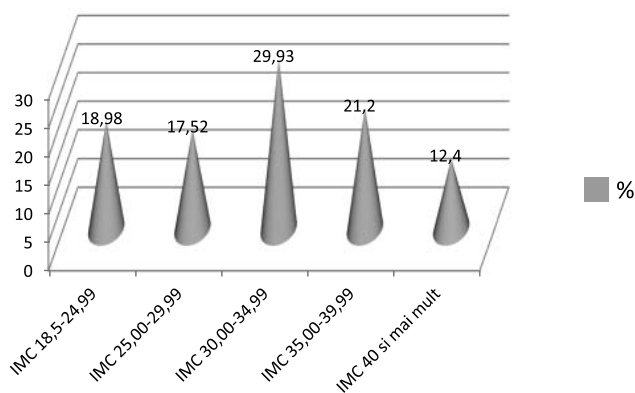


Fig. 1. Repartizarea grupurilor după IMC

Rezultate

În studiu au fost incluse 237 femei din regiunea de sud a Moldovei, cu vârsta medie de $50,7 \pm 10,3$ ani. Prevalența obezității în acest lot de studiu a fost de 63,53%, iar a supraponderiei – 17,52%. Obezitatea (IMC gradul I, II, III) a fost asociată cu cea mai consistentă masă la cină (51,2%, 55,2%, 41,2% respectiv), în comparație cu persoanele fără exces ponderal (11,5%), iar cina consumată după orele 19.00 a fost raportată de 82,3% dintre femeile cu obezitate de gradul III și 75,9% cu obezitate gradul II, comparativ cu 30,7% femei normoponderale. Omiterea micului dejun a fost, de asemenea, mai frecventă în rândul persoanelor supraponderale (33,3%) și obeze (43,9% - IMC I, 48,3% - IMC II, 52,9% - IMC III). Consumul de gustări nu s-a deosebit semnificativ printre participanții diferitor grupe de IMC. Obezitatea a fost asociată cu un consum redus de fructe și legume, doar 36,6% din persoanele cu obezitate gradul I, 68,9% din persoanele cu obezitate gradul II și 58,8% din cei cu obezitate gradul III declară că folosesc zilnic în alimentație fructe și legume. Femeile cu obezitate au relatat un consum zilnic de carne de 9,8, 17,2 și 11,8% (obezitate de gradul I, II, III respectiv). 52,9% participante au relatat că au 2-3 mese în zi, comparativ cu 88,5% normoponderali. Ele au declarat, de asemenea, că mănâncă mai des atunci când sunt obosite sau stresate (58,5% pentru IMC I, 37,9% pentru IMC II, 47,1% pentru IMC III), în comparație cu cele cu greutate normală (23%). Doar 3,84% dintre participantele normoponderale au declarat că au gustări nocturne, comparativ cu 17,6% dintre participantele cu IMC III. În lotul cercetat nu a fost găsită nici o asociere între consumul de băuturi carbogazoase și obezitate.

Discuții

Scopul studiului a fost de a evalua prevalența obezității și a obiceiurilor alimentare la femeile din regiunea de sud a Moldovei. Studiul a arătat că 17,52% din participante erau supraponderale și 63,53% erau obeze. Estimările OMS din anul 2008 [13] arată că 50% din populația adultă a Republicii Moldova era supraponderală și 21,2% - obeză. Prevalența obezității era mai mare printre femei (60,1%) decât bărbați (38,4%). Procentul de femei și bărbați obezi era de 31,0% și 9,9%, respectiv. Prognozele prevalenței obezității la adulți (2010–2030) prezic că, în 2030, 35% dintre femei vor fi obeze [13].

Rezultate asemănătoare au fost relatate în România, unde mai mult de jumătate de populație suferă de exces al masei corporale [14]. Un studiu recent care a cercetat prevalența obezității și a factorilor de risc asociați în populația generală a României [15] a arătat că 31,3% din participanți erau supraponderali, iar 21,3% - obezi. Într-un alt studiu epidemiologic din

România (PREDATORR), care a evaluat prevalența Diabetului, Prediabetului, Supraponderiei, Obezității, dislipidemieii, hiperuricemiei și bolii cronice renale, prevalența obezității era de 31,4% [16].

Rezultatele studiului cu privire la obiceiurile alimentare au arătat că, în comparație cu participantele normoponderale, femeile obeze omit micul dejun, mănâncă mai mult spre sfârșitul zilei, mănâncă mai frecvent atunci când sunt obosite, stresate și au gustări nocturne. Unii autori, precum Berg et al [17] relatează că omiterea micului dejun este asociată cu obezitatea, ceea ce nu a fost confirmat de un alt studiu efectuat doar pe femei [18]. Obiceiul de a mânca mai mult spre sfârșitul zilei, a fost asociată cu obezitatea la femei [18], la fel ca și alimentarea în timpul nopții [17].

În studiul nostru nu a fost găsită nici o asociere între consumul de băuturi carbogazoase și obezitate: 62% din femeile cu obezitate de gradul II și 52,9% dintre cele cu obezitate de gradul III au relatat că consumă băuturi carbogazoase mai puțin decât o dată în săptămână, comparativ cu 45,8% din persoanele supraponderale și 30,7% normoponderale. Consumul frecvent de fursecuri (3-4 ori/săptămână) a fost declarat de 17,6% dintre femeile cu obezitate de gradul III și doar de 3,85% femei cu masa corporală normală.

Obezitatea a fost asociată cu un consum redus de fructe și legume. Conform estimărilor din 2009, Republica Moldova avea un consum zilnic de 431 grame de fructe și legume per capita, [19]. OMS recomandă consumarea a cel puțin 400 grame în fiecare zi [14], dar studiul nostru a arătat că, atît femeile normoponderale, cît și cele supraponderale și obeze consumă fructe și legume cu mult sub limita recomandărilor actuale. Datele noastre sunt comparabile cu cele ale lui Du et al [20], dar alți autori relatează o asociere inversă între consumul de fructe și obezitate [21]. Femeile cu obezitate au relatat un consum zilnic de carne de 9,8, 17,2 și 11,8% (obezitate de gradul I, II, III respectiv), iar femeile fără exces ponderal nu consumă carne zilnic.

Femeile cu obezitate au declarat un consum redus de alcool. Asocierea între consumul de alcool și IMC nu este în prezent pe deplin clară [22].

În concluzie, datele studiului au arătat că prevalența obezității este importantă printre femeile din sudul Moldovei și au demonstrat diferențe între alimentația femeilor normoponderale și ale celor cu obezitate. Unele din ele ar putea fi modificabile și identificarea lor poate servi la prevenirea obezității în această categorie a populației.

Bibliografie

1. Ng M., Fleming T., Robinson M., Thomson B., Graetz N., Margono C., et al. Global, regional, and national

- prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014;384(9945):766–81. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60460-8.
2. Obesity and overweight Fact sheet 311 <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>
 3. Centers for Disease Control and Prevention Overweight and obesity 2012. 2013, <http://www.cdc.gov/obesity/adult/causes/index.html>
 4. Lenz M., Richter T., Mühlhauser I., The Morbidity and Mortality Associated With Overweight and Obesity in Adulthood, *Dtsch Arztebl Int*. 2009 Oct; 106(40): 641–648.
 5. Kokkoris P., Pi-Sunyer F. 2003 Obesity and endocrine disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 32:895-914.
 6. Finucane M., Stevens G., Cowan M., et al. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet*. 2011;377(9765):557–567.
 7. Flegal K., Carroll M., Kit B., Ogden C. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999–2010. *JAMA*. 2012;307(5):491–497.
 8. Momteiro C., Conde W., Popkin B., Is obesity replacing or adding to undernutrition? Evidence from different social classes in Brazil. *Public Health Nutrition A*. 2002; 5(1):105–112.
 9. McLaren L., Martorell R., Kettel Khan L., Hughes M.L., Grummer-Strawn L.M. Obesity in women from developing countries. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2000; 54(3):247–252. doi: 10.1038/sj.ejcn.1600931.
 10. Campbell T., Campbell A. Emerging disease burdens and the poor in cities of the developing world. *J Urban Health*. 2007; 84(3 Suppl):i54–64. doi: 10.1007/s11524-007-9181-7.
 11. Strategia Națională De Sănătate Publică pentru anii 2014-2020 prin Hotărârea Guvernului nr.1032 din 20 decembrie 2013.
 12. Caballero B. The global epidemic of obesity: an overview. *Epidemiologic Reviews*. 2007; 29(1):1–5. doi: 10.1093/epirev/mxm012.
 13. WHO Global Health Observatory Data Repository [online database]. Geneva, World Health Organization, 2013 <http://apps.who.int/gho/data/view.main>
 14. World Health Organization. Country profiles on nutrition, physical activity and obesity in the 53 WHO European Region Member States. 2013.
 15. Roman G., Bala C., Crețeanu G. et al. Obesity and Health-Related lifestyle factors in the general population in Romania: A cross-sectional study. *Acta endo (Buc)* 2015; 11: 64-72.
 16. Mota M., Mota E., Popa S., et al. The national study on the prevalence of diabetes mellitus, prediabetes, overweight, obesity, dyslipidemia, hyperuricemia and chronic kidney disease in Romania – Final results. *Acta Diabetologica Romana* 2014; 40:24-26 (Abstract).
 17. Berg C., Lappas G., Wolk A., et al. 2009. Eating patterns and portion size associated with obesity in a Swedish population. *Appetite*, 52(1): 21–26. doi:10.1016/j.appet.2008.07.008. PMID: 18694791.
 18. Berteus Forslund H., Lindroos A., Sjostrom L., et al. Meal patterns and obesity in Swedish women—a simple instrument describing usual meal types, frequency and temporal distribution. 2002, *Eur. J. Clin. Nutr.* 56(8): 740–747. doi:10.1038/sj.ejcn.1601387. PMID:12122550.
 19. FAOSTAT [online database]. Rome, Statistics Division of the Food and Agriculture Organization of the United Nations, 2013 <http://faostat.fao.org/>
 20. Du H., Vander A., Boshuizen H., Forouhi N., Wareham N., Halkjaer J., et al. Dietary fiber and subsequent changes in body weight and waist circumference in European men and women. 2010, *Am. J. Clin. Nutr.* 91(2): 329–336. doi:10.3945/ajcn.2009.28191. PMID:20016015.
 21. Moreira P., and Padrao P. 2006. Educational, economic and dietary determinants of obesity in Portuguese adults: a cross-sectional study. *Eat. Behav.* 7(3): 220–228. doi:10.1016/j.eatbeh.2005.08.008. PMID:16843224.
 22. Hsiao P., Jensen G., Hartman T., et al. Food intake patterns and body mass index in older adults: a review of the epidemiological evidence. *J. Nutr. Gerontol. Geriatr.* 30(3): 204–224. doi:10.1080/21551197.2011.591266. PMID: 21846239.

RECIDIVAREA GUȘILOR NODULARE DUPĂ TRATAMENTUL CHIRURGICAL

**Gheorghe Caradja – dr. șt. med., conf.,
Catedra Endocrinologie a USMF „Nicolae Testemițanu”**

Rezumat

Lotul de studiu a inclus 284 pacienți: 128 cu gușă uninodulară și 156 cu gușă polinodulară netoxică urmăriți timp de 10 ani de la tratament chirurgical. Gușile uninodulare au recidivat în 13 cazuri (10,2%), formând mai des noduli în zona operată, în primii 2 ani postoperatori. Renodularizarea tiroidei a fost mai des întâlnită după tratamentul chirurgical al gușilor polinodulare – în 59 cazuri (37,8%), nodulii crescând din țesut tiroidian neafectat în 18 cazuri (30,5%), dar în proiecția micronodulilor neînălțurați chirurgical – în 41 cazuri (69,5%). Dintre 206 pacienți cu tiroida omogenă ecoscopic, au reapărut noduli în primele 6 luni postoperatorii în 19 cazuri (9,2%). Dintre cei 86 pacienți cu guși nodulare și niveluri serice crescute a anticorpilor la tiroperoxidază (AcTPO) înregistrate preoperator au fost înregistrate recidive nodulare

în 51 cazuri (59,3%), pe când dintre cei 198 pacienți fără niveluri serice crescute de AcTPO a fost înregistrată recidiva nodulară în doar 21 cazuri (10,6%).

Cuvinte-cheie: guși nodulare, tratament chirurgical, recidiv

Summary. The recurrence of nodular goiters after surgical treatment

The study group included 284 patients: 128 with uninodular goiters and 156 with non-toxic polynodulars goiters followed for 10 years after surgical treatment. Uninodular goiters relapse less frequently in 13 cases (10.2%), forming more often (in 10 cases) nodules in the operating area during the first 2 years postoperative. Renodularizing the thyroid was more common after surgical treatment of polynodulars goiters - in 59 cases (37.8%) the nodules increased from unaffected thyroid tissue in 18 cases (37.8%), but especially in the projection of surgically uncut micronodules - In 41 cases (69.5%). Of 206 patients with homogeneous thyroid ecoscopy in the first 6 months post-surgical, only 19 cases (9.2%) occurred in thyroid nodules. Of the 86 patients with nodular goiter and elevated serum levels of AbTPO, there were recurrences of thyroid nodule in 51 cases (59.3%), whereas among 198 patients with serum AbTPO within permitted limits, recurrence of chicken recurrence nodular goiters in 21 cases (10.6%).

Key words: nodular goiters, surgical treatment, recurrence

Резюме. Рецидивирование узловых зобов после хирургического лечения

Группа из 284 больных, из которых, 128 с узловым зобом и 156 с многоузловым нетоксическим зобом находились под наблюдением в течении 10 лет после хирургического лечения. Одноузловые зобы рецидивировали в 13 случаев (10,2%) из которых, в 10 случаев выросли на месте резекции в течении первых 2-х послеоперационных лет. Рецидивирование узлов чаще наблюдалось после хирургического лечения многоузлового зоба – в 59 случаев (37,8%) из которых, узлы росли из ранее неизменной ткани в 18 случаев (30,5%), а из мелких дооперационных, неудалённых узлов – в 41 случаев (69,5%). Из 206 больных с гомогенной щитовидной железой зарегистрированные в первые 6 месяцев было отмечено рецидивирование узлов после хирургического лечения в 19 случаев (9,2%). Из 86 пациентов с узловыми зобами и с высокими предоперационными уровнями АтТПО в крови было зарегистрировано рецидивы узловых зобов в 51 случаев (59,3%), а из 198 пациентов с высокими уровнями АтТПО узлы рецидивировали только в 21 случаев (10,6%).

Ключевые слова: узловые зобы, хирургическое лечение, рецидивы

Introducere

Frecvența recidivării nodulilor tiroidieni după tratamentul chirurgical al gușilor nodulare este menționată în 3 – 81% cazuri [2,4,9] și depinde mult de criteriile și metodele de monitorizare a stării clinice a pacienților în perioada postoperatorie. După înlăturarea nodulului tiroidian de dimensiuni mari reapar noduli tiroidieni în 5 - 12% cazuri [1,5,12], pe când, după tratamentul chirurgical al gușilor multinodulare - în 16 - 81% cazuri [3,7,13]. Diversitatea rezultatelor menționate poate fi explicată și de specificul înțelegerii noțiunii de recidivare a gușilor nodulare. Unii medici [1,6,10,14] înțeleg prin termenul de recidivă a gușii nodulare reapariția nodulului tiroidian din țesutul restant al nodului tiroidian eliminat, dar alți specialiști [3,5,8,11] subînțeleg recidiva gușii nodulare prin reapariția nodulilor tiroidieni în orice loc de țesut tiroidian restant postoperator. Marea probabilitate de reapariție a nodulilor tiroidieni după tratamentul chirurgical este una din principalele motive de înlăturare a întregii tiroide de un număr tot mai mare de chirurși în timpul intervenției chirurgicale a pacienților cu guși polinodulare [4,7,13]. Cu cât mai mult țesut tiroidian este lăsat de către chirurg cu atât mai mare este probabilitatea recidivării nodulilor. După înlăturarea chirurgicală a întregii tiroide recidivarea gușii nodulare este practic imposibilă deoarece lipsește substratul de țesut tiroidian din care ar putea creș-

te noduli [7,10]. De menționat faptul că, reoperarea tiroidei poate provoca și mai multe complicații ținând cont de modificarea anatomiei zonei operate, aderențele prezente cu scăderea mobilității țesutului tiroidian restant, înregistrate după intervențiile chirurgicale precedente. Reieșind din aceste motive chirurgul trebuie să-și dea interesul ca sănătatea pacientului după intervenția chirurgicală să fie mai bună decât până la operație și pacientul să nu mai aibă nevoie de reoperarea organului operat.

Unii medici divizează recidivele de gușă nodulară ținând cont de timpul și locul reformării nodulilor, evidențiind astfel gușa nodulară recidivantă falsă, când nodulii reapar pe parcursul primului an din țesutul restant al nodulului tiroidian operat și gușa nodulară recidivantă veritabilă, când apar noduli tiroidieni după cel puțin un an de la înlăturarea nodulului sau nodulilor tiroidieni din țesut tiroidian neoperat [2,6,14].

Pe parcursul ultimilor ani, chirurgii în timpul tratamentului chirurgical al gușilor nodulare cu eutiroidie, manifestă tendința de a înlătura toată sau aproape toată tiroida după care pacientul administrează hormonosubstituție cu Levotiroxină pentru tot restul vieții [2,11,13]. Astfel, pe de o parte e nevoie de limitarea pe cât de posibil a indicațiilor pentru tratamentul chirurgical al gușilor, dar pe de altă parte, la efectuarea tiroidectomiei în majoritatea cazurilor de intervenții chirurgicale. Dar, deoarece

nu există o conduită obligatorie referitoare la tratamentul chirurgical al pacienților cu guși nodulare, în clinicile de Endocrinologie ajung pacienți care sufereau de aceeași gușă nodulară dar după intervenție chirurgicală au rămas cu volum tiroidian restant postoperator diferit.

Analizând înalta frecvență a gușilor nodulare recidivante merită de luat în calcul faptul afectării întregului țesut tiroidian, necătând la caracterul local nodular al manifestărilor clinice inițiale. În țesutul tiroidian perinodular, de regulă, se înregistrează modificări structurale cu divers grad de manifestare, care și sunt substrate morfologice pentru formarea noilor noduli tiroidieni. Astfel, recidivarea gușilor nodulare ar putea fi provocată de proliferarea tirocitelor într-o tiroidă morfologic modificată [5,8,10,12,14].

Scopul lucrării

Evidențierea cauzelor principale de recidivare a gușilor nodulare pentru evidențierea metodelor posibile de profilaxie a reapariției nodulilor tiroidieni.

Material și metode

Pentru efectuarea studiului au fost invitați la examen medical pacienții care sufereau de gușă nodulară și din acest motiv au fost supuși intervenției chirurgicale în Spitalul Clinic Republican între anii 2002 – 2011. Au răspuns invitațiilor și au alcătuit lotul de studiu 284 pacienți, dintre care 128 (45,1%) au fost operați anterior din cauza gușii uninodulare netoxice (GUN) iar ceilalți 156 (54,9) de gușă polinodulară netoxică (GPN).

Au fost înlăturați nodulii tiroidieni unici cu dimensiuni de peste 2 cm prin rezecția nodulului sau hemilobectomie, sau lobectomie – în cazurile de GUN și efectuată hemilobectomie sau istm- cu lobectomie, sau rezecție subtotală, sau totală a tiroidei în cazurile cu GPN.

S-a ținut cont de anamneză și de rezultatele investigațiilor din perioada preoperatorie. Au fost analizate descrierile și rezultatele din cartelele de ambulator și din foile de observație clinică.

Pacienții din lotul de studiu aveau la momentul studiului vârsta între 26–69 ani și au fost investigați după tratamentul chirurgical peste 1–3 luni, 4–6 luni, 7–12 luni, apoi peste 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ani postoperatori.

Termenul îndelungat de observație asupra pacienților din lotul studiat de 5–15 ani a fost suficient pentru evidențierea recidivării și a renodularizării țesutului tiroidian restant postoperatorial.

Pacienții au fost investigați ecografic, prin scintigrafia tiroidei cu Tehnețiu. Dozările hormonilor serici triiodtironină, tiroxină totală (T3, T4), hormonului tireostimulant (TSH), a anticorpilor la tiroperoxidază (AcTPO) au fost făcute utilizând metoda radioimunologică.

Rezultate și discuții

Analizând rezultatele examenelor clinico-paraclinice efectuate la cei 284 pacienți din lotul de studiu au fost marcați noduli tiroidieni cu diametrul 8–52 mm în perioada postoperatorie la 72 (25,4%) pacienți, dintre care doar 44 pacienți (61,1%) au fost examinați cel puțin odată de către endocrinolog.

Din grupa celor 128 pacienți operați la gușa uninodulară, în 13 cazuri (10,2%) au fost înregistrați noduli, dintre care, în proiecția nodulului tiroidian preexistent – 10 cazuri (7,8%) iar în celelalte 3 cazuri (2,4%) - nodulii creșteau în altă parte a tiroidei, fapt care presupune recidivarea mai frecventă a nodulilor după intervenția chirurgicală din micul țesut tiroidian nodular restant. În 2 dintre aceste 13 cazuri au fost marcate câte 2 noduri tiroidiene.

Analizând timpul depistării nodulilor postoperatori s-a observat că în 2 cazuri nodulii au fost marcați primar pe parcursul primelor 6 luni de la intervenția chirurgicală; în alte 5 cazuri – peste 7–12 luni; în 2 cazuri - în anul 2 și într-un caz în anul 3 postoperator. Cele 3 cazuri de creștere a nodulilor tiroidieni din țesut tiroidian neadiacent nodulului extirpat au apărut câte 1 caz în anii 1, 2 și 3 postoperator.

Rezultate similare au fost menționate și în alte studii [1,5,12] unde recidivarea gușii uninodulare a fost marcată în 5–14% cazuri operate.

Dintre cei 156 pacienți cu gușă polinodulară operați, la 59 (37,8%) a fost înregistrată renodularizarea restului tiroidian dintre care în 18 (30,5%) cazuri a fost notată gușa nodulară din țesut tiroidian neatins chirurgical. Dintre aceștia, în primul an postchirurgical sau depistat 2 cazuri; în anul 2 - 3 cazuri; în anul 3 – în 4 cazuri; în anul 4 – 3 cazuri; în anul 5 – 3 cazuri; în anul 6 – 2 cazuri și în anul 7 – încă 1 caz.

În 41 (69,5%) cazuri dintre cele 156 operate cu guși polinodulare, am marcat creșterea nodulilor tiroidieni care, fiind mici, sub 7 mm, nu au fost înlăturați la momentul intervenției chirurgicale, după care au crescut în volum. În primele 6 luni de după intervenția chirurgicală a cazurilor menționate au fost depistate 14 recidive a astfel de guși; în lunile 7–12 au fost marcate încă 12 recidive; pe parcursul anului 2–9 cazuri, în anul 3–4 cazuri, în anul 4–2 cazuri, în anii 5 și 6 postoperatori - câte un caz.

Astfel, dintre cele 72 cazuri cu recidivare postoperatorie a gușilor nodulare în 17 (23,6%) cazuri nodulii tiroidieni au crescut din țesut tiroidian omogen nemodificat în primele luni de la operație, pe când în celelalte 55 (76,4%) cazuri, nodurile au crescut din micronodulii și microchisturile preexistente la momentul intervenției chirurgicale și neînlăturate în timpul operației, fapt întâlnit și în alte studii similare de specialitate [10,12,14].

Analizând legătura dintre agresivitatea autoimună

tiroidiană și formarea nodulilor tiroidieni s-a observat că dintre 284 pacienți incluși în lotul de studiu, au fost înregistrați anticorpi la tiroperoxidază (AcTPO) cu titru crescut în ser în perioada preoperatorie la 86 (30,3%) pacienți, dintre care în 51 (59,3%) cazuri au fost marcați noduli tiroidieni în perioada postoperatorie pe fondal de menținere a titrului crescut de AcTPO.

Dintre cei 198 pacienți cu guși nodulare și niveluri serice de tiroxină, triiodtironină și tirostimulant homon în limite permise de laboratorul care a investigat pacienții în perioada preoperatorie, a fost marcată recidivarea gușii nodulare în 21 (10,6%) cazuri, de circa 6 ori mai rar decât în grupul de pacienți menționați anterior cu titru crescut la AcTPO. Aceste rezultate arată predispoziția crescută de formare și de recidivare a gușilor nodulare la pacienții cu niveluri serice crescute de AcTPO.

Concluzii

1. Gușile uninodulare recidivează mai rar după tratamentul chirurgical (în 8,6% cazuri), formând mai des noduli în zona operată în primii 2 ani, probabil din țesut restant operator.

2. Renodularizarea tiroidei este mai des întâlnită după tratamentul chirurgical al gușilor polinodulare (în 39,1% cazuri), nodulii crescând difuz, în tot țesutul tiroidian restant postoperator, dar în special în proiecția micronodulilor neânlăturați în timpul intervenției chirurgicale.

3. Cele mai puține cazuri de recidivare a gușilor nodulare au fost înregistrate după înlăturarea tuturor țesuturilor tiroidiene modificate: a macro- dar și a micronodulilor, chisturilor cu lăsarea doar a țesutului tiroidian omogen, perfect sănătos.

4. Recidiva nodulară este mai frecventă după tratamentul chirurgical al pacienților cu guși nodulare cu component autoimun (în 59,3% cazuri) comparativ cu gușile nodulare fără component autoimun (în 10,6% cazuri).

Bibliografie

1. Bonavita J. A., Mazo J. *Paternal recognition of benign nodules at Ultrasound of the Thyroid*. American Journal of Radiology. Juli 2009. p. 39 – 45.
2. Castro M. R., Caraballo P. I. *Effectiveness of thyroid hormone suppressive therapy an benign solitary thyroid nodules*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002. 87. 4154 – 4159.
3. Cooper D.S., Doherty G. M., Haugen B. R. et al. // *Management The American Thyroid Association Guidelines Taskforce / Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer*. Thyroid. 2006. Vol. 16, № 2. P. 1–33.
4. Mishra A., Agarwal A. *Total thyroidectomy for benign thyroid disorders in an endemic region*. // World J. Surg. 2001. Vol. 25. P. 307–310.
5. Polyzos S. A., Kita M. *Thyroid nodules – diagnosis and management*. Hormones. 2007. 6. p. 101 – 119.
6. Savin S. *Concepții actuale privind diagnosticul și tratamentul bolii nodulare tiroidiene*. Autoreferatul tezei de doctorat, 2009, Constanța.
7. Vaiman M., Nagibin A. *Subtotal and Near Total Versus Total Thyroidectomy for the Management of Multinodular Goiter*. // World J. Surg. 2008. Vol. 32. P. 1546–1551.
8. Vărcuș F. *Nodulul tiroidian – etiopatogenie, diagnostic, tratament*. Editura Art Press 2008. p. 48 – 74.
9. Zbranca E. *Endocrinologie. Ghid de diagnostic și tratament în bolile endocrine*. Editura Polirom 2008. p. 134 – 135.
10. Бондаренко В.О. Проблемы рецидивного зоба в эндокринной хирургии. Эндокринная хирургия, 2008. № 1 (2). С. 20–23.
11. Дедов И. И. Синдром узлового зоба. Клинические рекомендации. 2008. с. 505 – 511.
12. Заривчакский М.Ф. Послеоперационный рецидивный зоб. Материалы IX Российского симпозиума по хирургической эндокринологии. Челябинск 2000; 166–168.
13. Калинина А. П., Майстренко Н. А. Хирургическая эндокринология. СПб. 2004. с. 84 – 168.
14. Саидова Ф.Х. Причины рецидивирования полинодозного зоба // Клиническая хирургия. 2005. № 9. С. 33–35.

DEREGLĂRILE FUNCȚIILOR SUPERIOARE ALE CREIERULUI LA PACIENȚII CU HIPOTIROIDIE PRIMARĂ

Lorina Vudu – dr. șt. med., conf. univ.,

Catedra de endocrinologie, laboratorul de endocrinologie, USMF „Nicolae Testemițanu”

079314035, lorina_vudu@yahoo.com

Rezumat

Este bine cunoscut efectul hormonilor tiroidieni asupra creșterii, dezvoltării și diferențierii celulelor nervoase, funcțiilor psihice. În studiile precedente au fost menționate modificările neuro-psihice la pacienții cu hipotiroidie [21]. În articolul prezent se analizează factorii patogenetici implicați în dezvoltarea modificărilor cognitive și unele metode de depistare a acestor modificări, în special metoda potențialelor cognitive evocate P300, ce permite de a depista dereglările cognitive în stadii subclinice. Cel mai des în hipotiroidie are loc deteriorarea memoriei. Modificările potențialului cognitiv evocat

P300 la pacienții cu hipotiroidie se manifestă prin sporirea intervalului N2-P3 și latenței P3, ceea ce denotă dereglări ale procesării informației, atenției și memoriei, păstrării informației noi în memoria de lucru.

Cuvinte-cheie: hipotiroidie, potențial cognitiv

Summary. Disorders of higher functions of the brain in patients with primary hypothyroidism

Thyroid hormones are well known to stimulate growth, development, differentiation of nerve cells and psychic functions. In previous studies, neuro-psychic changes were reported in patients with hypothyroidism [21]. This article analyzes the pathogenetic factors involved in the development of cognitive changes and some methods of detecting these changes, especially the method of P300 evoked cognitive potential, which allows to detect cognitive disturbances in subclinical stages. Memory impairment commonly occurs in hypothyroidism. Changes in P300 evoked cognitive potential in patients with hypothyroidism are manifested by increased N2-P3 interval and P3 latency, indicating disturbances in information processing, attention and memory, holding information in working memory.

Key words: hypothyroidism, cognitive function

Резюме. Нарушения высших мозговых функций у пациентов с первичным гипотиреозом

Известно, что гормоны щитовидной железы стимулируют рост, развитие, дифференцировку нервных клеток, оказывают влияние на психические функции. В предыдущих исследованиях были отмечены нейро-психические изменения у пациентов с гипотиреозом [21]. В данной статье анализируются патогенетические факторы, участвующие в развитии когнитивных нарушений, а также некоторые методы их диагностики, а именно метод вызванного когнитивного потенциала P300, который позволяет выявлять когнитивные нарушения на субклинических стадиях. При гипотиреозе чаще всего наблюдается нарушение памяти. Изменения вызванного когнитивного потенциала P300 у пациентов с гипотиреозом, проявляются в увеличении интервала N2-P3 и латентности P3, что указывает на нарушения в обработке информации, внимания, памяти, сохранении новой информации в рабочей памяти.

Ключевые слова: гипотиреоз, когнитивные нарушения

Introducere

Hipotiroidismul este o boală cu afectare polisistemică, printre care și creierul, care este un organ-țintă al acțiunii hormonilor tiroidieni, ca rezultat, pacienții cu hipotiroidie pot prezenta diverse acuze din sfera neuro-psihică. Tulburările memoriei, funcțiilor verbale, gnoziei, inteligenței, atenției, sunt unele din cele mai frecvente simptome neuro-psihice în hipotiroidia clinică.

Modificările cognitive în hipotiroidie pot fi condiționate atât de influența directă a hormonilor tiroidieni asupra centrelor și funcțiilor cerebrale, cât și de interrelațiile complexe, cu implicarea sistemelor intermediare în interacțiunea *hormoni tiroidieni-cogniție* (sistemul nervos vegetativ, procesele trofice, procesele metabolice etc.).

Activitatea normală a creierului necesită un anumit nivel de hormoni tiroidieni, iar apariția dereglărilor hormonale conduce la disfuncții psihoemoționale/cognitive [9]. În apariția dereglărilor cognitive are importanță nivelul de TSH și T_4 : unii autori au evidențiat pragul patologic de TSH > 10 μ UI/l și T_4 de 12,8 pmol/l [16], alții au stabilit nivelul de TSH > 5 μ UI/l, iar T_4 între 10-26 pmol/l [8]; a treia grupă de savanți a evidențiat nivelul de TSH > 4,5 μ UI/l și T_4 de 12 pmol/l [22]. În același timp, unii autori nu au depistat corelații statistic veridice între nivelul TSH, T_4 și manifestările cognitive [20].

Una din ipotezele care explică dereglările psihoemoționale și cognitive este predispunerea genetică, care, posibil, determină nivelul intracelular al hormo-

nilor tiroidieni activi. Aprecierea generală a influenței hormonilor tiroidieni asupra funcțiilor cerebrale poate fi exprimată prin termenul *hipoperfuzie difuză* [4;17]. A fost demonstrat că fluxul sanguin cerebral în hipotiroidie este diminuat aproximativ cu 38% [6]. Dereglările cognitive și psihoemoționale pot fi explicate parțial prin hipoperfuzia lobului parietal cerebral în condiții de hipotiroidie [4]. Mai mult decât atât, unii autori recomandă criteriul de restabilire a perfuziei sanguine ca unul de apreciere a eficienței tratamentului hormonal de substituție, în special, acest criteriu este recomandat pentru pacienții cu hipotiroidie în asociere cu dereglări depresive, deoarece pentru acești pacienți este caracteristică hipoperfuzia structurilor sistemului limbic, structurilor subcorticale și frontale [2]. Cu mecanismele de dereglare a perfuziei sanguine cerebrale este strâns asociat și metabolismul glucozei [4]. Bauer et al. au demonstrat că la pacienții cu hipotiroidie și sindroame depresive are loc o diminuare considerabilă a metabolismului glucozei în diferite structuri cerebrale, cu modificări mai pronunțate în hipocamp și cortexul cingulat [2]. Pilhatsch M. a observat o corelație semnificativă a nivelului TSH cu indicii metabolismului glucozei în structurile hipocampului [17]. La pacienții cu hipotiroidie s-a constatat o diminuare a fluxului sanguin în centrele cerebrale implicate în realizarea funcțiilor atenționale și mnestice [2;10]. Aceste date demonstrează că reglarea vegetativă a hemocirculației cerebrale influențează activitatea centrelor implicate în realizarea funcțiilor cognitive. În baza aplicării metodelor neu-

roimagistice, Tahonastan et al. au depistat modificări importante în hipocamp și amigdală, care, conform autorilor, explică unele din dereglările cognitive [6].

Un alt mecanism ce provoacă apariția dereglărilor afective/cognitive la pacienții cu hipotiroidie este diminuarea sintezei de serotonină în structurile cerebrale [3].

În hipotiroidie, din toate variantele de memorie, cel mai mult suferă memoria de lucru [6]. Dereglările motorii, dereglările limbajului și atenționale par să fie mai puțin afectate în hipotiroidie [17].

În scopul evidențierii dereglărilor funcțiilor superioare ale creierului, în special a dereglărilor mnestice și atenționale se aplică cu succes metoda potențialelor cognitive evocate P300 [7;11]. O importanță deosebită o au indicii P300 la pacienții cu dereglări cognitive subclinice, când testele neuropsihologice nu evidențiază manifestări evidente ale funcțiilor cognitive [14;15]. Componentele inițiale ale potențialelor cognitive reflectă partea sensorie, legată de parametrii fizici ai stimulului (etapa de percepție), iar ulterioare - recunoașterea primară a stimulului cu apariția undei negative în intervalul 100-250 ms după acțiunea stimulului (numită uneori unda N2 în componența potențialului evocat auditiv și vizual). La etapa a treia are loc identificarea finală a stimulului și luarea deciziei sub aspectul acțiunii concrete (ignorare etc.).

Scopul

Determinarea dereglărilor cognitive la pacienții cu hipotiroidie primară prin metoda potențialului evocat cognitiv P 300.

Material și metode

Cercetările clinice, psihologice, neurofiziologice au fost efectuate pe un lot de 100 de pacienți cu hipotiroidie primară pe fondal de tiroidita autoimună. 30 de persoane sănătoase au constituit grupa de control. Grupele erau omogene din punct de vedere a vârstei, sexului, studiilor (aveau studii medii și superioare). Examen clinic, psihologic a fost efectuat la baza clinică a catedrei de endocrinologie, secția de endocrinologie IMSP SCR, iar investigațiile neurofiziologice – în Centrul medical Neuronova-plus sub conducerea academicianului AȘM, profesorului universitar V. Lacusta.

Potențialul evocat cognitiv P300 evaluează obiectiv nu numai reacțiile la stimulii aplicați, dar și procesele endogene cerebrale legate de diferențierea și memorizarea stimulilor. Potențialul evocat cognitiv era înregistrat de la electrozii amplasați în regiunea Cz, conform schemei internaționale. Electrocul referențial era amplasat pe lobul auricular, din ambele părți. Metoda potențialului evocat cognitiv P300 se bazează pe lansarea spontană (*Odd ball paradigm*) a două categorii de stimuli – nesemnificativi și semnificativi.

Condițiile necesare pentru înregistrarea potențialului evocat cognitiv P300 [23]: stimularea binaurală; durata stimulului – 50 ms; intervalul dintre stimuli – 1s; intensitatea stimulului semnificativ 60 Db, iar pentru stimul nesemnificativ – 90 Db; frecvența tonului pentru stimuli semnificativi – 2000 Hz, stimuli nesemnificativi – 1000 Hz; probabilitatea pentru stimuli semnificativi – 10%, pentru stimuli nesemnificativi – 90%; anterior pacienții erau instruiți să numere numai stimulii semnificativi.

Potențialul evocat cognitiv P300 s-a determinat folosind complexul diagnostic EMG - Micro (NeuroSoft, Rusia). S-au analizat perioada latentă N200, amplitudinea N200-P300, perioada latentă P300; era stabilită prezența undei și forma acesteia.

Interpretarea rezultatelor obținute a fost realizată în baza datelor din literatură, care reflectă procesele cognitive asociate cu diferiți indici ai potențialului evocat cognitiv P 300 [18;19;23].

Rezultate și discuții

Prin utilizarea testului MMSE, s-au studiat manifestările clinice ale dereglărilor funcțiilor superioare ale creierului și s-a stabilit înrăutățirea memoriei, în special a celei de scurtă durată, reducerea atenției, inerția intelectuală, scăderea concentrației atenției. Dereglări cognitive ușoare au fost depistate la 54% din bolnavi, moderate – la 17%. Cele mai pronunțate dereglări au fost depistate la persoane cu nivelul de TSH mai crescut.

Valorile indicilor potențialului cognitiv la persoanele sănătoase (grupa de control) sunt următoarele: latența N2 – 227,1±6,84 ms; intervalul N2-P3 – 93,5±4,68 ms; latența P300 – 320,6±5,93 ms.

Aplicarea P300 pentru evidențierea dereglărilor subclinice cognitive a fost demonstrată la sportivi – valorile normale ale componentelor potențialului evocat cognitiv P300 erau prezente în 55,8% cazuri [12].

Analiza indicilor potențialului evocat cognitiv P300 la pacienții cu hipotiroidie primară a stabilit că la 19% din pacienți, latența N2 avea valori patologice; la 35% din ei era prezent indicele patologic al intervalului N2-P3 și în 51% cazuri se manifesta mărirea patologică a latenței P300.

Este important de notat că latența N2 se deosebește esențial după frecvența de manifestare a dereglărilor, atât de intervalul N2-P3 ($p<0,01$), cât și de latența P300 ($p<0,001$). Aceste date demonstrează că dereglările cognitive pot fi clasate în ordinea de creștere a frecvenței lor în felul următor: dereglarea proceselor de recunoaștere și diferențiere a stimulilor, a proceselor de percepție (N2) • dereglarea proceselor de prelucrare a informației (procesare) (N2-P3) • dereglarea atenției și memoriei, păstrarea informației noi în memoria de lucru (P3).

În *tab. 1* este expusă informația referitor la valorile indicilor potențialului cognitiv P300 la pacienții cu hipotiroidie și la persoanele sănătoase.

Analiza comparativă a indicilor potențialului evocat cognitiv P300 la persoanele sănătoase și cu hipotiroidie din *tab. 1*, denotă că latența N2 (ms) nu diferă semnificativ la pacienții cu hipotiroidie în comparație cu persoanele sănătoase, pe când intervalul N2-P3 și latența P3 au o semnificație mult mai sporită ($177,6 \pm 6,53$ ms și $402,5 \pm 7,26$ ms corespunzător) la pacienții cu hipotiroidie, ceea ce denotă că la pacienții cu hipotiroidie au loc dereglări ale proceselor de prelucrare a informației (procesare), dereglarea atenției și memoriei, păstrării informației noi în memoria de lucru.

Tabelul 1

Indicii potențialului evocat cognitiv P300 la pacienții cu hipotiroidie primară fără comorbidități și la persoanele sănătoase

Indici	Pacienți cu hipotiroidie (n=100)	Persoane sănătoase (n=30)	P ₁₋₂
	1	2	
Latența N2, ms	224,9±6,27	227,1±6,84	>0,05
Intervalul N2-P3, ms	177,6±6,53	93,5±4,68	<0,001
Latența P3, ms	402,5±7,26	320,6±5,93	<0,001

Dereglările cognitive în hipotiroidie, indiscutabil, au un caracter multifactorial (acțiune directă și indirectă a hormonilor asupra structurilor cerebrale, dereglarea metabolismului – lipidic, aminoacizilor etc.) [1].

Valoarea corelației dintre datele obținute prin MMSE și latența P300 în derivația Cz – ($R_{xy} = -0,403$, $p < 0,05$) în studiile noastre comparativ cu cele ale lui Dejanović M. et al. ($R_{xy} = -0,431$, $p = 0,017$) posibil este cauzată de diferența criteriilor de includere și excludere pentru acest studiu (scorul MMSE între 27-30 puncte; nivelul de studii nu mai mic de 12 ani; excluderea pacienților cu dereglări psihice, inclusiv și la rude; excluderea condițiilor profesionale cu acțiune nocivă asupra funcțiilor cognitive, abuzul substanțelor psihoactive; tratamentul cu remedii psihotrope).

Așadar, datele obținute de noi corelează în mare măsură cu cele prezentate în studiile lui Dejanović M. et al. privind corelația latenței și amplitudinii P300 cu expresia clinico-psihologică a dereglărilor cognitive [5]. Indicii perioadei latente ai potențialului P300 pot servi ca markeri ai diminuării funcțiilor cognitive la pacienții cu hipotiroidie, chiar și în cazurile de disfuncții cognitive subclinice, ceea ce atestă și datele altor autori [5,13].

Cele menționate permit de a propune aplicarea testelor neurofiziologice în practica medicului endocrinolog pentru screening-ul dereglărilor cognitive.

Concluzii

1. Prin metoda potențialului evocat cognitiv P300 au fost determinate dereglările patologice latenței N2 la 19% din pacienți; intervalului N2-P3 - la 35% și latenței P300 – la 51% din pacienții cu hipotiroidie primară.

2. Sporirea intervalului N2-P3 la pacienții cu hipotiroidie comparativ cu cel al persoanelor sănătoase mărturisește despre modificările proceselor de prelucrare a informației (procesare) la aceștia.

3. Amplificarea latenței P3 la persoanele cu hipotiroidie primară denotă dereglarea atenției și memoriei, păstrării informației noi în memoria de lucru la acești pacienți.

Bibliografie

1. Akintola A.A., Jansen S.W., David van Bodegom et al. Subclinical hypothyroidism and cognitive function in people over 60 years: a systematic review and meta-analysis. *Front Aging Neurosci.* 2015; 7: 150.
2. Bauer M., London E.D., Silverman D.H. et al. Thyroid, brain and mood modulation in affective disorder: insights from molecular research and functional brain imaging. *Pharmacopsychiatry.* 2003.
3. Cleare A.J., McGregor A., O'Keane V. Neuroendocrine evidence for an association between hypothyroidism, reduced central 5-HT activity and depression. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1995; 43(6):713-9.
4. Constant E., Adam S., Seron X. et al. Anxiety and depression, attention, and executive functions in hypothyroidism. *J Int Neuropsychol Soc.* 2005 Sep;11(5):535-44.
5. Dejanovic M., Ivetic V., Nestorovic V. et al. The value of P300 Event Related Potentials in the assessment of cognitive function in subclinical hypothyroidism. *Minerva Endocrinol.* 2015.
6. Duntas L.H. Selenium and the thyroid: a close-knit connection. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(12):5180-8.
7. Guldiken B., Guldiken S., Taşkıran B., et al. Evaluation of Cognitive Functions in Subclinical Hypothyroidism by Event Related Potentials. *Archives of Neuropsychiatry.* 2008;45(3):69-71.
8. Formiga F., Ferrer A., Padros G. et al. Octabaix Study Group. Thyroid status and functional and cognitive status at baseline and survival after 3 years of follow-up: the OCTABAIX study. *Eur J Endocrinol.* 2013; 170(1):69-75.
9. Kirti S., Joshil Kumar B., Sushma S. et al. Study of cognitive functions in newly diagnosed cases of subclinical and clinical hypothyroidism. *J Nat Sci Biol Med.* 2014; 5(1): 63–66.
10. Kratzsch J., Fielder G.M., Leichtle A. et al. New reference intervals for thyrotropin and thyroid hormones based on National Academy of Clinical Biochemistry criteria and regular ultrasonography of the thyroid. *Clin Chem* 2005; 51: 1480-1486.
11. Lacusta V. Cerebelul și funcțiile cognitive. Chișinău 2010, 220p.
12. Muravskiy A., Chebotarova L., Solonovich O.

The study of cognitive evoked potentials P300 in boxers with repeated traumatic brain injury. *Ukr. Neurosurg. J.* 2015;(3):63-9.

13. Osterweil D., Sydulko K., Cohen S.N. et al. Cognitive function in non-demented older adults with hypothyroidism. *J Am Geriatr Soc.* 1992; 40:325–35.

14. Paladugu S., Sahay R.K. Evaluation of Cognitive Function Using p300 Evoked Potentials in Hypothyroid Patients before and after Treatment Presentation Number: MON-0519 Date of Presentation: June 23, 2014 Endocrine Society's 96th Annual Meeting and Expo, June 21–24, 2014 – Chicago.

15. Paladugu S., Hanmayyagari B.R., Kudugunti N. et al. Improvement in subclinical cognitive dysfunction with thyroxine therapy in hypothyroidism: A study from tertiary care center. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism.* 2015;19(6):829-833.

16. Parsaik A.K., Singh B., Roberts R.O. et al. Hypothyroidism and risk of mild cognitive impairment in elderly persons: a population-based study. *JAMA Neurol.* 2014; 71(2):201-7.

17. Pilhatsch M., Marxen M., Winter C., Smolka M.N. et al. Hypothyroidism and mood disorders: integrating novel insights from brain imaging techniques. *Thyroid Res.* 2011; 4(Suppl 1): S3 DOI: 10.1186/1756-6614-4-S1-S3.

18. Polich J., Kok A. Cognitive and biological determinants of P300: an integrative review. *Biological Psychology.* 1995; 41:408-417.

19. Polich J. Meta-analysis of P300 normative aging studies. *Psychophysiol.* 1996; 33(1):24-30.

20. Samuels M.H., Schuff K.G., Carlson N.E. et al. Health status, psychological symptoms, mood, and cognition in L-thyroxine-treated hypothyroid subjects. *Thyroid.* 2007; 17(3): 249-58.

21. Vudu L. Psychovegetative disorders under thyroid pathology. IX International Interdisciplinary Congress NEUROSCIENCE FOR MEDICINE AND PSYCHOLOGY. 2013, Судак.

22. Wijsman L.W., de Craen A.J., Trompet S. et al. Subclinical thyroid dysfunction and cognitive decline in old age. *PLoS One.* 2013;8(3):591-99.

23. Гнездицкий В.В., Корепина О.С. Атлас по вызванным потенциалам мозга. Иваново, 2011, 532 с.

CONDIȚII PATOLOGICE ASOCIATE LA PACIENȚII CU SCLERODERMIE SISTEMICĂ

Svetlana Agachi¹ – conf. univ., dr. șt. med.,

Liliana Groppa¹ – prof. univ., dr. hab., șef,

Larisa Rotaru¹ – conf. univ., dr. șt. med.,

Lia Chișlari¹ – conf. univ., dr. șt. med.,

Oxana Bujor² – șef secție artrologie,

Nadejda Ganea² – șef secție reumatologie,

¹Disciplina de reumatologie și nefrologie, IP USMF „Nicolae Testemițanu”,

²IMSP Spitalul Clinic Republican

mail svetaagachi@yahoo.com, mobil +37369334927

Rezumat

Cunoscând impactul negativ ale condițiilor patologice asociate, pe lot de 210 pacienți cu sclerodermie sistemică a fost demonstrat că maladiile autoimune asociate sunt frecvente la acești pacienți, comorbiditățile depind esențial de vârsta pacienților, prezența unor factori la pacienții cu sclerodermie sistemică pot prognoza dezvoltarea cheratoconjunctivitei sicca și dezvoltarea osteoporozei.

Cuvinte-cheie: scleroderma sistemică, condiții patologice asociate, maladii autoimune

Summary. Associated pathological conditions in systemic sclerosis patients

Knowing the negative impact of the associated pathological conditions, it has been demonstrated in a group of 210 patients with systemic sclerosis that associated autoimmune diseases are common in these patients, comorbidities depend essentially on the age of patients, the presence of some factors in patients with systemic scleroderma can predict the development of keratoconjunctivitis sicca and the development of osteoporosis.

Key words: systemic sclerosis, associated pathological conditions, autoimmune diseases

Резюме. Ассоциированные патологические состояния у больных системной склеродермией

Зная отрицательное влияние ассоциированных патологических состояний, у 210 пациентов системной склеродермией было показано, что аутоиммунные заболевания являются частыми у пациентов с системной склеродермией, сопутствующие заболевания существенно зависят от возраста пациента, наличие некоторых факторов у

пациентов с системной склеродермией может прогнозировать развитие сухого кератоконъюнктивита и развитие остеопороза.

Ключевые слова: системная склеродермия, ассоциированные патологические состояния, аутоиммунные заболевания

Introducere

Sclerodermia sistemică este o maladie generalizată a țesutului conjunctiv caracterizată prin dezvoltarea manifestărilor patologice cutanate, ale aparatului locomotor, a organelor interne (cordului, pulmonilor, rinichilor, tractului gastrointestinal) și a dereglărilor vasospastice difuze cauzate de afectarea țesutului conjunctiv cu predominarea fibrozei și de alterarea vasculară de tipul microangiopatiei obliterante.

Manifestările sclerodermiei sistemice sunt diverse precum la număr așa și după exprimarea sa, manifestările clinice oscilând de la forme reduse cu prognostic favorabil până la variante generalizate și fatale.

Datorită succeselor obținute în ultimii ani în ceea ce privește diagnosticul timpuriu și tratamentul complex a bolii speranța la viață a crescut semnificativ la această categorie de pacienți. Dar prognosticul și calitatea vieții pacienților cu sclerodermie sistemică depinde într-o măsură indiscutabilă și de condiții patologice asociate prezente. Majoritatea savanților ce au studiat problema condiții patologice asociate la pacienții cu sclerodermia sistemică subliniază dificultatea în unele cazuri diferențierii mecanismelor de dezvoltare a patologiei concrete și anume este ea una independentă, se instalează în cadrul bolii de bază sau este o consecință a tratamentului aplicat. Dar este indiscutabil că cercetarea și tratamentul condițiilor patologice asociate la acești pacienți este o verigă obligatorie în managementul adecvat al bolnavilor cu sclerodermie sistemică.

Scopul

Depistarea frecvenței și variantelor maladiilor autoimune asociate sclerodermiei sistemice, studierea frecvenței unor stări morbide nonautoimune asociate și a corelării lor cu vârsta pacienților și durata maladiei, analizarea particularităților ale sindromului Sjogren și elucidarea factorilor ce contribuie la apariția acestuia, depistarea factorilor ce contribuie la dezvoltarea osteoporozei la pacienții cu sclerodermie sistemică.

Material și metode

În studiu au fost incluși 210 pacienți cu sclerodermie sistemică, dintre care doar 6 au fost de sex masculin. Vârsta medie a subiecților incluși în studiu a constituit $46,3 \pm 3,5$ ani. Durata medie a maladiei – $14,6 \pm 2,1$ ani. Dintre ei (77,5%) au prezentat forma limitată a bolii, iar (22,5%) forma difuză a bolii. Activitatea medie a maladiei a fost 4,3 (conform scorului

EUSTAR). Diagnosticul a fost stabilit conform criteriilor EULAR/ACR propuse în anul 2013. Pacienții au fost examinați clinic și paraclinic complex.

Rezultate

La pacienții incluși în studiu au fost diagnosticate maladii autoimune asociate (MAA) sclerodermiei sistemice în 61 (29%) cazuri, dintre care 34 (55,7%) au avut o singură MAA, 21 (34,4%) - două MAA și 6 (9,8%) - trei MAA. Liderii dintre MAA au fost tireoidită autoimună, diagnosticată la 25 (40,9%) pacienți și sindromul Sjogren prezent la 16 (26,2%) pacienți. Printre altele MAA s-au regăsit: overlap sindroame (asocierea cu polimiozită, artrită reumatoidă, lupusul eritematos sistemic) la 5 (8,2%) pacienți; afectări autoimune ale ficatului: ciroza biliară primitivă la 1 (1,6%) pacienți, hepatită autoimună la 1 (1,6%) pacienți; psoriasis vulgar a fost diagnosticat la 2 (3,3%) pacienți; spondiloartropatii seronegative la 3 (4,9%) pacienți. La un pacient de sex masculin (1,6% dintre pacienți) sclerodermia sistemică s-a dezvoltat pe fundalul glomerulonefritei autoimune preexistente.

Ca stări morbide asociate (comorbidități) au fost considerate maladiile cu mecanisme patogenice diferite de sclerodermia sistemică și nu au fost incluse complicațiile bolii de bază sau a tratamentului aplicat.

Au fost înregistrate următoarele suferințe: infecții urinare la 75 (35,7%) pacienți, nefrolitiază - 12 (5,7%) pacienți, nefroptoza - 25 (11,9%) pacienți, dereglarea toleranței la glucoză - 8 (3,8%) pacienți, diabet zaharat tip 1 - 6 (2,8%) pacienți, diabet zaharat tip 2 - 19 (9%), osteoartroză deformantă - 45 (21,4%) pacienți, radiculopatii vertebrogene - 28 (13,3%) pacienți, miom uterin - 15 (7,1%) paciente, encefalopatie discirculatorie aterosclerotică - 25 (11,9%) pacienți, cardiopatie ischemică - 32 (15,2%) pacienți, hipertensiune arterială esențială - 63 (30%), hepatite cronice virale - 37 (17,6%), cataractă - 9 (4,3%) pacienți.

S-a depistat un șir de dependențe a evoluției unor din comorbidități și, în primul rând, de vârsta pacienților la debutul sclerodermiei sistemice. La pacienții ce au dezvoltat maladia de bază la vârsta de până la 30 ani comorbiditățile dominante au fost afectarea renală și dereglarea metabolismului glucidic, iar la cei la care boala de bază s-a dezvoltat după 30 ani au prevalat maladiile degenerative a aparatului locomotor, hipertensiunea arterială și vasculopatiile aterosclerotice.

S-au înregistrat și dependențe de durata sclero-

dermiei sistemice și debutul comorbidităților. Așa comorbidități ca maladiile degenerative a aparatului locomotor și vasculopatiile aterosclerotice s-au dezvoltat la pacienții cu durata bolii de bază de până la 10 ani, ce demonstrează implicarea posibilă în declanșarea lor și a mecanismelor patogenice specifice sclerodermiei sistemice și nu doar a celor specifice populației generale.

Diagnosticul de boala Sjogren (cu prezența obligatorie a cheratoconjunctivitei sicca) a fost stabilit conform criteriilor diagnostice SICCA (Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance) propuse în 2012.

Folosind analiza statistică discriminantă următorii factorii au demonstrat influența asupra dezvoltării cheratoconjunctivitei sicca la pacienții cu sclerodermia sistemică – durata bolii mai mult de 10 ani, artralgiile și artrite în tabloul clinic al bolii, prezența pneumopatiei interstițiale, prezența factorului reumatoid în ser, activitatea înaltă a bolii de bază (scorul EUSTAR (EULAR Scleroderma Trials and Research Group) mai mare ca 3). Folosind acești factorii se poate prognoza dezvoltarea cheratoconjunctivitei sicca la pacienții cu sclerodermie sistemică cu precizia de 77,4% și absența ei – 72,3%.

Pentru analiza factorilor ce ar influența dezvoltarea osteoporozei, pacienții incluși în studiu au fost divizați în 2 grupe: 1) 90 pacienți cu sclerodermia sistemică și osteoporoză (confirmată prin DEXA); 2) 120 pacienți cu sclerodermia sistemică fără osteoporoză (confirmată prin DEXA). Datele clinico-evolutive ale pacienților incluși în studiu au fost analizate conform analizei statistice discriminante.

Folosind analiza statistică discriminantă următorii factorii au demonstrat influența asupra dezvoltării osteoporozei la pacienții cu sclerodermia sistemică – indicele masei corporale scăzut, menopauza precoce, durata bolii mai mult de 5 ani, corticoterapia cu durata mai mare de un 1 an, artralgiile la debutul bolii, prezența sindromului Raynaud, paradontopatie, afectarea intestinului subțire în cadrul bolii de bază. Folosind acești factori se poate prognoza dezvoltarea osteoporozei la pacienții cu sclerodermie sistemică cu precizia de 79,1% și absența ei – 74,8%.

Concluzii

1. Maladiile autoimune asociate sunt frecvente la pacienții cu sclerodermie sistemică, cele mai obișnuite asocieri fiind tireoidita autoimună și sindromul Sjogren. Un screening pentru maladiile autoimune asociate este recomandat tuturor celor ce suferă de

sclerodermie sistemică pentru un management adecvat și complex al acestor pacienți.

2. La pacienții ce au dezvoltat boala de bază la vârsta de până la 30 ani comorbiditățile dominante au fost afectarea renală și dereglarea metabolismului glucidic, iar la cei la care boala de bază s-a dezvoltat după 30 ani au prevalat maladiile degenerative ale aparatului locomotor și vasculopatiile aterosclerotice. Așa comorbidități ca maladiile degenerative a aparatului locomotor și vasculopatiile aterosclerotice s-au dezvoltat la pacienții cu durata bolii de bază de până la 10 ani, ce demonstrează implicarea posibilă în declanșarea lor și a mecanismelor patogenice specifice sclerodermiei sistemice și nu doar a celor specifice populației generale.

3. Prezența unor factori la pacienții cu sclerodermie sistemică pot prognoza dezvoltarea cheratoconjunctivitei sicca cu o precizie de 77,4% și anume durata bolii mai mult de 10 ani, artralgiile și artrite în tabloul clinic al bolii, prezența pneumopatiei interstițiale, prezența factorului reumatoid în ser, activitatea înaltă a bolii de bază.

4. Prezența unor factori la pacienții cu sclerodermie sistemică pot prognoza dezvoltarea osteoporozei cu o precizie de 79,1% și anume indicele masei corporale scăzut, menopauza precoce, durata bolii mai mult de 5 ani, corticoterapia cu durata mai mare de un 1 an, artralgiile la debutul bolii, prezența sindromului Raynaud, paradontopatie, afectarea sclerodermică a intestinului subțire.

Bibliografie

1. Compendiu de Reumatologie, sub redacția Gropă Liliana. Chișinău, 2009, p.53-58.
2. Groppa Liliana, Agachi Svetlana, Deseatnicova Elena, Russu Eugeniu, Rotaru Larisa, Cepoi-Bulgac Daniela. Sclerodermia sistemică la adult. Protocol Clinic Național. Chișinău, 2014, 35p.
3. Christopher P. Denton, Michael Hughes, Nataliya Gak, Josephine Vila, Maya H. Buch, Kuntal Chakravarty, Kim Fligelstone, Luke L Gompels, Bridget Griffiths, Ariane L. Herrick, Jay Pang, Louise Parker, Anthony Redmond, Jacob van Laar, Louise Warburton, Voon H. Ong. BSR and BHR guideline for the treatment of systemic sclerosis – full document. http://www.rheumatology.org.uk/includes/documents/cm_docs/2015/s/ssc_full_guideline.pdf.
4. Kowal-Bielecka Otylia, Fransen Jaap, Avouac Jerome, et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* doi:10.1136/annrheumdis-2016-2099.
5. Steen VD: Systemic sclerosis in Rheumatology, edited by Marc C. Hochberg, 6th edition, Mosby-Elsevier, 2015, p.1153-1223.

CAZURI CLINICE

PNEUMONITA DE HIPERSENSIBILITATE – DIFICULTĂȚI DIAGNOSTICE

Victoria Brocovschii^{1,2} – asist. univ., competitor,

Victor Botnaru¹ – dr. hab. șt. med., prof. univ.,

Oxana Munteanu¹ – dr. șt. med., conf. univ.,

Doina Rusu^{1,2} – dr. șt. med., conf. univ.,

Diana Calaraș¹ – dr. șt. med., asist. univ.,

¹Disciplina de pneumologie și alergologie,

Departamentul Medicină Internă,

IPUSMF „Nicolae Testemițanu”,

²Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”

tel.: +373 22 205507, victoria.brocovschii@usmf.md

Rezumat

Pneumonita de hipersensibilitate (PH) definește răspunsul imun exagerat, la indivizi susceptibili, la inhalări repetate de pulberi organice, tradus prin inflamația parenchimului pulmonar. Diversitatea leziunilor imagistice în PH, dificultățile de identificare a alergenilor și de evitare a lor, precum și multiplele efecte adverse ale corticoterapiei prezintă o adevărată provocare, pe care vin să le ilustreze următoarele cazuri clinice. PH necesită o abordare multidisciplinară prin dificultățile de diagnostic diferențial.

Cuvinte-cheie: pneumonita de hipersensibilitate, alveolita alergică extrinsecă, pneumalergeni

Summary. Difficulty in diagnosis of hypersensitivity pneumonitis

Hypersensitivity pneumonitis (HP) is defined as an exaggerated immune response to repeated inhalation of organic dusts in susceptible individuals, expressed by inflammation of the lung parenchyma. The diversity of imaging lesions in HP, the difficulties in identifying and avoiding the allergens, and the numerous side effects of corticosteroid treatment represent the challenges the clinician has to deal with, which are highlighted in the following clinical cases. HP demands a multidisciplinary approach due to the differential diagnosis challenges and the pitfalls in diagnosis and management.

Key words: hypersensitivity pneumonitis, extrinsic allergic alveolitis, organic dusts

Резюме. Аллергический альвеолит: проблемы диагностики

Аллергический альвеолит (АА) обусловлен чрезмерным ответом иммунной системы на повторное вдыхание органической пыли, проявляющийся воспалительными изменениями легочной паренхимы. Разнообразие рентгенологической картины при АА, трудности в идентификации и исключении аллергенов, а также многочисленные побочные эффекты кортикотерапии осложняют задачу своевременной диагностики и лечения, что и продемонстрировано представленными клиническими случаями. АА требует мультидисциплинарного подхода.

Ключевые слова: аллергический альвеолит, экзогенный аллергический альвеолит, пневмоаллергены

Introducere

Pneumonita de hipersensibilitate (PH), cunoscută și ca alveolita alergică extrinsecă, definește răspunsul imun exagerat, la indivizi susceptibili, la inhalări repetate de pulberi organice, tradus prin inflamația parenchimului pulmonar. Agenți etiologici sunt multipli, pot fi afectați atât copiii, cât și adulții [1-3].

Deși o definiție unanim acceptată nu există, prin consens au fost acceptate câteva caracteristici cheie: PH este o patologie pulmonară care poate fi sau nu acompaniată de manifestări sistemice (ex. febra sau pierdere ponderală); este cauzată de inhalarea

unor antigene la care individul este sensibilizat și manifestă hipereactivitate; este definită ca expunerea la un antigen, sensibilizarea la acest antigen, dar și prezența manifestărilor clinice. Există însă și subiecți expuși, care vor dezvolta un răspuns imun antigen-specific, limitat la majorarea valorilor serice ale anticorpilor tip IgG și creșterea numărului de limfocite pulmonare, dar care nu vor dezvolta niciodată boala [2-4].

Conform registrelor de pneumopatii interstițiale difuze din unele țări europene, PH ar reprezenta 4-15% dintre toate pneumopatiile interstițiale difuze

Tabelul 1

Principali agenți etiologici ai PH [1]

Boala	Antigenul	Sursa
Bacterii și fungi		
Plămân de fermier	Saccharopolyspora rectivirgula	Fân, cereale mucegăite
Plămân de umidificator	Thermoactinomyces spp	Sisteme ventilație contaminate, rezervoare de apă
Plămânul lucrătorului cu ciuperci	T. sacchari	Compost mucegăit
Suberoză	Thermoactinomyces viridis, Aspergillus fumigatus, Penicillium frequentans,	Plută mucegăită
Plămân de detergent	Enzime de Bacillus subtilis	Detergenți
Plămânul lucrătorului în malț	Aspergillus fumigatus	Orz mucegăit
Spălarea brânzei	Penicillium casei, A.clavatus	Brânză mucegăită
Plămânul lucrătorului în lemn	Alternaria spp., praf de lemn	Praf de stejar, pin, etc
Plămânul viticultorului	Botrytis cinerea	Mucegai pe struguri
Boala perdelei de duș	Phoma violacea	Perdea de duș mucegăită
Plămânul de SPA/ hot-tub-lung	Mycobacterium avium	
Pl. lucrător cu cartofi	Thermophilic actinomycetes	Mucegai pe cartofi
Prelucrarea metalelor	Mycobacterium immunogenum	Contaminarea soluțiilor de prelucrare a metalelor
Proteine animale/insecte		
Boala crescători de păsări/ de pești	Excremente, pene / hrana peștilor	Papagali, porumbei, găini, curcani
Plămânul cojocarului / veterinarului / morarului	Blana animalelor / proteine animale / gărgărița de grâu	Urina, ser, piele, proteine animale, grâu contaminat
Altele		
Manufacturieri de plastic, pictori, lucrători în industria electronică		Izocianați

[2, 3]. Deși incidența și prevalența este dificil de estimat cu precizie, multe cazuri rămân nediate diagnosticate, inclusiv și din lipsa unor criterii uniforme. Prevalența variază în diferite regiuni sau țări, în dependență de activitățile sau hobby-urile individuale. Se estimează că 1-9% dintre fermierii expuși la fungi din fânul mucegăit vor dezvolta plămânul fermierului și 6-20% dintre cei expuși la pene și dejectii de păsări vor dezvolta plămânul crescătorului de păsări [2-7].

Diversitatea leziunilor imagistice în PH, dificultățile de identificare a alergenelor și de evitare a lor, precum și multiplele efecte adverse ale tratamentului corticosteroidian prezintă reale dificultăți în managementul acestor pacienți. Următoarele cazuri clinice vin să ilustreze provocările la care medicii și pacienții sunt expuși.

Rezultate și discuții

La o pacientă de 18 ani, nefumătoare, cu rinită alergică de 5 ani (cu sensibilizare la polen și fungi), prezentată pentru dispnee și wheezing cu durată de 2 ani a fost suspectat astmul bronșic atopic. Testele funcționale pulmonare au pus în evidență dereglările funcționale restrictive (FVC 65%; FEV1 69%, RV 154%, TLC 85%), cu DLCO 72%. Defectul func-

țional ventilator restrictiv cu DLCO redus, în absența modificărilor la radiografie a impus HRCT pulmonară, care a evidențiat bilateral multipli noduli centrolobulari tip ”sticlă mată”, cu respectarea sinusurilor costo-diafragmatice (fig. 1), PH fiind prima opțiune diagnostică. Limfocitoza în lavajul bronhoalveolar (LBA) 42% a consolidat supoziția de PH, confirmată prin identificarea precipitinelor serice pentru *Aspergillus fumigatus*, anamnestice fiind identificată expunerea la fungi la domiciliu.

Identificarea antigenelor și excluderea lor este esențială în managementul pacienților cu PH. IgG serice specifice pentru alergenul suspectat trebuie activ căutate; pot fi prezente și la indivizii asimptomatici expuși, dar și fals- pozitive în cazurile cronice, astfel prezența precipitinelor serice indică doar expunerea. Nu sunt însă disponibile teste validate pentru toate tipurile de antigene sau substanțele, la care pot fi expuși pacienții [1-3,6]. Testele de provocare inhalatorii sunt rezervate centrelor de cercetare. În cazul pacienței noastre, reexpunerea la fungi în timpul renovării locuinței, a cauzat o exacerbare cu declinul funcției pulmonare și scăderea factorului de transfer (↓ DLCO 64% TLC 72% RV 98% FVC 61% FEV1 63%). Pe

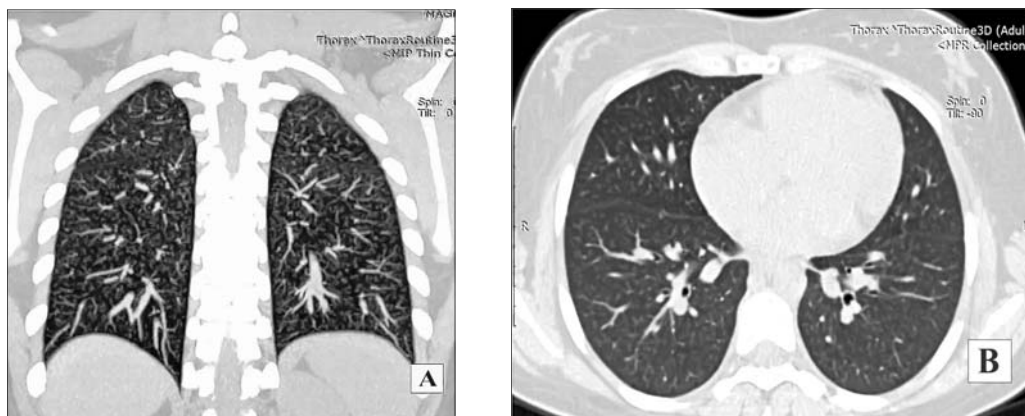


Fig. 1. HRCT pulmonară, bilateral multipli noduli centrolobulari tip "sticlă mată", cu respectarea sinusurilor costo-diafragmatice

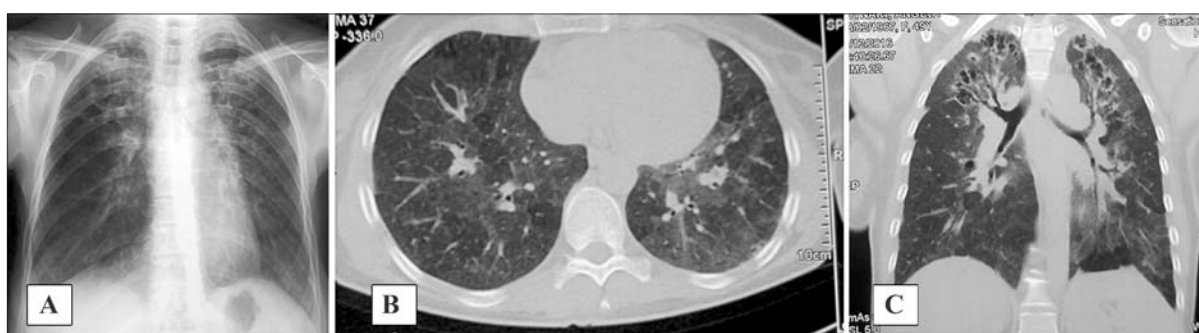


Fig. 2. A. Radiografia cutiei toracice – modificări infiltrative apicale bilateral. B, C HRCT pulmonară - noduli pulmonari centrolobulari, sticlă mată cu distribuție mozaică, modificări în "fagure de miere" lobii superiori bilateral cu respectarea sinusurilor costodiafragmatice. Bronșiectazii în regiunile apicale bilateral

fondalul tratamentului steroidian cu ameliorare clinică importantă, dar cu restabilire lentă a defectului funcțional [2,3].

Într-o țară cu incidență mare a tuberculozei, o altă provocare sunt modificările imagistice apicale (în fagure de miere) din PH cronică, care fără HRCT mimează leziunile infiltrativ-destructive din tuberculoză. Este cazul unei paciente de 49 ani, crescătoare de porumbei, cu istoric de TBC pulmonară BAAR+ la vârsta de 18 ani, la care s-a stabilit recidiva doar imagistic, fără identificarea *M.tuberculosis*, urmând 2 ani medicație antituberculoasă.

Datele imagistice HRCT pulmonare se prezintă cu noduli pulmonari centrolobulari, "sticlă mată" cu distribuție mozaică, modificări în "fagure de miere" lobii superiori bilateral (fig. 2). Pattern-ul restrictiv la testele funcționale (FVC 47%, FEV1 53%, TLC 63%, ↓↓ DLCO 19%), limfocitoza în LBA și titrul crescut al IgG serice la pene și dejecții de porumbei au fundamentat diagnosticul de PH și tratamentul steroidian. Tuberculoza fiind exclusă prin investigații microbiologice și culturi negative pentru *M.tuberculosis*.

Imunosupresia din corticoterapia sistemică în PH deschide larg poarta pentru infecții, inclusiv

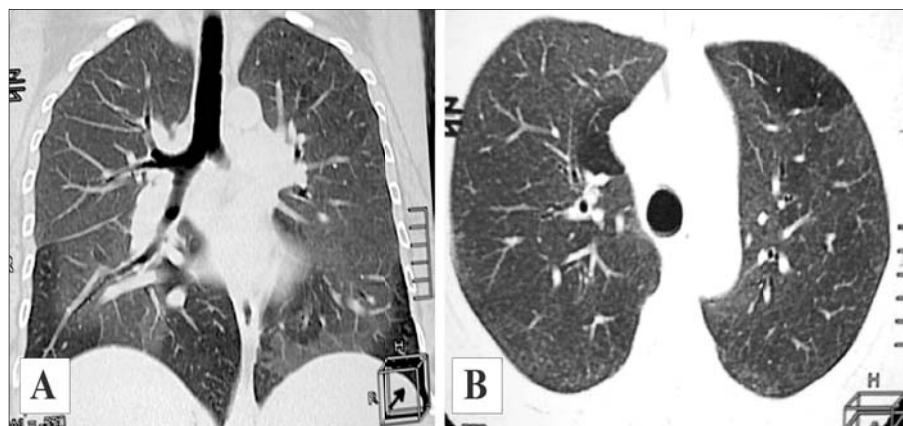


Fig. 3. HRCT pulmonar – modificări tip sticlă mată cu noduli centrolobulari, bilateral în câmpurile pulmonare, respectarea sinusurilor costodiafragmatice

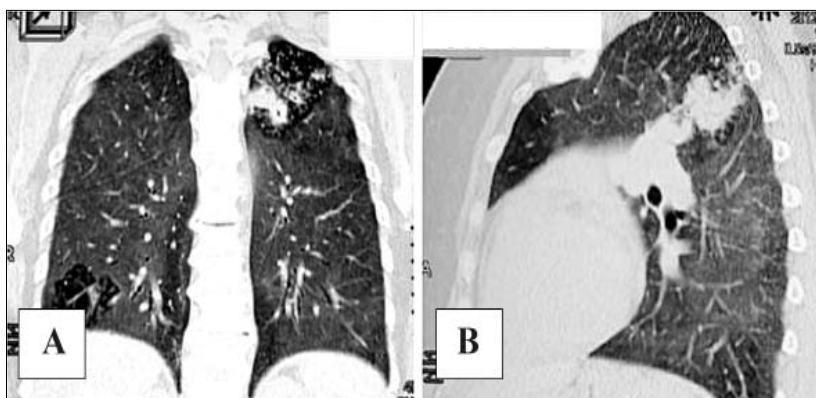


Fig. 4. HRCT pulmonară – consolidări pulmonare lob superior pe stânga și lob inferior pe dreapta, pe fundal de sticlă mată bilateral

tuberculoza. Este și cazul pacientei de 47 ani cu PH subacută (diagnostic stabilit în urma datelor imagistice, caracterul limfocitar 78% al LBA și *pattern*-ul restrictiv funcțional FVC 75%, FEV1 77%, TLC 75%, RV 120% cu DLCO scăzut 48%), dar fără identificarea precipitinelor serice, fiind suspectată expunerea la locul de muncă.

Dispneea la efort mic, tusea chinuitoare cu expectorație scundă, subfebrilitatea apărute la 7 luni de corticoterapie cu tabloul radiologic și HRCT de consolidări pulmonare în LSS și LID, pe fondalul opacităților extinse tip „sticlă mată” au dictat suspiciunea de tuberculoză, confirmată microbiologic [8].

Concluzii

Diversitatea modificărilor imagistice, dificultățile de identificare și excludere a alergenelor, dar și tratamentele corticosteroiene de durată și cu multiple efecte adverse, sunt provocări în fața medicilor, dar și a pacienților.

Diagnosticul necesită un înalt nivel de suspiciune și impune o abordare multidisciplinară prin dificultățile de diagnostic diferențial.

Bibliografie

1. Strimbu I., et al., *Societatea Romana de Pneumologie. Grupul de lucru pentru Pneumopatii interstițiale difuze și sarcoidoză. Ghid de diagnostic și tratament al pneumopatiilor interstițiale difuze*. 2015: p. 153.
2. Spagnolo, P., et al., *Hypersensitivity Pneumonitis: A Comprehensive Review*. J Invest Allergol Clin Immunol, 2015. **25**(4): p. 237-50; quiz follow 250.
3. Cordier, J.-F., Welte T., *Orphan Lung Diseases*. European Respiratory Monograph, 2011: p. 375.
4. Chan, A.L., et al., *Bird fancier's lung: a state-of-the-art review*. Clin Rev Allergy Immunol, 2012. **43**(1-2): p. 69-83.
5. Lacasse, Y., M. Girard, and Y. Cormier, *Recent advances in hypersensitivity pneumonitis*. Chest, 2012. **142**(1): p. 208-17.
6. Girard, M. and Y. Cormier, *Hypersensitivity pneumonitis*. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2010. **10**(2): p. 99-103.
7. Selman, M., A. Pardo, and T.E. King, Jr., *Hypersensitivity pneumonitis: insights in diagnosis and pathobiology*. Am J Respir Crit Care Med, 2012. **186**(4): p. 314-24.
8. Botnaru, V., Munteanu. O., *Imagistica toracică în cazuri clinice comentate*. 2012.

PATOLOGIILE ORFANE: SINDROMUL DE LIPODISTROFIE FAMILIALĂ PARȚIALĂ

Zinaida Alexa – asist. univ., dr. în șt. med., Catedra Endocrinologie,
IP USMF „Nicolae Testemițanu”, șef secție Endocrinologie Spitalul Clinic Republican,
Anastasia Casieanciuc – medic rezident, Catedra Endocrinologie,
IP USMF „Nicolae Testemițanu”

Rezumat

Lipodistrofia familială parțială reprezintă o patologie genetică extrem de rară, inclusă în ghidul patologiilor orfane. Manifestarea clinică a acesteia presupune repartizarea neuniformă a țesutului adipos în asociere cu un șir de complicații metabolice apărute drept consecință a adipogenezei imperfecte. Pacientul diagnosticat cu lipodistrofie familială parțială necesită o abordare multidisciplinară orientată spre aplanarea dereglărilor metabolice. În articol este descris un caz clinic de lipodistrofie familială parțială tip 2 diagnosticarea cărui a fost posibilă în rezultatul dezvoltării tulburărilor metabolice specifice.

Cuvinte-cheie: lipodistrofia familială parțială, diagnosticarea, prezentare de caz

Summary. Orphan pathologies: familial partial lipodystrophy

Familial partial lipodystrophy is a rare disease, caused by gene mutation, introduced in "The National Organization for Rare Disorders Guide". The Dunnigan-type familial partial lipodystrophy is characterized by a variable loss of fat in the extremities and trunk and excess subcutaneous fat in the chin and supraclavicular area. Associated metabolic abnormalities, which result from imperfect adipogenesis, include severe dyslipidemia, insulin resistance and low leptin level. In this report, we present clinical and genetic features of a woman with familial partial lipodystrophy type 2, diagnosed due to development of the diabetes mellitus.

Key words: familial partial lipodystrophy, diagnosis, case presentation

Резюме. Орфанные заболевания: семейная частичная липодистрофия

Семейная частичная липодистрофия является очень редким генетическим синдромом, будучи включённым в регистр орфанных заболеваний. Главным клиническим проявлением выступает неравномерное распределение подкожной жировой ткани. Причиной сему служит мутация генов, отвечающих за липогенез. В качестве осложнений, данное заболевание сопровождается множественными метаболическими нарушениями, которые и определяют момент обращения этих пациентов к врачу. Далее будет описан клинический случай семейной частичной липодистрофии 2-го типа, диагностика которого стала возможной вследствие развития сахарного диабета.

Ключевые слова: семейная частичная липодистрофия, диагностика, презентация случая

Introducere. Lipodistrofiile reprezintă un grup de patologii caracterizate prin pierderea selectivă a ţesutului adipos subcutanat în diferite regiuni ale corpului, variind de la arii de dimensiuni mici pe anumite segmente ale corpului, până la absenţa ţesutului adipos subcutanat pe toată suprafaţa corpului. Se cunosc 2 grupuri principale de lipodistrofii: congenitale (familiale sau genetice) şi secundare, fiind consecinţa administrării de medicamente sau în cadrul altor patologii (dobândite) [3].

De cele mai multe ori, lipodistrofia este asociată cu modificări metabolice, precum insulinorezistenţa, diabetul zaharat, steatoza hepatică sau steatohepatita, şi dislipidemia. Acestea pot fi cauza unor comorbidităţi severe: pancreatita acută (consecinţa hipertrigliceridemie), ciroza hepatică sau patologia cardiovasculară precoce. De asemenea, drept manifestări ale tulburărilor metabolice pot servi xantoamele (consecinţa hipertrigliceridemie), acantosis nigricans (din cauza insulinorezistenţei severe) şi sindromul ovarelor polichistice (SOP) [2,4,6].

Clasificarea lipodistrofiilor se face în funcţie de distribuţia pierderii ţesutului adipos (parţială sau generalizată), precum, şi în dependenţă de etiologia procesului (congenital sau dobândit). Astfel, se cunosc 4 subtipuri majore de lipodistrofii: lipodistrofia congenitală generalizată (LCG), lipodistrofia dobândită generalizată (LDG), lipodistrofia familială parţială (LFP) şi lipodistrofia parţială achiziţionată (LPA). Această clasificare reprezintă o schemă de lucru pentru înţelegerea în linii generale a acestui grup vast de patologii, însă nu poate include toate sindroamele, datorită heterogenităţii manifestărilor clinice, paternului de repartizare a ţesutului adipos şi bazei genetice care urmează încă să fie studiată [2,6].

Din grupul lipodistrofiilor familiale, cea mai frecventă este lipodistrofia familială parţială tip 2 (sindromul Dunnigan, LFP2) [11].

În 85-90% cauza LFP2 este mutaţia în gena *LMNA* localizată pe cromozomul 1q21-22 care codifică laminele A şi C, elementele componente ale laminei nucleare. Mutaţia presupune substituţia unui aminoacid bazic (arginina) cu unul neutru (triptofan, glutamina, leucină), drept consecinţe fiind adipogeneza defectă, lipotoxicitatea şi apoptoza prematură a adipocitelor. Mutaţiile în gena *LMNA* au o manifestare clinică heterogenă, inclusiv distrofii neuromusculare şi cardiace, lipodistrofii şi sindromul îmbătrânirii premature [5,7,11,12].

La persoanele cu sindromul Dunnigan redistribuţia ţesutului adipos subcutanat presupune exces pe faţă, gât şi intraabdominal, cu atrofie pe membre şi trunchi. Fenotipul este uşor recunoscut la femei, însă diagnosticarea în rândul bărbaţilor este mai dificilă, ultimii având musculatura mai evident dezvoltată. Persoanele suspecte de LFP2 prezintă manifestări ale insulinorezistenţei – acantosis nigricans sau sindromul ovarelor polichistice (ciclul menstrual neregulat, hirsutism), diabet zaharat şi hipertrigliceridemie severă. Frecvent aceste manifestări debutează în perioada pubertară [3].

Diagnosticul poate fi stabilit în baza examenului clinic, examenului imagistic al repartiţiei ţesutului adipos (RMN, CT) şi evaluării statutului metabolic (hipertrigliceridemia, nivel scăzut de HDLc, hiperinsulinemie, alterarea toleranţei la glucoză, nivel scăzut de leptină şi adiponectină). Se recomandă dozarea enzimelor hepatice, USG abdominală, evaluarea ritmului cardiac, eventual a aterosclerozei precoce. Examinarea genetică confirmă diagnosticul.

Tratamentul lipodistrofiilor presupune corecţia dereglărilor metabolice şi managementul complicaţiilor. Regimul alimentar cu conţinut redus de lipide şi glucide şi efortul fizic dozat pot ameliora manifestările metabolice. Tratamentul medicamentos presupune utilizarea metforminei (pentru a reduce insulinorezis-

tența) și preparatelor hipolipemiante (statine, fibrati). Metreleptina, analog al leptinei umane, are o utilizare limitată în lume, fiind asociat cu regresia steatozei hepatice și a dereglărilor metabolice. Chirurgia plastică poate fi utilă în cazurile unor dismorfii severe [14].

Descrierea cazului clinic:

Pacienta C, 22 ani, a fost internată în mod urgent în secția Endocrinologie a Spitalului Clinic Republican (SCR) în noiembrie 2012 în legătură cu depistarea glicemiei 27,0 mmol/l cu diagnosticul prezumptiv: Diabet zaharat tip 1 primar depistat.

În cadrul examenului obiectiv se observă:

- Hipertrofia musculară pe membre;
- Prezența zonelor de acantozis nigricans pe gât, în fosele axilare și zonele inghinale;
- Repartizarea neuniformă a țesutului adipos: atrofie pe abdomen și membre; facies rotund și gât gros;
- Hipertrofia musculară pe membre;
- Date antropometrice: m = 70 kg, h = 169 cm, IMC = 24,5 kg/m².

Datele anamnestice: modificările morfotipice (repartiția neuniformă a țesutului adipos și hipertrofia musculară) au apărut de la vârsta de 13 ani, anterior pacienta s-a dezvoltat conform vârstei. Menarha la 13 ani, timp de 1 an – ciclul menstrual regulat. La vârsta de 14 ani se instalează amenoreea secundară, apare excesul ponderal (74 kg) și cefaleea bitemporală. Tomografia cerebrală (CT) efectuată nu a evidențiat date de patologie. În anul 2005 (la vârsta de 15 ani) din cauza pilozității excesive pe membre și a disfuncției ovariene a fost suspectat sindromul adrenogenital. Însă dozarea hormonilor (17 ketosteroidi, DHEAs, testosteronul – limitele normei) a exclus patologia suprarenaliană cu stabilirea diagnosticului de Disfuncție ovariană cu sindrom hirsutic pentru care a fost recomandat tratamentul cu contraceptive orale, ulterior pacienta fiind la evidența medicului ginecolog (an 2005-2011). În noiembrie 2012 se adresează la medicul endocrinolog cu rezultatele CT abdominal unde se determină o formațiune de volum în suprarenală stângă (sugestivă pentru lipom), ocazional se apreciază glicemia – 27 mmol/l din care motiv este internată în mod urgent în secția Endocrinologie SCR.

Anamneza eredo-colaterală – neagravată.

În cadrul spitalizării examenul paraclinic a evidențiat:

- modificări ale metabolismului glucidic: valori crescute ale glicemiei 13,4 – 19,1 mmol/l, hemoglobina glicozilată (HbA1c) – 11%
- modificări ale metabolismului lipidic: colesterol total – 5,2 mmol/l, trigliceride – 3,4 mmol/l, HDLc – 0,91 mmol/l
- insulinorezistență: HOMA IR = 5,56

• steatoză hepatică confirmată la USG și RMN organelor abdominale: Hepatomegalie asociată cu modificări difuze în parenchimul ficatului cu caracter mixt (toxic și dismetabolic) și examen biochimic: GGTP – 199,9 - 174 (9-64 U/l).

• examenul hormonal – date de patologie nu a evidențiat.

Prezența la pacientă a obezității disproporționale, insulinorezistenței, hepatomegaliei și dislipidemiei a permis suspectarea sindromului de Lipodistrofie familială parțială tip 2 (sdr. Dunnigan-Kobberling) confirmarea căruia necesită examenul genetic.

În cadrul examenului genetic a fost determinată mutația heterozigotă a genei LMNA/C codificatoare a laminei A, prin substituția argininei cu triptofan în poziția 482, date care confirmă diagnosticul de sindrom Dunnigan.

Tratamentul. Luând în considerație valorile crescute ale glicemiei și nivelul HbA1c a fost inițiată insulinoterapia după schema bazal-bolus împreună cu Metformin în doza sumară 1000 mg pe zi, în dinamică fiind atinse țintele glicemice propuse și pacienta fiind ulterior tratată doar cu Metformin. Concomitent, în contextul modificărilor hepatice au fost recomandate preparate hepatoprotectoare, iar pentru ameliorarea dislipidemiei a fost recomandat regimul alimentar hipolipidic și efortul fizic aerob.

Discuții. Lipodistrofia familială parțială tip 2 reprezintă o patologie autozomal dominantă cauzată de mutația în gena LMNA, codificatoare a proteinelor nucleare A și C [10]. LFP2 se referă la grupul de patologii cunoscute sub denumirea de laminopatii, având prevalența de 1 la 200000 [1]. La naștere, persoanele cu sindrom Dunnigan, prezintă o distribuție obișnuită a țesutului adipos, însă în perioada pubertară se constată pierderea acestuia în regiunea membrelor și trunchiului, cu redistribuție pe față, gât și organele abdominale [8,9]. Concomitent cu modificările morfotipice se dezvoltă și dereglările metabolice, diabetul zaharat reprezentând una din cele mai frecvente consecințe a acestora [13].

Cazul clinic descris reprezintă o variantă clasică a sindromului Dunnigan, pacienta prezentând modificările fenotipice specifice, dereglări metabolice și consecințele acestora. Deși, dereglările de ciclu menstrual au fost acuzele primare, la momentul internării în secția Endocrinologie SCR date de SOP nu au fost depistate, examenul hormonal și USG organelor bazinului mic fiind în limitele normei. Examenul paraclinic a evidențiat prezența la pacientă a diabetului zaharat, dislipidemiei și steatozei hepatice, tratamentul fiind axat pe corecția acestora. Examenul genetic a permis confirmarea diagnosticului presupus.

Concluzii. LPF trebuie inclusă în lista diagnos-

ticului diferențial în cazul persoanelor non-obeze cu semne de insulinorezistență, dislipidemie și steatoză hepatică. Cunoașterea criteriilor de diagnosticare a lipodistrofiilor permite o diagnosticare precoce a acestora și o abordare multidisciplinară, orientată spre ameliorarea dereglărilor metabolice și a calității vieții pacientului.

Bibliografie

1. Al Shali K, Hegele RA. *Laminopathies and atherosclerosis. Arteriosclerosis. Throm Vasc Biol* 2004; 24:1591-5.
2. Chan JL, Oral EA. *Clinical classification and treatment of congenital and acquired lipodystrophy*. *Endocr Pract.* 2010; 16:310-323.
3. Garg A, Gorden Ph, Ora E, *The Physician's Guide to Lipodystrophy Disorders* 2012.
4. Garg A. *Lipodystrophies: genetic and acquired body fat disorders*. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:3313-3325.
5. Garg, A. *Acquired and Inherited Lipodystrophies*. *The New England Journal of Medicine*, 2004; 350, 1220-123.
6. Handelsman Y, Bloomgarden Z, Einhorn D, et al. *Lipodystrophy Detection Consensus Statement*, *Endocr Pract.* 2013;19(No.1).
7. Jacob KN, Garg A, *Laminopathies: Multisystem dystrophy syndromes*. *Mol Genet Metab* 2006;87: 289-302.
8. Ludtke A, Roos GM, van Hettaing M, et al. *Post-mortem findings in Dunnigan-type familial partial lipodystrophy*. *Diabet Med.* 2010;27:245-6.
9. Ludtke A, Genschel J, Brabant G, et al. *Hepatic steatosis in Dunnigan-type familial partial lipodystrophy*. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:2218-24.
10. Novelli G, Muchir A, Sangiuolo F, et al. *Mandibuloacral dysplasia is caused by a mutation in LMNA-encoding lamin A/C*. *Am J Hum Genet* 71: 426-431, 2002.
11. Santos A, Ferreira S, Benazzi M, *Dunnigan-Type Familial Partial Lipodystrophy: Understanding and Treating the Syndrom*. *Open Journal of Endocrine and Metabolic Diseases*, 2017, 7, 22-34:
12. Su et al., *A Case Report of a Chinese Familial Partial Lipodystrophic Patient with Lamin A/C Gene R482Q Mutation and Polycystic Ovary Syndrome*. *Diabetes Case Rep* 2017;2:1.
13. Vantyghem MC, Pigny P, Maurage CA, et al. *Patients with familial partial lipodystrophy of the Dunnigan type due to a LMNA R482W mutation show muscular and cardiac abnormalities*. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5337-5346.
14. <http://www.orpha.net>

EVALUAREA ETAPIZATĂ A PACIENTULUI CU HEPATOPATIE NON-VIRALĂ COLESTATICĂ, ÎN FINAL DEFINITĂ CA SARCOIDOZĂ HEPATICĂ

Adela Țurcanu – dr. șt. med., conf. univ.,
 Ecaterina Pitel – medic rezident Medicină Internă,
 Eugen Tcaciuc – dr. hab. șt. med., conf. univ.,
 Andrei Munteanu – medic anatomopatolog,
 Maria Cojuhari – șef secție hepatologie ISMP SCR,
 Tatiana Burda – medic gastroenterolog ISMP SCR,
 IP USMF „Nicolae Testemițanu”,
 IMSP Spitalul Clinic Republican,
 Departamentul Medicină Internă: Disciplina Gastroenterologie
 adela.turcanu@usmf.md

Rezumat

Afectarea hepatică în sarcoidoza hepatică deseori este asimptomatică sau clinic silențioasă, doar unii pacienți pot dezvolta icter, coleastăz cronică, hipertensie portală cu/fără sindromul Budd-Chiari, ciroza fiind depistată la 1% dintre pacienți. În sarcoidoză granuloamele epiteliale hepatice sunt difuz răspândite în ficat (pot mima nodulii regenerativi la examenul imagistic), dar deseori confluiază inducând alterare severă hepatică, în special formele colestatice. Astfel, se poate dezvolta colangită granulomatoasă care evoluează cu ductopenie, fiind cauza colestazei cronice în sarcoidoză și necesitând un diagnostic diferențiat cu colangita biliară primară sau colangita sclerozantă primitivă. Raportăm un caz de sarcoidoză hepatică varianta colestatică în contextul căruia au fost excluse cu minuțiozitate alte boli colestatice hepatice. A fost prevăzută o revizuire a literaturii privind cazurile de ductopenie raportate în legătură cu sarcoidoza.

Cuvinte-cheie: sarcoidoza hepatică, coleastăz cronică, prezentare caz, revista literaturii

Summary. Phase assesment of the patient with colestatic non-viral hepatopathy defined as hepatic sarcoidose

Liver involvement in hepatic sarcoidosis is usually asymptomatic and clinically silent, only some patients may develop jaundice, chronic cholestasis, portal hypertension with/without Budd–Chiari syndrome; cirrhosis is detected in 1% of patients. Epithelioid granulomas have a diffuse liver distribution in sarcoidosis (they can look like regenerative nodules on imaging studies), but they often tend to confluence inducing severe hepatic injury, especially cholestatic forms. So, granulomatous cholangitis, which evolves with ductopenia, may develop; this being the cause of chronic cholestasis in sarcoidosis and requiring a differential diagnosis with primary biliary cholangitis and primary sclerosing cholangitis. We report a case of liver sarcoidosis, cholestatic form, in which context they were carefully excluded other cholestatic liver diseases. Was provided a literature review of reported cases of ductopenia in sarcoidosis.

Key words: liver sarcoidosis, cholestatic form, case presentation

Резюме. Поэтапная оценка пациента с холестатической невирусной гепатопатией, в финале определяемой как саркоидоз печени

Повреждение печени при саркоидозе печени часто протекает бессимптомно или клинически незаметно, только у некоторых пациентов может развиваться желтуха, хронический холестаза, портальная гипертензия с/без синдромом Бадда-Киари; цирроз был диагностирован у 1% пациентов. При саркоидозе, эпителиальные гранулемы печени рассеиваются в печень (могут имитировать регенеративные узелки) но часто они склонны к слиянию, вызывая серьезные изменения в печени, особенно холестатическую форму. Таким образом, может развиваться гранулематозный холангит, развивающий недостаточность желчных протоков, что является причиной хронического холестаза и требует дифференциальной диагностики с первичным билиарным холангитом и примитивным склерозирующим холангитом. Мы сообщаем о случае саркоидоза печени холестатического варианта в контексте которого были исключены другие холестатические заболевания печени. Был сделан обзор литературы о случаях недостаточности желчных протоков связанных с саркоидозом.

Ключевые слова: печеночный саркоидоз, хронический холестаза, презентация случая, обзор литературы

Introducere

Ficatul este al III-lea organ, după frecvență (după ganglionii limfatici și plămân) afectat de sаркоидозă. Afectarea hepatică deseori este asimptomatică sau clinic silențioasă, doar unii pacienți pot dezvolta icter, colestaза cronică, hipertensie portală cu/fără sindromul Budd-Chiari, ciroza fiind depistată la 1% dintre pacienți. În sаркоидозă granuloamele epiteliale hepatice sunt difuz răspândite în ficat (pot mima nodulii regenerativi la examenul imagistic), dar deseori confluează inducând alterare severă hepatică, în special formele colestatice. Examenul imagistic și biopsia hepatică sunt elemente obligatorii în evaluarea colestaței prelungite. Ductopenia asociată sаркоидозei hepatice detectată la un număr mic de cazuri (circa 20 de cazuri descrise), poate progresa în ciroză biliară primară cu complicațiile ulterioare.

Prezentare de caz: un bărbat de 35 ani a fost spitalizat, prezentând astenie fizică, prurit cutanat intens, periodic discomfort în hipocondriul drept, tuse seacă. Din istoricul bolii s-a aflat că pacientul se considera bolnav de doi ani, când a fost diagnosticat cu pneumonie în focare mici pe dreapta și suspectat pentru tuberculoză pulmonară (röntghenologic, CT pulmonar). A fost instituită antibioticoterapia. Examen microscopic al sputei- BAAR negativ, GeneXpert – MTB negativ. Ulterior pacientul prezintă o stare subiectivă cu ameliorare. Pleacă peste hotarele țării la muncă, revenind în atenția medicului peste 1 an, prezentând pruritul cutanat, jenă în hipocondrul drept, astenie fizică, transpirații nocturne, datele biochimice inițiale au relevat hipertransaminazemie (ALT 101 U/l), colestaза

semnificativă (Fosfataza alcalină 267 U/L, GGT 514 U/L), fără alterarea funcției de sinteză hepatică (albumină, protrombină normală). Examenul imagistic relevă hepatosplenomegalie, prezență de hemangiomi multipli hepatici (USG), focare multiple pulmonare cu excavare în lobii inferiori pulmonari (CT pulmonar). Anamnezicul eredocolateral indică prezența hepatitei virale delta la sora pacientului. Pacientul nu face abuz de alcool, este fumător (10-15 țigări per zi). La spitalizare se prezintă un pacient supraponderal, cu tegumente uscate, sunt prezente leziune de grataj, fără limfoadenopatii periferice, icter scleral. Examenul obiectiv pe sisteme a relevat prezența murmurului vezicular diminuat în ambii lobi, raluri uscate difuze bilateral pulmonar. FR 20 r/min, TA 130/80 mmHg, FCC 70 b/min. Abdomenul mărit în volum din conținutul țesutului adipos, sensibil la palpare în hipocondrul drept. Percutor și palpator a fost determinată hepatomegalie semidură, cu marginea rotunjită (cu 5 cm sub rebordul costal drept) și splenomegalie (cu 2 cm sub rebordul costal stâng) indoloră. Pacientul este spitalizat cu diagnosticul preventiv de *Hepatopatie cronică etiologic nedefinită varianta colestatică, cu activitate moderată. Pneumonie bazală bilaterală extraspitalicească (de exclus tuberculoza pulmonară și extrapulmonară)*. Evaluarea pacientului a fost etapizată și minuțioasă în vederea definirii etiologice și severității procesului.

Investigații de prima etapă:

- **Hemoleucograma și urograma** – fără modificări patologice
- **Teste biochimice:** ALT- 86,9 U/L; AST- 44,4

U/L; Fosfataza alcalină - **295** U/L; GGT-**819** U/L; alți parametri precum: proteina totală, albumina, protrombina, urea, creatinina, amilaza, lipaza, colinesteraza, bilirubina CRP – nu depășesc valorile de referință

- **Ionograma:** Ca- **2,74** mmol/L; sodiu, potasiu – limitele normalului
- **Markerii serologici hepatici:** HbsAg neg, antiHbsAg pozitiv, antiHBcorAg pozitiv, HbeAg neg, antiHBeAg neg, PCR ADN HBV cantitativ-nedetectabil
- **Anticorpi autoimuni:** Ac Anti-Nucleari, Ac Anti-dsDNAIgG, Ac Anti mitocondriali-M2 – negativi
- **IgA, IgM, IgG** – valori normale. CIC-74 (N=10-60)
- **FEGDS:** Gastropatie eritematoasă. Reflux filiar duodenogastric
- **Rg cut toracica:** Desen pulmonar accentuat, deformat. Hilurile pulmonare accentuate. Sinusurile pleurale libere. Diafragma net pe dreapta la nivelul coastei V. Cordul etalat pe diafragma.
- **Fibrobronhoscopia:** Endobronșită cronică catarală difuză bilaterală. Bronholavaj, s-a prelevat sputa la BK – negativ.
- **Spirometria:** Dereglări pronunțate ale funcției ventilației pulmonare de tip obstructiv. Hiperventilație pulmonară pronunțată (RV=178,3%).
- **CT abdominal cu contrast:** Aspect tomografic caracteristic pentru ciroza hepatică. Limfadenopatie regională a abdomenului prezentată prin creșterea numărului de ganglioni lângă curbura mică a stomacului, retropancreatic, în hilul hepatic și paraaortic mediu. Dimensiunile ganglionilor limfatici 5-10 mm, cu un aspect tomografic nemodificat. Splenomegalie.

Investigații de etapa a II-a

- **Colangiopancreatografia prin RMN:** Ficatul difuz mărit în dimensiuni, contururile neregulate, boselat. Structura internă neomogenă cu multipli *noduli de regenerare* până la 1,1 cm în diametru. Vena portă 1,6 cm. Limfadenopatia ganglionilor limfatici paraaortali, paracavali și la nivelul hilului hepatic. Ducturile biliare intrahepatice și extrahepatice fără modificări patologice.
- **Biopsie hepatică: Diagnosticul histopatologic:** în țesutul hepatic evaluat se detectă structuri nodulare cu mici zone de necroză celule epitelioide gigante - *granuloame de sarcoidoză* cu infiltrate limfocitare în tracturile portale, asociate cu fibroză periportală, infiltrare limfocitară semnificativă, steatoză macroveziculară. *Fibroza moderată a ducturilor biliare portale.*

Datele clinice și paraclinice fundamentate de examenul histologic au fost definitive în stabilirea diagnosticului clinic de *Sarcoidoză hepatică, varianta colestatică în contextul sarcoidozei pulmonare* și inițierea terapiei cu Prednisolon.

Discuții. Stabilirea sarcoidozei hepatice, în cazul prezentat a fost posibil după parcurgerea mai multor etape de diagnostic, vizându-se un plan diferențiat de evaluare, mai ales pe dimensiunea de excludere a bolilor hepatice colestatice. Inițial au fost suspectate colangita biliară primară și colangita sclerozantă primitivă, având în vedere prezența colestatizei prelungite (biologic și clinic) asociate cu limfadenopatia abdominală (CT abdominal) și hepatosplenomegalia. Dar prezența modificărilor pulmonare (evolutiv progresante), negativitatea autoanticorpilor specifici (AMA negativ), neconcordanța tabloului clinic-biologic și imagistic în vederea prezenței cirozei hepatice, precum și lipsa afectării tractului biliar extra- și intrahepatic (RMN regim colangiografic), au argumentat evaluarea ulterioară a pacientului prin biopsie hepatică. Examenul histopatologic a fost definitiv în stabilirea diagnosticului de Sarcoidoză pulmonară cu implicarea hepato-biliară, urmat de terapia cu steroizi și acid ursodeoxicolic. Sarcoidoza este o patologie sistemică caracterizată prin prezența granuloamelor necazeoase în organele afectate. Afectarea pulmonară este cel mai des întâlnită, iar afectarea hepatică se depistează la aproximativ 70% din pacienți [1,11]. Cel mai des pacienții cu afectare hepatică sunt asimptomatici, maladia fiind depistată din cauza nivelului ridicat al enzimelor hepatice; durerea în hipocondriul drept al abdomenului, pruritul și ictericitatea fiind de asemenea indici ai afectării ficatului. Rym Enaihem et al. (2016) publică rezultatele studiului care a inclus 7 pacienți cu sarcoidoză sistemică (evaluați pe durata a 3 ani) prezentând afectarea hepatică la 5 pacienți, manifestau hepatomegalie și coleastăză anicterică, biopsia hepatică a relevat prezența de granuloame, iar la 2 pacienți fibroză severă. Granuloamele în sarcoidoza hepatică sunt foarte mici și practic permanent prezente la biopsia hepatică. De obicei ele apar în zonele portală și periportală a sinusurilor hepatice, multe la număr, clar distribuite în parenchim, au același vârstă de maturare [10,11]. Granuloamele nu sunt unica caracteristică histologică a sarcoidozei hepatice. Colestaza hepatică este depistată la mai mult de jumătate din biopsii. Unul din factorii ce contribuie la aceasta pare a fi afectarea progresivă a ductului biliar interlobular ce duce la infiltrația inflamatorie a membranei bazale și formarea de granuloame portale [5,6]. În rezultatul fibrozei tracturilor portale se reduce numărul de ducturi biliare și apare ductopenia. Excluzând formarea granuloamelor, acest tablou histologic sea-

mână cu colangita biliară primară, de care este uneori dificil de diferențiat [7,8].

Tabelul 1

Criteria de diferențiere a sarcoidozei hepatice de colangită biliară primitivă

	Sarcoidoza	CBP
Testul cutanat Kveim-Siltzbach	Pozitiv (poate fi negativ în 20 % de cazuri acute)	Negativ
Anticorpi mitocondriali (AMA)	Absenți	Prezenți
Tablou histologic	Granuloame în aria portală și periportală	Infiltrate de plasmocite, limfocite și eozinofile angajate să distrugă ducturile biliare. Câteva granuloame slab diferențiate
Granuloame extrahepatice	Prezente	Absente
Nivelul enzimei de conversie a angiotensinei (SACE)	Ridicat	Normal
Nivelul IgM	Normal	Ridicat
Răspuns la corticosteroizi	Rapid	Lent

Colestaza intrahepatică severă cu/fără ductopenie poate fi prezentă la o categorie de pacienți diagnosticați cu sarcoidoză hepatică. Devaney K. și coaut [3] prezintă un studiu pe 100 de pacienți cu sarcoidoză hepatică, dintre care 58% prezintă coleastăz, 41% - necroinflamație și 20% - modificări vasculare. Dintre pacienții cu coleastăz - 19% dintre ei aveau leziuni ale ducturilor biliare asemănătoare cu cele din colangita biliară primară. Alți 13% pacienți aveau fibroză periductală densă fără inflamație, modificări similare pentru colangita sclerozantă primitivă. Reducerea numărului de ducturi biliare a fost descrisă în 37% cazuri. Este important de reținut ca granuloamele necazeoase nu sunt specifice și nu stabilesc cu certitudine diagnosticul de sarcoidoză. Afecțiunile granulomatoase ce pot mima sarcoidoza sunt limfoamele, infecțiile cu micobacterii (în special tuberculoza) și cele fungice. Mai puțin frecvent, granuloamele sarcoid-like pot să apară ca răspuns la un proces neoplazic, în urma expunerii ocupaționale la beriliu, precum și în diferite sindroame de imunodeficiență sau unele tratamente (cele cu α -interferon pentru hepatită, terapiile antiretrovirale) [1,2].

Concluzii

Sarcoidoza hepatică se poate asocia sarcoidozei pulmonare, dar poate fi stabilită și ca sarcoidoză hepatică izolată. Clinic sarcoidoza hepatică poate evolua cu manifestări de coleastăz (definite clinico-biochimic), ceea ce ne face să abordăm minuțios acești pacienți, în excluderea hepatopatiilor colestatice (colangita biliară primară, colangita sclerozantă primitivă sau colangita autoimună). Elementul definitoriu în stabilirea sarcoidozei hepatice rămâne examenul histologic, care va relata prezența granuloamelor non-cazeoase și modificările adiacente.

Bibliografie

1. Ayyala US, Padilla ML. Diagnosis and treatment of hepatic sarcoidosis. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2006; 9: 475-483.
2. Delfosse V, de Leval L, De Roover A, et al. Budd-Chiari syndrome complicating hepatic sarcoidosis: definitive treatment by liver transplantation: a case report. *Transplant Proc* 2009; 41:3432.
3. Devaney K, Goodman ZD, Epstein MS, Zimmerman HJ, Ishak KG. Hepatic sarcoidosis. Clinicopathologic features in 100 patients. *Am J Surg Pathol*. 1993;17:1272-1280.
4. Dourakis SP, Cokkinos DD, Soutatias AS, Alex-Opoulou A, Nezi V, Archimndritis AJ. A case of liver sarcoidosis mimicking cirrhosis. *Clin Imaging* 2007; 31: 47-49.
5. Dulai PS, Rothstein RI. Disseminated sarcoidosis presenting as granulomatous gastritis: a clinical review of the gastrointestinal and hepatic manifestations of sarcoidosis. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46:367.
6. Ebert EC, Kierson M, Hagspiel KD. Gastrointestinal and hepatic manifestations of sarcoidosis. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:3184.
7. Ishak KG. Sarcoidosis of the liver and bile ducts. *Mayo Clin Proc* 1998; 73:467.
8. Kennedy P, Zakaria N, Madawi SB, Papadopoulou AM, Murray-Lyon I, du Bois RM, Andreyev JN, et al. Natural history of hepatic Sarcoidosis and its response to treatment. *Eu J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18: 721-726.
9. Protocolului clinic național „Sarcoidoza la adult” al Ministerului Sănătății al RM nr.138 din 15.02.2013.
10. Tan CB, Rashid S, Rajan D, et al. Hepatic sarcoidosis presenting as portal hypertension and liver cirrhosis: case report and review of the literature. *Case Rep Gastroenterol* 2012; 6:183.
11. Tomazzi C, Waters B, Ismail MK, Sylvestre PB, Martinez-Hernandez A, Rieclya. Sarcoidosis mimicking primary sclerosing cholangitis requiring liver transplantation. *Ann Hepatol* 2008; 7:83-86.

HEMOPTIZIE DIN DOUĂ BOLI SEVERE

Victor Botnaru¹ – dr. hab. şt. med., prof. univ.,

Irina Voloşciuc¹ – medic rezident, drd.,

Oxana Munteanu¹ – dr. şt. med., conf. univ.,

Diana Condrăţchi² – cercet. şt.,

¹Departamentul Medicină Internă, Disciplina de pneumologie şi alergologie,
IP USMF „Nicolae Testemiţanu”,

²Institutul Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”

tel.: +373 79354720, volosciuc15@gmail.com

Rezumat

Definită ca şi eliminare de sânge provenit din căile aeriene subglotice prin cavitatea bucală, hemoptizia este un simptom alarmant pentru fiecare pacient şi determină adesea adresarea la medic. Identificarea cauzei este esenţială, hemoptizia fiind un simptom nespecific (descries în peste 100 de boli) pune probleme legate de originea sa benignă sau malignă. Trei cauze sunt estimate ca şi responsabile de peste 90% dintre hemoptiziile importante: tuberculoza, bronşiectaziile şi abcesul pulmonar. Prezentăm cazul unei paciente de 40 ani, la care hemoptizia, având ca şi etiologie interferenţa a două boli (bronşiectaziile şi stenoza mitrală) diagnosticate la etapa complicaţiilor, a determinat adresarea la medic. Comorbidităţile în bronşiectazii sunt frecvente şi contribuie substanţial la povara bolii şi la mortalitate. Valvulopatiile sunt raportate ca şi comorbidităţi ce influenţează mortalitatea şi rata supravieţuirii la pacienţii cu bronşiectazii. Deşi pacienta prezentată are o funcţie cardiacă prezervată cu un grad uşor de hipertensiune pulmonară, riscul de înrăutăţire precum şi de dezvoltare a endocardită bacteriană, având un focar de infecţie persistent (bronşiectaziile colonizate de *P. aeruginosa*) argumentează necesitatea unei monitorizări şi a unui tratament multidisciplinar ce ar putea îmbunătăţi prognosticul. Diagnosticarea tardivă a unor maladii invalidizante la stadiul de dezvoltare a complicaţiilor rămâne a fi o problemă chiar în condiţiile accesibilităţii metodelor de diagnostic necesare. Accesibilitatea la tratamentul antibacterian şi administrarea acestuia fără prescripţia medicului, fără identificarea bacteriilor şi a sensibilităţii acestora la antibiotice (în special la pacienţii cu bronşiectazii), pot avea un impact semnificativ asupra evoluţiei bolii şi a posibilităţilor terapeutice de viitor.

Cuvinte-cheie: hemoptizie, bronşiectazii, stenoza mitrală

Summary. Hemoptysis from two severe diseases

Defined as coughing up blood from subglottic airways, haemoptysis is an alarming symptom, which often makes the patient to seek for medical care. The identification of the cause is essential, haemoptysis being a nonspecific symptom (described in more than 100 diseases) implies some difficulties for clarifying its benign or malignant origin. There are three aetiologies accounted for 90 percent of the cases of massive haemoptysis: tuberculosis, bronchiectasis, and lung abscess. We present the case of a 40-year-old patient, in whom haemoptysis, diagnosed at the stage of complications, had the etiological interference of two diseases (bronchiectasis and mitral stenosis). Comorbidities in bronchiectasis are frequent and amplify the burden of disease, especially the mortality. Valvulopathies are reported as comorbidities that influence mortality and survival rates in patients with bronchiectasis. Although the patient has a preserved heart function with mild pulmonary hypertension, the risk for deteriorating and for bacterial endocarditis due to a persistent infection (bronchiectasis colonized by *P. aeruginosa*) justifies the need of a multidisciplinary monitoring and treatment that could improve the prognosis. The problem of late diagnosis of disabling illnesses at the stage of complication development is still a hot issue, even with all necessary diagnostic tools available. Accessibility to antibacterial treatment and its administration regardless the bacterial sensitivity to antibiotics (especially in patients with bronchiectasis) could have a significant impact on disease progression and future therapeutic options.

Key words: hemoptysis, bronchiectasis, mitral stenosis

Резюме. Кровохарканье при двух тяжелых болезнях

Кровохарканье, как выделение крови при кашле из дыхательных путей, является тревожным знаком для каждого пациента и часто служит главной причиной обращения к врачу. Так как кровохарканье является неспецифическим симптомом (описанный в более чем 100 заболеваниях), очень важно выявить этиологию, с уточнением между доброкачественным и злокачественным происхождением. Три причины оцениваются как ответственные за более чем 90% массивных кровохарканий: туберкулез, бронхоэктазы и абсцесс легкого. Представляем случай 40 летней пациентки, у которой появление кровохарканья, как осложнение двух болезней (бронхоэктазы и митральный стеноз), послужило причиной обращения к врачу. Сопутствующие заболевания у больных с бронхоэктазами описаны как частое явление, которые способствуют бремени болезни и смертности. Приобретенные пороки клапанов сердца наблюдаются как сопутствующие заболевания у больных с бронхоэктазами которые влияют на смертность и выживаемость пациентов. Поздняя диагностика тяжелых заболеваний в стадии развития осложнений остается важной проблемой даже в условиях доступности необходимых ди-

агностических методов. Доступность к антибиотикам без рецепта, лечение без идентификации бактерий и их антибактериальной чувствительности (особенно у пациентов с бронхоэктазами), может оказать существенное влияние на прогрессировании заболевания и терапевтические возможности на будущее.

Ключевые слова: крвохарканье, бронхоэктазы, митральный стеноз

Definită ca și eliminare de sânge provenit din căile aeriene subglotice prin cavitatea bucală, hemoptizia este un simptom alarmant pentru fiecare pacient și determină adesea adresarea la medic. Identificarea cauzei este esențială, hemoptizia fiind un simptom nespecific (descriș în peste 100 de boli) pune probleme legate de originea sa benignă sau malignă. Pacientul cu hemoptizie trebuie informat despre posibilitățile etiologice ale acesteea precum și despre riscurile și beneficiile strategiilor de management. Pacienții pot avea mai multe prezentări la camera de gardă cu diagnostice variate, bronșita cronică la un pacient cu tuse cronică, fiind considerată ca și cea mai frecventă cauză a hemoptiziilor mici. Atitudinea diagnostică deseori este influențată de dificultățile economice atât ale pacientului, cât și ale sistemului medical.

Prezentăm cazul unei paciente la care hemoptizia, având ca și etiologie interferența a două boli diagnosticate la etapa complicațiilor, a determinat adresarea la medic.

Caz clinic:

Pacientă de 40 ani, nefumătoare, neangajată, se prezintă cu acuze de dispnee la efort fizic moderat (mMRC 3), tuse cu expectorație muco-purulentă sub 150 ml/zi cu miros fetid, hemoptizii repetate în cantități mici, subfebrilitate, palpitații, dureri retrosternale cu caracter înțepător și astenie marcată.

Este cunoscută cu bronșită cronică de 20 ani, a născut un copil. Nu are sputoculturi efectuate. Tramentul antibacterian este recomandat de medicul de

familie, iar unele exacerbări le tratează desinestător în baza recomandărilor anterioare (asumându-și și decizia administrării, tipului și duratei antibioticoterapiei).

Primele investigații la cardiolog și pneumolog sunt determinate de apariția hemoptiziei la o pacientă de 40 ani. Examenul obiectiv, cu evidențierea *facies mitralis* și suflului sistolic mai intens în focarul mitralei (diastolicul omis, de rând cu clacmentul de deschidere al mitralei), au argumentat suspiciunea unei valvulopatii, confirmată la ecocardiografie (cuspele valvei mitrale îngroșate, amplitudinea deschiderii redusă, suprafața orificiului mitral 2,55 cm², gradientul presional 13,8 mmHg, FE 62%, presiune sistolică ventricular drept – 32 mmHg).

Radiografia toracelui (*fig. 1*) a exclus prezența unor modificări evidente ce ar susține diagnosticul de tuberculoză pulmonară (suspectată și prin IMC 18 kg/m²), dar a pus în evidență un desen pulmonar îmbogățit, cu multiple opacități inelare și tubulare în câmpurile pulmonare medii și inferioare bilateral, pe alocuri cu aspect de “rozetă” și un sindrom de hiperinflație. Tabloul auscultativ pulmonar era dominat de multiple raluri sibilante și ronflante, iar testele funcționale au evidențiat un defect ventilator tip obstructiv distal (MMEF 75/25 – 64%) și un sindrom de hiperinflație (VR – 260%, CPT – 160%). Analiza sputei la BAAR și testul biomolecular rapid la tuberculoză (GeneXpert) au fost negative, la fel ca și sputoculturile pe medii lichide și prin metoda Levenstein-Jensen.

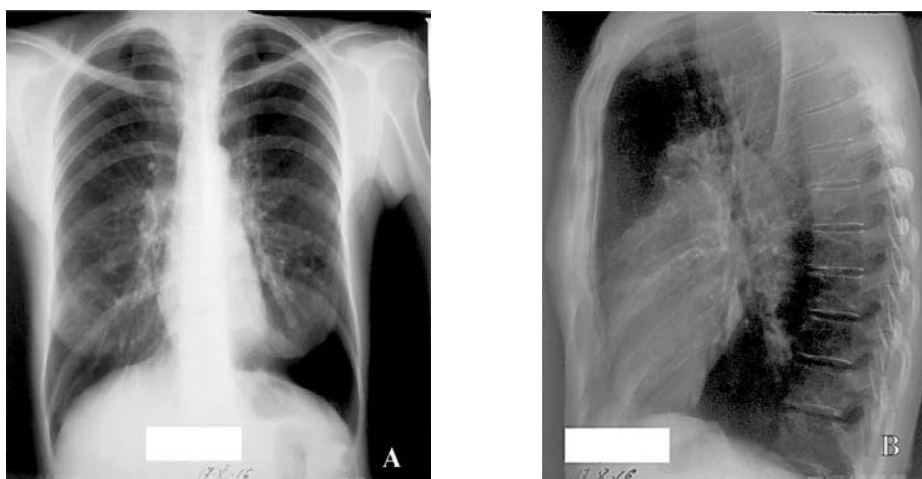


Fig. 1. Radiografia toracelui. A: incidența postero-anterioară – semne de hiperinflație (cutia toracică în formă de clopot, hipertransparența câmpurilor pulmonare, orizontalizarea coastelor, inima în picătură, aplatisarea hemidiafragmelor), accentuarea și deformarea desenului pulmonar bilateral (opacități inelare, îngroșarea pereților bronșici, semnul “șinelor de tramvai”). B: incidență laterală stângă – lărgirea diametrului antero-posterior al cutiei toracice, spațiul retrosternal clar lărgit

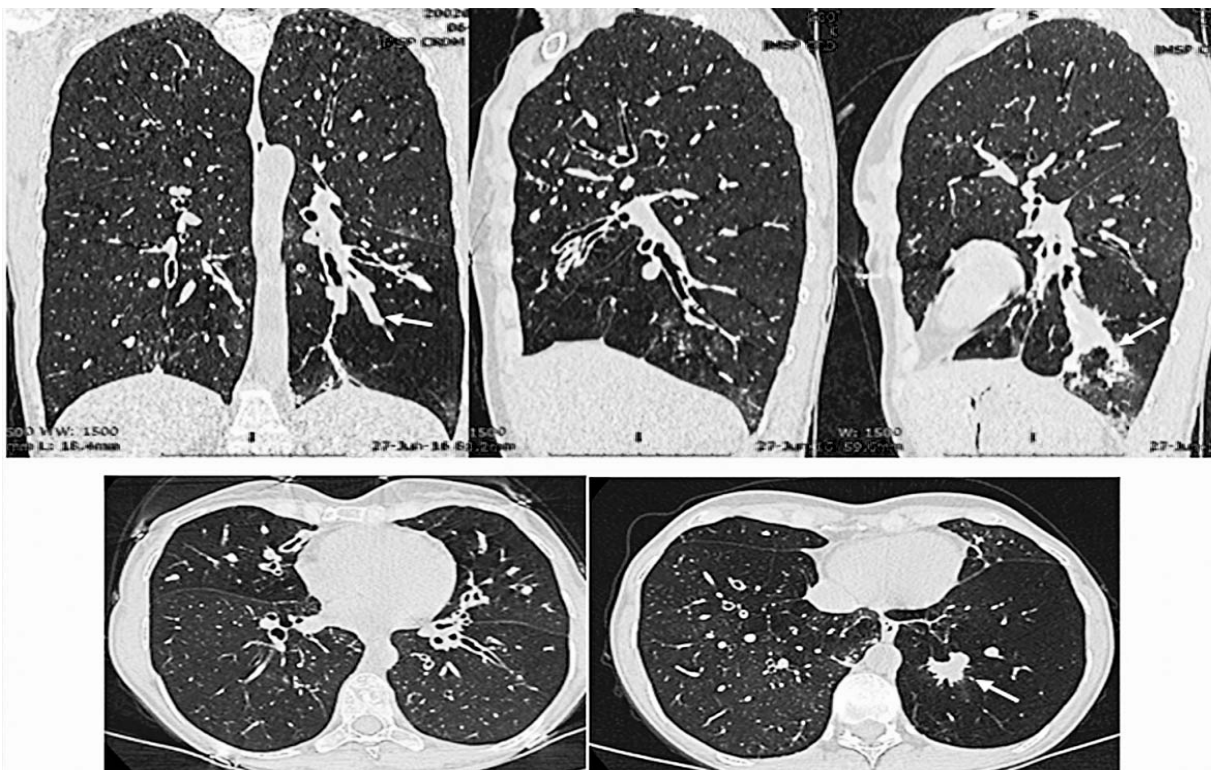


Fig. 2. HRCT toracelui – se vizualizează bilateral numeroase bronșiectazii cilindrice și varicoase (semnul “inelului cu pecete”, “șine de tramvai”), unele din ele impactate cu secreții (semnul degetului de mână - săgeți). Semne de emfizem centrolobular bilateral, mai exprimat în lobul inferior pe stânga cu rarefierea importantă a desenului pulmonar

Tomografia computerizată de rezoluție înaltă a confirmat prezența bronșiectaziilor cilindrice și varicoase extinse bilateral (fig. 2) cu un scor imagistic Reiff [1] de 10.

Colonizarea cu *Pseudomonas aeruginosa* confirmată prin sputoculturi repetate, vine să argumenteze prezența hemoptiziilor la o pacientă cu bronșiectazii, o boală de mai mulți ani subestimată sub masca bronșitei cronice. Deși identificat *Pseudomonas aeruginosa* sensibil, tratamentul de eradicare cu cefalosporine antipiocianice și fluorochinolone conform schemelor recomandate în protocolul clinic național [2] nu s-a reușit eradicarea infecției, dar s-a micșorat bronhoreea și stopat hemoptizia.

Discuții

Pacienții diagnosticați cu bronșită cronică consideră că e normal să tușească și să expectoreze, iar în condițiile economice actuale dificile, se pot adresa la medic foarte târziu, când tusea devine extrem de iritantă sau când apare hemoptizia. Trei cauze sunt estimate ca și responsabile de peste 90% dintre hemoptiziile importante: tuberculoza, bronșiectaziile și abcesul pulmonar [3].

Tuberculoza, fiind în lista de top ca și cauza a hemoptiziilor în țările cu incidență mare cum este și Republica Moldova, este confirmată sau infirmată prin testele bacteriologice și molecular genetice accesibile actualmente în toată țara. Odată cu accesibilita-

tea la computer tomografie, tot mai mult reușim să diagnosticăm pacienții cu bronșiectazii, care reprezintă un adevărat “rezervor bacteriologic” cu riscuri pentru societate prin antibioretistență.

Deși frecvent subdiagnosticate, bronșiectaziile au o prevalență în creștere în ultimile decenii, asociată cu o rată înaltă a morbidității și mortalității în întreaga lume [4]. Într-un studiu realizat de Anwar G. A. și colegii s-a demonstrat o întârziere cu circa 17 ani în identificarea acestei maladii de la debutul simptomelor [5]. Fiind o afecțiune complexă, bronșiectaziile se caracterizează prin inflamație sistemică cronică, care frecvent coexistă cu alte maladii. În dependență de tipul interacțiunii între ele, aceste maladii pot servi ca factori etiologici ai bronșiectaziilor, pot fi sinergice sau coincidente [6].

Tabloul clinic al bronșiectaziilor variază de la lipsa simptomelor, până la hemoptizii masive și insuficiență respiratorie. Totuși, majoritatea se prezintă cu episoade intermitente de infecții respiratorii cu tuse, producere excesivă de spută, dispnee sau cu simptomă cronică cu expectorație purulentă zilnică [7]. Într-un studiu efectuat de King T. P. și colegii, pe un lot de 103 pacienți diagnosticați cu bronșiectazii, s-a stabilit că acuza de bază era tusea cronică productivă (prezentă la 98% bolnavi). Majoritatea dintre ei, fiind și nefumători, prezentau acest simptom de peste 30 ani anterior diagnosticării bronșiectaziilor. Alte ma-

nifestări clinice frecvent întâlnite erau rinosinuzita cronică (70%), dispneea (62%), fatigabilitatea (74%), hemoptizia (26%). Peste 80% dintre pacienți aveau simptome respiratorii cronice din copilărie [8]. *Mark J. R. și colegii*, au stabilit faptul că bronșiectaziile sunt diagnosticate la aproximativ 4% dintre pacienți cu tuse cronică [9].

Tomografia computerizată reprezintă standardul de aur în diagnosticul bronșiectaziilor. Ea oferă informații ample referitor la extinderea, morfologia și severitatea acestora. Caracteristica de bază a bronșiectaziilor la CT este dilatarea bronhiilor cu diametrul luminal mai mare de 1-1,5 ori față de diametrul ramurei arterei pulmonare adiacente bronhiei respective. Alte manifestări imagistice sunt îngroșarea pereților bronhiilor, impac-tarea cu mucus a căilor aeriene, vizualizarea bronhiilor la 1-2 cm de pleura parietală [7,10].

Diagnosticarea imagistică prin CT a bronșiectaziilor dictează, ca și un următor pas, identificarea patologiei subiacente apariției acestora [11]. Mai des atribuite ca și secundare unor boli (astm bronșic, bronhopneumopatie cronică obstructivă, tuberculoză, pneumonii, fibroză chistică, dischinezie ciliară primară etc.), totuși, în peste 30% cazuri rămân a fi considerate ca și idiopatice, fiind epuizată toată bateria de teste etiologice [12].

Sputocultura este obligatorie pentru toți pacienții cu bronșiectazii. Nu există un consensus referitor la frecvența efectuării acestei examinări, însă experții recomandă testarea sputei pentru microorganisme patogene la fiecare vizită și cel puțin o dată la 6 luni [11]. Izolarea *Pseudomonas aeruginosa* reprezintă un aspect foarte important. Pacienții cu bronșiectazii non-fibroză chistică colonizați cu *Pseudomonas aeruginosa* dezvoltă un risc mai mare de hemoptizii masive, au o calitate a vieții și funcție pulmonară mai redusă față de persoanele fără colonizare sau cu colonizare prin alți germeni [13]. *Wilson C. și colegii* într-un studiu pe un eșantion de 120 pacienți a stabilit că bolnavii colonizați de *Pseudomonas aeruginosa* pe o perioadă mai mare de trei ani au valori mai mici ale VEMS-ului și bronșiectazii mai extinse [14].

Comorbiditățile în bronșiectazii sunt frecvente și contribuie substanțial la povara bolii și la mortalitate. Valvulopatiile sunt raportate ca și comorbidități ce influențează mortalitatea și rata supraviețuirii la pacienții cu bronșiectazii [6]. Deși pacienta prezentată are o funcție cardiacă prezervată cu un grad ușor de hipertensiune pulmonară, riscul de înrăutățire precum și de a dezvolta endocardită bacteriană, având un focar de infecție persistent (bronșiectaziile colonizate de *P. aeruginosa*) argumentează necesitatea unei monitorizări și a unui tratament multidisciplinar ce ar putea îmbunătăți prognosticul.

Concluzii

Diagnosticarea tardivă a unor maladii invalidizante la stadiul de dezvoltare a complicațiilor rămâne a fi o problemă chiar în condițiile accesibilității metodelor de diagnostic necesare. Accesibilitatea la tratamentul antibacterian și administrarea acestuia fără prescripția medicului, fără identificarea bacteriilor și a sensibilității acestora la antibiotice (în special la pacienții cu bronșiectazii), pot avea un impact semnificativ asupra evoluției bolii și a posibilităților terapeutice de viitor.

Bibliografie

1. Reiff, D.B., et al., *CT findings in bronchiectasis: limited value in distinguishing between idiopathic and specific types*. AJR Am J Roentgenol, 1995. **165**(2): p. 261-7.
2. Botnaru, V., Munteanu, O., Balica, I., Calaraș, D., *Bronșiectaziile la adult*. Protocol Clinic Național. Republica Moldova, 2017. **275**: p. 27-31.
3. Cahill, B.C. and D.H. Ingbar, *Massive hemoptysis. Assessment and management*. Clin Chest Med, 1994. **15**(1): p. 147-67.
4. Seitz, A.E., et al., *Trends in bronchiectasis among medicare beneficiaries in the United States, 2000 to 2007*. Chest, 2012. **142**(2): p. 432-9.
5. Anwar, G.A., et al., *Phenotyping adults with non-cystic fibrosis bronchiectasis: a prospective observational cohort study*. Respir Med, 2013. **107**(7): p. 1001-7.
6. McDonnell, M.J., et al., *Comorbidities and the risk of mortality in patients with bronchiectasis: an international multicentre cohort study*. Lancet Respir Med, 2016. **4**(12): p. 969-979.
7. Pasteur, M.C., et al., *British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis*. Thorax, 2010. **65 Suppl 1**: p. i1-58.
8. King, P.T., et al., *Characterisation of the onset and presenting clinical features of adult bronchiectasis*. Respir Med, 2006. **100**(12): p. 2183-9.
9. Mark, J.R., *Chronic Cough Due to Bronchiectasis*. ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest, 2006. **129**: p. 122S-132S.
10. Floto, R.A., Haworth, C. S., *Bronchiectasis*. European Respiratory Society Monograph. 2011. **52**: p. 32-43.
11. Maselli, D.J., et al., *Suspecting non-cystic fibrosis bronchiectasis: What the busy primary care clinician needs to know*. Int J Clin Pract, 2017. **71**(2).
12. Aliberti, S., et al., *Clinical phenotypes in adult patients with bronchiectasis*. Eur Respir J, 2016. **47**(4): p. 1113-22.
13. Hernandez, C., et al., *[Pulmonary function and quality of life in relation to bronchial colonization in adults with bronchiectasis not caused by cystic fibrosis]*. Med Clin (Barc), 2002. **118**(4): p. 130-4.
14. Wilson, C.B., et al., *Validation of the St. George's Respiratory Questionnaire in bronchiectasis*. Am J Respir Crit Care Med, 1997. **156**(2 Pt 1): p. 536-41.

SINDROMUL MARINE-LENHART ÎN PRACTICA MEDICULUI ENDOCRINOLOG

**Nadejda Cazac – medic rezident, Specialitatea Medicină Internă,
Facultatea Rezidențiat și Secundariat Clinic, IP USMF „Nicolae Testemițanu”,
Zinaida Alexa – dr. în șt. med., asist. univ., Catedra Endocrinologie,
IP USMF „Nicolae Testemițanu”, șef secție Endocrinologie Spitalul Clinic Republican**

Rezumat

Sindromul Marine-Lenhart reprezintă o condiție rară de manifestare concomitentă a bolii Graves și adenomului tireotoxic, cu o incidență estimată de 2.7 – 4.1%. Prezentăm cazul unei paciente de 38 de ani cu boala Graves, oftalmopatie unilaterală și adenom tireotoxic. Boala Graves a fost confirmată prin prezența anticorpilor către TSH. Scintigrafia glandei tiroide a arătat prezența unui nodul fierbinte în lobul drept. Ultrasonografic, s-a constatat creșterea semnificativă a nodulului în interval de 12 luni, ce a determinat efectuarea intervenției chirurgicale cu depistarea unui carcinom papilar. Literatura de specialitate menționează un risc sporit de cancer tiroidian în boala Graves cu noduli comparativ cu absența acestora, estimându-se o incidență de 1.1 – 7.1%.

Cuvinte-cheie: boala Graves, sindromul Marine-Lenhart, nodul tiroidian hiperfuncțional, cancer tiroidian

Summary. Marine-Lenhart syndrome in endocrinology practice

Marine-Lenhart syndrome is a rare condition of concomitant Graves' disease and thyrotoxic adenoma, having an estimated incidence of 2.7 – 4.1%. We present the clinical case of a 38-year-old patient with Graves' disease, unilateral endocrine ophtalmopathy and thyrotoxic adenoma. Graves' disease was confirmed by elevated TSH receptor antibodies. Thyroid scan revealed a "hot nodule" in the right lobe. Significant thyroid nodule growth on ultrasound over a period of one year determined a surgical approach in this case, revealing papillary carcinoma. According to literature, patients with Graves' disease and concomitant thyroid nodules have a greater risk of thyroid cancer than patients without nodules, the incidence reaching 1.1 – 7.1%.

Key words: Graves' disease, Marine-Lenhart syndrome, hyperfunctional thyroid nodule, thyroid cancer

Резюме. Синдром Марин-Ленхарта в практике эндокринолога

Синдром Марин-Ленхарт является редким проявлением болезни Грейвса и тиреотоксической аденомы, с заболеваемостью 2.7 – 4.1%. Мы представляем клинический случай 38 летней пациентки с болезнью Грейвса, односторонней офтальмопатией и тиреотоксической аденомой. Болезнь Грейвса была подтверждена наличием антител к ТТГ. Сцинтиграфия щитовидной железы выявила горячий узел в правой доле. Значительное увеличение узла на УЗИ в течение 12 месяцев привело к хирургическому вмешательству, при котором было выявлена папиллярная карцинома. В литературе отмечается повышенный риск развития рака щитовидной железы у пациентов с болезнью Грейвса и щитовидными узлами по сравнению с их отсутствием, с предполагаемой частотой 1.1 – 7.1%.

Ключевые слова: болезнь Грейвса, синдром Марин-Ленхарт, гиперфункциональный узел щитовидной железы, рак щитовидной железы

Introducere

Sindromul Marine-Lenhart reprezintă o condiție rară de manifestare concomitentă a bolii Graves și Plummer (autonomiei tiroidiene) [11]. Maladia a fost descrisă și publicată pentru prima dată de către Marine și Lenhart în 1911. Aceștia din urmă au depistat 3 noduli funcționali (4.3%) la 69 pacienți cu boala Graves incluși în studiul lor original [12].

Boala Graves este cauzată de un proces autoimun ce implică glanda tiroidă integral fiind caracterizat prin prezența anticorpilor stimulatori către receptorul TSH. Nodulii tiroidieni autonomi funcționali sau boala Plummer, sunt de origine clonală fiind independenți de TSH în creștere și funcție [9]. Mecanismele implicate în dezvoltarea acestora sunt primordial mutațiile punctiforme somatice, cu prezența a mai mult

de 30 oncogene ce influențează apariția și dezvoltarea nodulilor tiroidieni [3]. În timp ce nodulii tiroidieni se întâlnesc frecvent la 25-30% pacienți cu boala Graves, marea lor majoritate (mai mult de 95%) sunt nefuncționali și benigni, cu o prevalență estimată de malignitate de cca 3.1%, însă variind în intervalul 1.3 – 31.7% [7,10,12].

Sindromul Marine-Lenhart este deja considerat o subentitate distinctă a bolii Graves, având o incidență de 2.7 – 4.1% [4,7,10]. Acesta poate fi definit prin respectarea următoarelor criterii: (1) scanarea tiroidiană demonstrează o glandă mărită și unul sau mulți noduli puțin funcționali, (2) nodulul este TSH-dependent iar țesutul perinodular este TSH-independent, (3) după stimularea TSH exogenă sau endogenă nodulul devine complet funcțional, (4) nodulul este histologic benign [9].

Fiziopatologia sindromului Marine-Lenhart rămâne incomplet elucidată. Mutații dobândite ce rezultă în receptori TSH activați în mod constitutiv precum și prezența localizată preferențial celei generalizate a autoanticorpilor către TSH ar putea fi responsabili de dezvoltarea sindromului respectiv [10]. Dezvoltarea preferențială a hiperplaziei difuze sau nodulare folliculare precum și activitatea funcțională poate depinde de funcția intrinsecă și concentrația anticorpilor către receptorul TSH, boala Graves promovând formarea *de novo* a nodulilor tiroidieni [8,9,11].

Prezentare de caz

În noiembrie 2013, o pacientă în vârstă de 38 de ani a fost admisă în Clinica de Endocrinologie cu acuze la senzație de presiune în regiunea gâtului, disconfort la deglutiție, miastenie preponderent în musculatura proximală, nervozitate, irascibilitate, labilitate emoțională, insomnie, anxietate, palpitații, hipertranspirație și senzație de prurit pretibial bilateral. Maladia debutase cu un an în urmă cu simptome de afectare oculară unilaterală pe dreapta cu apariția ulterioară a acuzelor menționate. Analiza hormonilor tiroidieni la debut a revelat hipertiroidism subclinic cu $fT_3 - 6.1$ pmol/L (3.4-6.8), $fT_4 - 18.9$ pmol/L (10.6-22.7), TSH $- 0.015$ μ IU/L (0.27-4.2), precum și prezența autoimunității specifice cu TrAB $- 1.97$ UI/L (≤ 1.75), antiTPO și antiTG fiind în limitele normei. Ultrasonografia glandei tiroide la debut a depistat un nodul hipoecogen în lobul drept de 8×9 mm care în decurs de 9 luni s-a mărit în dimensiuni până la 17×10 mm, iar la 12 luni de la debut, ultrasonografic volumul lobului drept era de 6.75 cm^3 cu prezența în segmentul mediu, suprafața anterioară a unui nodul hipoecogen, nevascularizat cu dimensiuni de $5.72 \times 5.70 \times 5.90$ mm, volum de 0.10 cm^3 , înconjurat de o zonă hipoecogenă, neomogenă, intens vascularizată, cu dimensiuni de $9.13 \times 16.30 \times 24.96$ mm și volum de 1.94 cm^3 , volum al lobului stâng de 4.2 cm^3 , istm de 3 mm, fără limfadenopatii regionale. Captarea preparatului radiofarmaceutic la scintigrafia glandei tiroide era crescută la 3.17% (0.8-2.0) din contul lobului drept cu prezența în el a unui nodul fierbinte. Radiografia orbitelor și a canalelor nervului optic nu a decelat dereglări structurale. Pacienta a urmat tratament antitiroidian cu tiamazol precum și corticosteroizi pentru oftalmopatie cu restabilirea eutiroidiei în scurt timp. Examenul fizic la admitere a scos în evidență o pacientă normostenică (IMC 19.05 kg/m^2) cu exoftalm unilateral ușor pe dreapta, tegumente calde cu umiditate crescută, hiperemia tegumentelor pe suprafața pretibială bilateral, frecvența contracțiilor cardiace 100 bătăi/minut, tensiunea arterială 110/70 mmHg, frecvența respirației 18/minut. Palpator, s-a determinat glanda tiroidă mărită în dimensiuni de

gradul II cu suprafață omogenă și consistență moale-elastică, indoloră, cu prezența unei formațiuni în lobul drept, mobilă la deglutiție, indoloră, elastică, cu contur regulat. Statutul hormonal la momentul spitalizării a arătat eutiroidie iar analizele biologice și hematologice nu au scos în evidență modificări. Pacientei i s-a stabilit diagnosticul de boala Graves în asocieră cu adenom tireotoxic și s-a continuat tratamentul cu antitiroidiene de sinteză (tiamazol) concomitent cu terapia simptomatică, cu recomandarea intervenției chirurgicale ulterioare. Peste 2 luni de la spitalizare, în cadrul consultației chirurgicale pacientei i s-a recomandat lob-istmectomie pe dreapta cu examen intraoperator *extempore*. Analiza histologică intraoperatorie a scos în evidență o tumoră de 5 mm, cu suspjecție de carcinom papilar, ceea ce a determinat efectuarea tiroidectomiei totale. Examenul histologic postoperator a confirmat prezența carcinomului papilar. Pacienta a urmat tratament cu I^{131} în perioada postoperatorie și tratament de substituție hormonală cu levotiroxină.

Discuții

Riscul malignității tiroidiene la pacienții cu noduli tiroidieni autonomi concomitent bolii Graves continuă a fi subestimat în practica clinică datorită incidenței rare și concepției greșite conform căreia coexistența nodulului fierbinte și carcinomului tiroidian este foarte rară, probabilitatea fiind mai mică de 1% [1]. Este cunoscut faptul că microcarcinomul papilar rar colocalizează în interiorul adenoamelor tiroidiene cu un risc de 0.34 – 5%. Se estimează că pacienții cu boala Graves au o șansă înzecită de dezvoltare a cancerului tiroidian. Prevalența carcinomului tiroidian concomitent cu boala Graves variază între 1.1 și 7.1% [1]. Totuși incidența cancerului în boala Graves cu noduli este mai mare decât în absența acestora [12]. Într-un studiu retrospectiv multicentric cu peste 500 pacienți cu boala Graves, carcinoame tiroidiene au fost depistate în 3.8%. Există dovezi că carcinomul tiroidian în cadrul bolii Graves crește mai invaziv și dezvoltă metastaze în ganglionii limfatici și la distanță mai frecvent decât în cadrul eutiroidiei [11].

Asocierea nodulului tiroidian hiperfuncțional și a carcinomului a fost clasificată astfel: coexistența carcinomului și țesutului focal hiperfuncțional în aceeași glandă dar localizate diferit; prezența unei mase tumorale mari care poate concura cu țesut normal pentru captarea radiopreparatului deși este inefectivă hormonogenetic desinestătător; carcinom localizat într-un adenom hiperfuncțional; carcinom hiperfuncțional adevărat [1].

În sindromul Marine-Lenhart, la scintigrafie există o captare difuz sporită a glandei tiroide cu focare de intensificare în ariile ultrasonografic definite ca

noduli [1,2,7]. De notat că tipul scintigrafiei utilizate este foarte important. Scanarea tiroidiană poate fi efectuată cu iod-123, iod-131, tehnetiū-99-pertehnat. Ambii izotopi de iod fiind captați și legați organic la nivelul tiroidei, sunt de preferință deoarece cca 3 – 8% din nodulii ce apar funcționali la scanarea cu pertehnat, pot apărea nefuncționali la scanarea cu iod radioactiv, unii dintre care pot fi maligni [1].

Depistarea palpatorie a unui nodul tiroidian este înalt sugestivă dar poate fi insuficientă *per se* pentru diagnosticarea precisă a existenței acestuia la nivelul glandei tiroide [6]. Caracterizarea exactă a nodulilor poate necesita biopsie cu ac fin sau chirurgicală sau monitorizarea răspunsului la tratament. Orice nodul în cadrul bolii Graves ar trebui examinat cu atenție pentru excluderea carcinomului tiroidian [10]. Statutul hiperfuncțional al unui nodul tiroidian în mod cert nu exclude posibilitatea malignității, astfel încât biopsia prin aspirare cu ac fin nu ar trebui limitată doar la noduli reci. De aceea, examinarea fizică și evaluarea ultrasonografică minuțioasă ar trebui efectuate la toți pacienții, iar la prezența nodulilor suspecti clinic și ultrasonografic, ar trebui efectuată biopsia prin aspirație cu ac fin chiar și în prezența hiperfuncționalității. De asemenea, în caz de rezultat pozitiv, metastaze ale ganglionilor limfatici ar trebui căutate [12].

Tratamentul sindromului Marine-Lenhart poate fi efectuat cu preparate antitiroidiene, iod radioactiv sau intervenție chirurgicală. Totuși intervenția chirurgicală poate fi mai binevenită întrucât pacienții de obicei necesită doze mai mari de iod radioactiv pentru un tratament de succes iar terapia cu antitiroidiene orale aduce des eșec terapeutic datorită rezistenței medicamentoase inițiale și recurențelor frecvente [2,7].

Bibliografie

1. Atmaca H., Colak R. et al. *Marine-Lenhart syndrome with papillary thyroid carcinoma*. J. Res. Med. Sci., 2015, 20: 412-5.
2. Avei E., Narci H. *Coexistence of Graves' disease and toxic adenoma: a rare presentation of Marine-Lenhart syndrome*. J. Ayub. Med. Coll. Abbottabad, 2015, 27(1): 248-50.
3. Balmes E., Burcea A. et al. *Marine-Lenhart syndrome. Case report and literature review*. Acta Endocrinologica, 2007, 3(2): 201-8.
4. Braga-Basaria M., Basaria S. *Marine-Lenhart syndrome*. Thyroid, 2003, 13(10): 991.
5. Brahma A., Beadsmoore C. et al. *The oldest case of Marine-Lenhart syndrome*. J. R. Soc. Med. Sh. Rep. 2012, 3(4): 21.
6. Cakir M. *Diagnosis of Marine-Lenhart Syndrome*. Thyroid, 2004, 14(7): 555.
7. Cakir M. *Marine-Lenhart syndrome*. J. Natl. Med. Assoc. 2005, 97(7):1036-8.
8. Chatzopoulos D., Iakovou I. et al. *Marine-Lenhart syndrome and radioiodine-131 treatment*. Thyroid, 2007, 17(4):373-4.
9. Giuffrida G., Giovinazzo S. et al. *An uncommon case of Marine-Lenhart syndrome*. Arq Bras Endocrinol Metabol., 2014, 58(4):398-401.
10. Prajapati R. Shrestha P. et al. *Rare presentation of Marine-Lenhart syndrome*. Journal of Autoimmune Diseases and Rheumatology. 2013, 1: 1-4.
11. Scherer T., Wohlschlaeger-Krenn E. et al. *A case of simultaneous occurrence of Marine-Lenhart syndrome and a papillary thyroid microcarcinoma*. BMC Endocr. Disord. 2013, 13(16): 1-6.
12. Uludag M., Aygun N. et al. *A rare presentation of autonomously functioning papillary thyroid cancer: malignancy in Marine-Lenhart syndrome nodule*. Case Rep. Surg., 2016, ID 8740405: 1-5.

SECȚIUNEA CHIRURGIE REVISTA LITERATURII

CHIRURGIA PANCREASULUI – EXPERIENȚĂ 30 ANI CLINICA NR. 2 CHIRURGIE

Vladimir Hotineanu^{1,2} – dr. hab. șt. med., prof. univ., m.c. AȘM,
Adrian Hotineanu^{1,2,4} – dr. hab. șt. med., prof. univ.,
Anatol Cazac^{1,2} – dr. șt. med., conf. univ.,
Grigore Ivancov⁴ – chirurg, chirurgie septică abdominală și picior diabetic,
Vitalie Sîrghi⁴ – chirurg, Chirurgia ficatului, căilor biliare și pancreasului,
Alic Cotonet⁴ – dr. șt. med., chirurg-endoscopist,
Valeriu Pripa^{3,4} – dr. șt. med., medic-imagist,
Tamara Țibrigan⁵ – medic-imagist,
Elena Moraru⁴ – medic-reanimatolog, departamentul reanimare,
Dumitru Talpa⁴ – medic-anestezist, departamentul de anesteziologie,

¹Catedra de chirurgie nr. 2,

²Laboratorul de Cercetări Științifice „Chirurgie reconstructivă a tractului digestiv”,

³Catedra de imagistică, IP USMF „Nicolae Testemițanu”,

⁴IMSP Spitalul Clinic Republican

⁵EUROMED

tel. + (373) 22 205524, anatol.cazac@usmf.md

Rezumat

Studiul prezintă rezultatele tratamentului chirurgical aplicat la 652 pacienți cu pancreatită cronică (PC) și complicațiile ei, 1029 – cu tumori pancreatice în perioada anilor 1987-2017. Operațiile de elecție în cazurile de PC și complicațiile ei au inclus: pancreatojejunostomie pe ansa Roux (PJA), duodenpancreatectomie cefalică (DPC), pancreatectomie corporo-caudală, litextracție endoscopică din ductul Wirsung, fistulojejunostomie, splanhnictomie toracoscopică, papilofincterotomie endoscopică, stentare endoscopică a coledocului. Pentru cazurile complicate cu pseudochist pancreatic (PP) - drenare externă a PP, chistpancreatojejunostomie (CPJS) pe ansă Roux, puncție și drenare externă echoghidată. În cazurile de PC complicată cu icter mecanic-pancreatojejunostomie (PJS) cu colecisto- sau coledoco-jejunostomie (CsCJS) pe ansă bispiculată a la Roux, CPJS cu CsCJS pe ansă bispiculată a la Roux. În cazurile de tumori pancreatice - duodenpancreatectomie cefalică (DPC), pancreatectomie corporo-caudală, enucleerea tumorii, coledoco-jejunostomie (CJS) pe ansă a la Roux, gastro-jejunostomie (GJS), splanhnictomie toracoscopică, papilofincterotomie endoscopică, stentare endoscopică a CBP.

Cuvinte-cheie: pancreatită cronică, cancer de pancreas, insulinom pancreatic, complicații, tratament

Summary. Pancreatic surgery - 30 years of experience of surgical clinic No. 2

Study includes the results of surgical treatment of 652 patients with chronic pancreatitis and its complications, 1029 pancreatic tumor during the period 1987-2017 in Surgical Clinic No. 2. Operations chosen for chronic pancreatitis and its complications include pancreatojejunostomy (PJS) on the Roux loop, cefalic duodenpancreatectomy (CDP), corporo-caudal pancreatectomy, lithextraction endoscopy from wirsung duct, fistulojejunostomy, thoracoscopic splanhnectomy, endoscopic papillosphincterotomy, endoscopic stenting for common bile duct. For complicated cases with pancreatic pseudocyst (PP) were chosen - cystpancreatojejunostomy (CPJS) on the Roux loop with external drainage of PP, ultrasound guided puncture of PP. Complicated cases revealed of PC with obstructive jaundice - PJS with cholecysto-or-choledoco-jejunostomy (CoCJS) on the splitted Roux loop, chistpancreatojejunostomy (CPJS) with CoCJS on the splitted Roux loop. In case of pancreatic tumor – CDP, corporo-caudal pancreatectomy, thoracoscopic splanhnectomy, endoscopic papillosphincterotomy, endoscopic stenting for common bile duct.

Key words: chronic pancreatitis, cancer of pancreas, insulinomas pancreas, complications, treatment

Резюме. Хирургия поджелудочной железы – 30 летний опыт клиники хирургии № 2

В работе представлены результаты хирургического лечения 652 больных хроническим панкреатитом и его осложнений, 1029 – с опухолями поджелудочной железы в период 1987-2017 гг. Основными хирургическими

vmșatelor la pacienții cu PC și complicațiile ei desfășurate în perioada anilor 1987-2017 în Clinica 2 Chirurgie. În studiu au fost incluși pacienți cu diferite forme grave de PC: indurativă 25 (3,88%) cazuri, pseudotumoroasă 49 (7,52%) cazuri, calculoasă 92 (14,07%) cazuri, PC complicată cu pseudochist pancreatic (PP) – 478 (73,3%) cazuri, icter mecanic – 105 (16,02%) cazuri, ascită pancreatică – 25 (3,88%) cazuri, stenoză gastroduodenală – 27 (4,13%) cazuri, fistulă pancreatică – 19 (2,91%) cazuri. Repartizarea după sex: bărbați - 572 (87,7%), femei – 80 (12,3%). Persoane activ incluse în sectorul de muncă au constituit 611 (93,8%) cazuri. Indicațiile pentru tratamentul chirurgical al pacienților cu PC și complicațiile ei sunt prezentate în *tab. 1*.

Ключевые слова: хронический панкреатит, рак поджелудочной железы, инсулинома, осложнения, лечение

Introducere. Incidența globală în continuă creștere a maladiilor pancreasului și complicațiilor lor, variantele multiple anatomoclinice de evoluție, numeroasele comorbidități, încadrează aceste patologii în categoria celor cu risc înalt și impune numeroase gesturi chirurgicale. Cancerul pancreatic (CP), deși reprezintă doar 2% din totalul tumorilor maligne, constituie a 5-a cauză de mortalitate prin cancer și a 3-a cauză de letalitate dintre neoplazmele digestive. În Republica Moldova incidența cancerului pancreatic este în creștere cu 4-5% anual. Deși mortalitatea după rezecția pancreatică pentru cancer a scăzut de la 20-30% în anii '60-'70 la sub 5% în prezent, morbiditatea se menține încă destul de ridicată (20-50%).

Obiectivele lucrării: Optimizarea tratamentului chirurgical al pacienților cu maladii chirurgicale a pancreasului și complicațiile lor.

Tratamentul chirurgical al pacienților cu pancreatită cronică și complicațiile ei

Material și metode de cercetare. Studiul retrospectiv include rezultatele tratamentului chirurgical aplicat la 652 pacienți cu PC și complicațiile ei desfășurate în perioada anilor 1987-2017 în Clinica 2 Chirurgie. În studiu au fost incluși pacienți cu diferite forme grave de PC: indurativă 25 (3,88%) cazuri, pseudotumoroasă 49 (7,52%) cazuri, calculoasă 92 (14,07%) cazuri, PC complicată cu pseudochist pancreatic (PP) – 478 (73,3%) cazuri, icter mecanic – 105 (16,02%) cazuri, ascită pancreatică – 25 (3,88%) cazuri, stenoză gastroduodenală – 27 (4,13%) cazuri, fistulă pancreatică – 19 (2,91%) cazuri. Repartizarea după sex: bărbați - 572 (87,7%), femei – 80 (12,3%). Persoane activ incluse în sectorul de muncă au constituit 611 (93,8%) cazuri. Indicațiile pentru tratamentul chirurgical al pacienților cu PC și complicațiile ei sunt prezentate în *tab. 1*.

Tabelul 1

Indicațiile pentru tratamentul chirurgical al pacienților cu PC și complicațiile ei

Nr.	Indicație chirurgicală	Nr.	%
1.	Forma dureroasă a PC refractară la terapia medicamentoasă	652	100

2.	PC. Pseudochist pancreatic	478	73,3
3.	PC. Suspecție de malignizare	5	0,73
4.	PC. Icter mecanic	43	6,55
5.	PC. PP. Icter mecanic	62	9,47
6.	PC. Stenoză pilorică	27	4,13
7.	PC. Ascită pancreatică	25	3,88
8.	PC. Fistulă pancreatică	19	2,91

Tratamentul chirurgical a avut ca sarcini: decompresia sistemului ductal al pancreasului, reducerea sindromului algic, eradicarea și tratarea complicațiilor PC, maximal posibil operații organomenajate în scop de preservare a funcțiilor exo- și endocrine a pancreasului [3;4;16-19]. Alegerea unui anumit procedeu tehnic depinde de un ansamblu de condiții care se precizează prin explorările preoperatorii și / sau intraoperatorii. Intervențiile chirurgicale efectuate pacienților cu PC și complicațiile ei sunt prezentate în *tab. 2*.

Tabelul 2

Procedee chirurgicale efectuate pentru PC și complicațiile ei

Nr.	Varianta operatorie	Nr.	%
REZEȚII PANCREATICE:			
1.	DPC	5	0,73
2.	Rezecție pancreatică caudală cu derivație pancreatico-jejunală, splenectomie	4	0,52
OPERAȚII DE DERIVAȚIE INTERNĂ:			
3.	PJS pe ansă Roux (Operația Puestow II)	167	25,57
4.	CPJS pe ansă Roux	237	36,41
5.	PJS, colecisto(coledoco)-jejunoanastomoză cu ansă spiculată Roux	11	1,7
6.	CPJS, colecisto(coledoco)-jejunoanastomoză cu ansă spiculată Roux	43	6,55
7.	Stentare endoscopică a ductului Wirsung	3	0,49
8.	Enucleerea chistului pancreatic	6	0,98
9.	Chistgastrostomie	3	0,49

10.	Fistulo-jejunostomie	3	0,49
11.	Excizia fistulei pancreatice, PJS	6	0,98
Operații de drenaj extern:			
12.	Drenare externă a PP	111	16,99
13.	Drenare externă ecoghidată a PP	15	2,22
Operații de neuliză:			
14	Splanhnectomie torascopică	38	5,83
TOTAL		652	100,0

Rolul exact al presiunii intraductale crescute în patologia pancreatitelor cronice nu este exact cunoscut, dar este unul din mecanismele incriminate în durerea pancreatică. Majoritatea abordurilor terapeutice își propun să reducă această presiune.

S-a optat pentru incizia mediană xifoombilcală, care permite o bună vizualizare a câmpului operator. Drenajul canalului wirsung a fost realizat prin derivația pancreatico-jejunală pe ansă în Y în 131 (25,57%) cazuri (fig. 1).

În 38 (5,83%) cazuri când ductul Wirsung nu a fost dilatat (diametrul d.wirsung $\leq 0,4$ cm) a fost realizată splanhnectomia torascopică menită să combată durerea. La 5 (0,73%) pacienți cu suspecție la malignizare au fost efectuate DPC.

Tratamentul chirurgical al PP a inclus: derivații chisto-digestive, drenajul extern, puncții ghidate, exerezele splenopancreatice cu ablația chistului. Derivațiile pseudo-chisto-digestive au fost aplicate în funcție de dimensiunile anatomice, localizarea PP, maturitatea peretelui PP, comunicarea PP cu canalele pancreatice majore.

În 111 (16,99%) cazuri de PP imatur (1-3 luni de la apariție) și în curs de maturare (3-6 luni de la apariție) s-a recurs la drenare externă a PP (fig. 2). În 15 (2,22%) cazuri de PP s-a recurs la drenare externă ecoghidată a PP.

În cazurile de PP matur (6-12 luni de la apariție) s-a recurs la aplicarea CPJS pe ansă a la Roux la 237 (36,41%) pacienți (fig. 3).

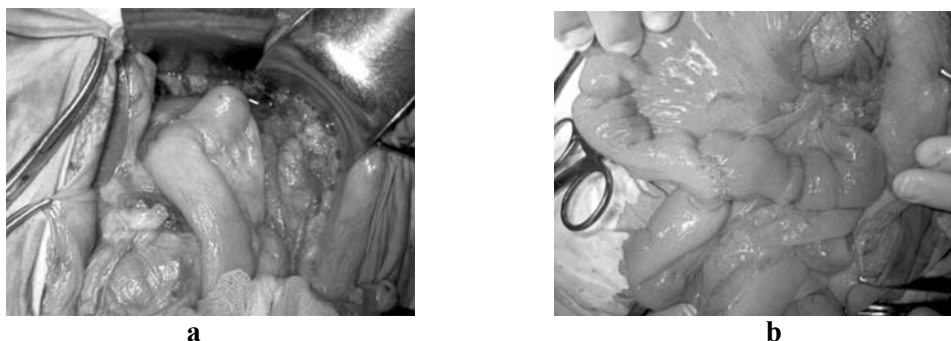


Fig. 1. a - Pancreato-jejunostomie pe ansă Roux; b - aspectul ansei în Y-a la Roux

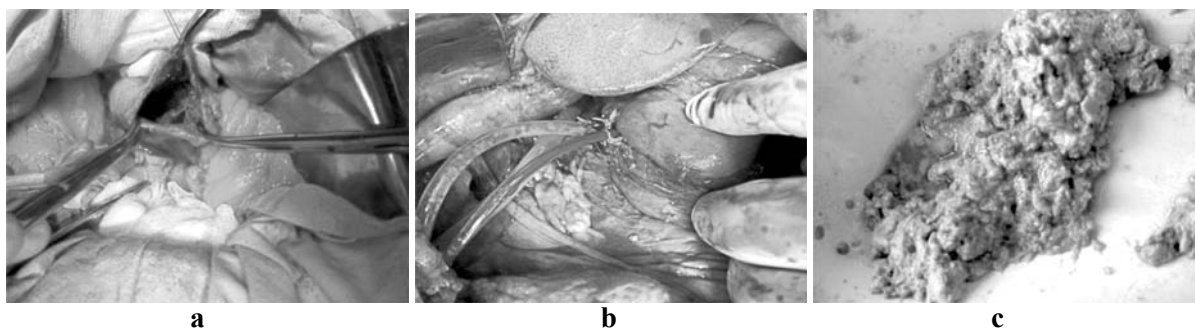


Fig. 2. Foto intraoperator - etape ale drenării externe a PP: a - chist pancreatic postnecrotic, b - drenare externă a PP, c - conținutul PP

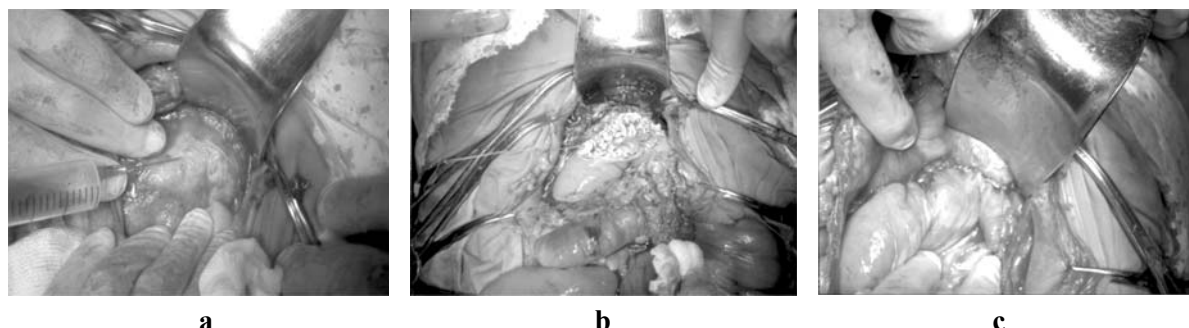


Fig. 3. Foto intraoperator - etape ale pancreatectomiei corporo-caudale cu prezervarea splinei: a - pseudochist corporo-caudal pancreatic, b - suturarea părții inferioare a anastomozii pancreato-jejunale, c - aspect final al anastomozii pancreato-jejunale

Variantele proceduri de pancreaticojejunostomie (efectuate cînd exista o dilatație segmentară sau difuza a Wirsungului) au inițial un rezultat postoperator bun.

Avantajele operațiilor de drenaj ductal: nu sacrifică țesut pancreatic funcțional, permite tratarea simultană a pseudochisturilor pancreatice (drenaj în aceeași anastomoză). Enucleerea chistului pancreatic a fost efectuată în 6 (0,98%) cazuri (fig. 4).

În 82 (80,95%) cazuri de PC complicată cu icter mecanic preoperator s-a recurs la decompresie endoscopică a căilor biliare prin diferite modalități: sfincterotomie endoscopică (STE, stent în calea biliară 48 (58,3%) cazuri, drenare nazo-biliară - 24 (29,2%) cazuri, litextracție endoscopică 10 (12,5%) cazuri. Soluțiile terapeutice intraoperatorii în cazurile de PC complicate cu obstrucții biliare au fost: Colecisto(coledoco)-jejunostomie și PJS pe ansă spiculată Roux aplicate la 11 (1,7%) pacienți și colecisto(cole-

doco)-jejunostomie și CPJA pe ansă spiculată Roux efectuate la 43 (6,55%) pacienți (fig. 5).

Rezecțiile pancreatice – au avut ca obiective: rezolvarea durerii și îmbunătățirea calității vieții, rezecția pancreasului afectat cu sacrificiu tisular pancreatic minim, conservarea structurilor vecine, prevenirea evoluției pancreatitei cronice, îndepărtarea suspiciunii de cancer. S-a intervenit chirurgical prin efectuarea duodenpancreatectomiei cefalice în 5 (0,73%) cazuri (fig. 6).

În 5 (0,52%) cazuri de PP de dimensiuni mari cu localizare corporeo-caudală pancreatică s-a recurs la pancreatectomie distală, splenectomie, PJS termino-terminală pe ansă izolată Y a la Roux (fig. 7).

Tratamentul chirurgical endoscopic adresat pacienților cu pancreatită cronică calculoasă a fost litextracție endoscopică din ductul Wirsung în 3 (0,46%) cazuri. Numarul mic de cazuri este datorat lipsei aparatajului necesar pentru această intervenție miniinvazivă.

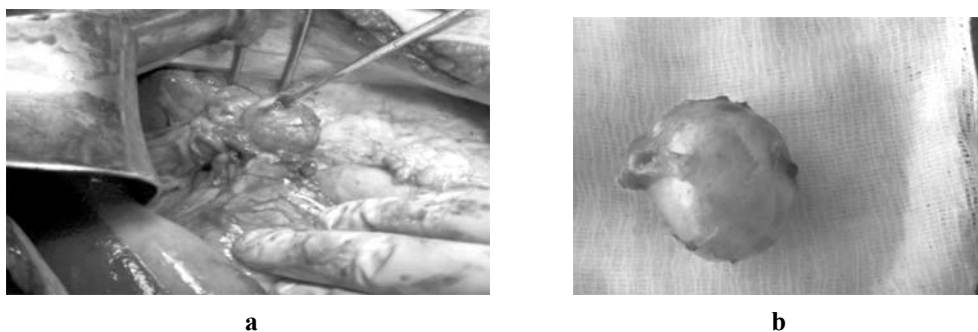


Fig. 4. Foto intraoperatorie. a - enucleerea chistului pancreatic, b - piesă operatorie

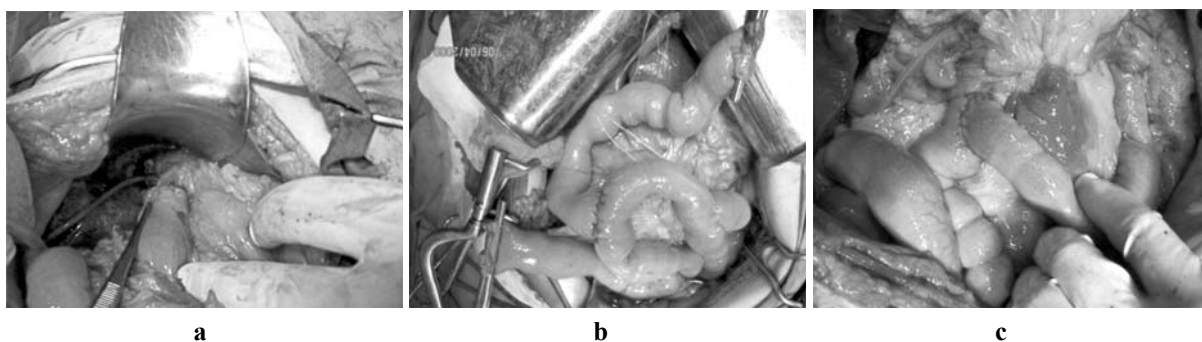


Fig. 5. Foto intraoperatorii – etape ale coledoco-jejunoanostomiei și PJS pe ansă spiculată Roux: a - coledoco-jejunoanostomie, b - ansă spiculată a la Roux, c - pancreatojejunostomie

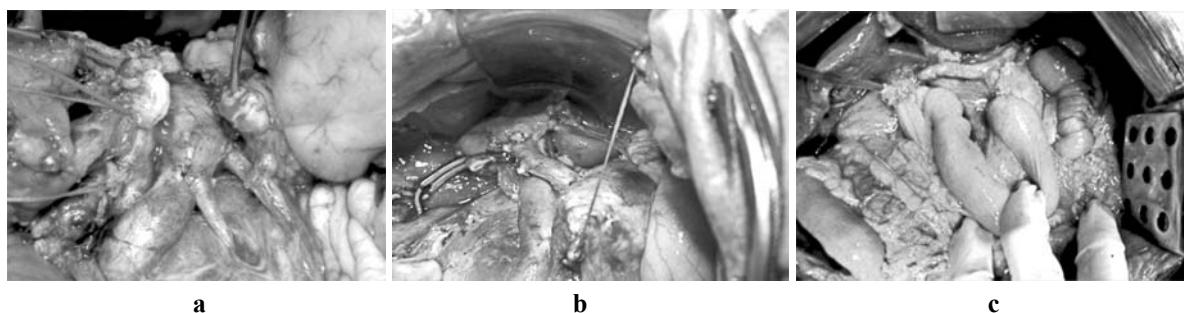


Fig. 6. Foto intraoperator-etape a DPC (a-Disecție în regiunea istmusului pancreasului; b-Câmpul operator după înlăturarea complexului pancreato-duodenal; c-Etapa reconstructivă)

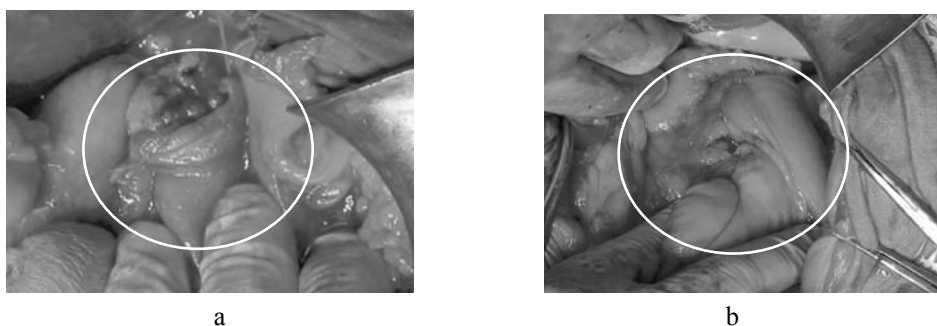


Fig. 7. Foto intraoperator - etape a pancreatectomiei distale, splenectomie, PJA termino-terminală pe ansă izolată Y a la Roux: a-suturarea părții inferioare a anastomozei pancreato-jejunale, b-aspect final al anastomozei pancreato-jejunale

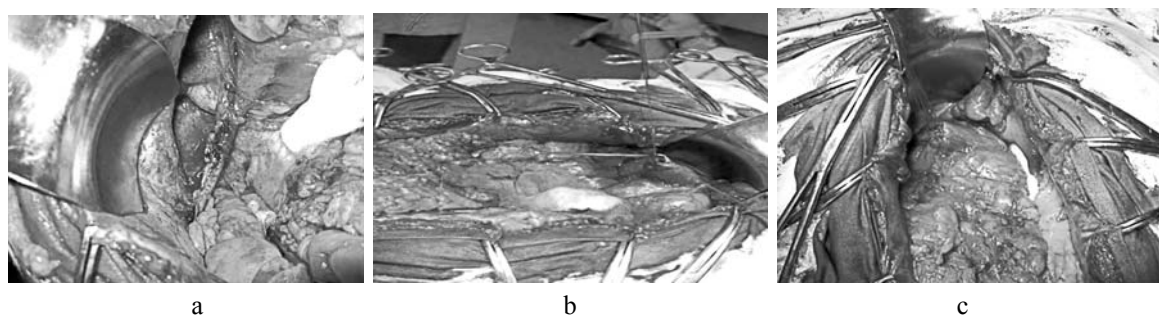


Fig. 8. Foto intraoperator - etape a implantării fistulei pancreatice în porțiunea D₂ a duodenului: a-aspectul fistulei pancreatice, b-mobilizarea fistulei pancreatice, c-implantarea fistulei pancreatice în porțiunea D₂ a duodenului

Tratamentul chirurgical adresat pacienților cu fistule pancreatice (12 (0,49%) cazuri) a fost în raport cu debitul fistulei (V_{\max} mai mare de 500 ml/24 ore) și a inclus următoarele modalități de rezolvare: rezecție pancreatică caudală purtătoare de fistulă cu derivație pancreatico-jejunală – 3 (33,33%) cazuri, înlăturarea fistulei, PJS – 4 (44,44%) cazuri, implantarea fistulei pancreatice în porțiunea D₂ a duodenului - 1 (11,11%) caz, fistulojejunostomie - 1 (11,11%) caz (fig. 8).

Tratamentul conservator (V_{\max} mai mic de 500 ml/24 ore) a fost eficace în 12 (1,8%) cazuri (închiderea fistulei sub acțiunea tratamentului cu Octreotid (0,1 mg/ml 3 ori subcutan).

Terapia complexă medicamentoasă indicată precoce postoperator a inclus: corecția volemică, detoxicare, antibioterapia profilactică sau terapeutică, corecția funcției pancreatice și a altor organe și sisteme, corecția metabolismului energetic, terapia anticoagulantă și reologică, profilaxia pancreatitei acute postoperatorie, metode terapeutice pentru restabilirea precoce a tranzitului intestinal, terapia simptomatică și a patologiilor concomitente.

În 3 (0,49%) cazuri de comprimare externă pronunțată a duodenului pentru reluarea tranzitului intestinal am recurs la gastrojejunostomie (fig. 9).

Tratamentul chirurgical a permis diminuarea semnificativă (dureri abdominale, semne dispeptice, dereglări de nutriție) sau dispariția (icter mecanic) manifestărilor clinice preoperatorii. Totodată analiza rezultatelor apreciază o creștere a cazurilor de diabet

zaharat 10 (1,45%) cazuri, polineuropatie 5 (0,73%) cazuri.



Fig. 9. Foto intraoperator – Gastrojejunostomie

Spitalizarea pacienților în mediu a constituit 10 +/- 3 zile.

Complicațiile p/o precoce au constituit 72 (11,0%) cazuri, iar cele tardive -33 (5,0%) cazuri. Letalitate în perioada p/o precoce nu am avut.

Soluționarea endoscopică a icterului mecanic în perioada p/o a fost în 24 (3,64%) cazuri, iar în 33 (5,1%) cazuri – prin chirurgie deschisă (colecistojejunostomie - 10 (1,53%) cazuri, coledocojejunostomie - 47 (7,2%) cazuri).

Persistența sindromului algic în PC, ineficacitatea tratamentului conservator a impus efectuarea splanhnicectomiei toracoscopice la 22 (3,39%) pacienți.

Investigațiile imagistice și radiologice efectuate în perioada p/o au permis vizualizarea anastomozelelor pancreato-jejunale și colecisto(coledoco)-jejunale funcționale în toate cazurile. În perioada p/o tardivă

(4-24 ani) din cauza progresării procesului patologic din pancreas, patologiilor concomitente a survenit decesul în 14 (2,18%) cazuri.

Evaluarea p/o tardivă a evidențiat reabilitarea socială la 587 (90,0%) pacienți, continuarea activității profesionale - în 456 (70,0%) cazuri, o pondere normală - la 554 (84,93%) pacienți, După o evoluție de 20 ani nu mai au dureri - 545 (83,55%) pacienți.

Discuții. PC reprezintă o afecțiune cu un potențial evolutiv sever prin durerea invalidantă pe care o determină la toți pacienții, apariția complicațiilor, insuficienței pancreatice exocrine și endocrine și a ratei crescute a mortalității. Tratamentul chirurgical al PC este indicat la pacienții cu durere persistentă, refractară tratamentului medicamentos sau endoscopic, sau în cazul prezentei complicațiilor [1-3; 9-11; 13-15; 19; 22-23].

Obiectivul principal al exerezelor pancreatice în PC îl reprezintă depărtarea țesutului pancreatic inflammat, sclerozat și/sau calcificat, dar care poate duce la insuficiență glandulară și tulburări ale metabolismului glucidic [1; 5-20]. Intervențiile de derivație internă urmăresc reducerea durerii prin micșorarea presiunii intraductale în amonte de un obstacol ductal urmat de distensie. Logica acestor intervenții nu este numai acest proces de decompresie și analgezie chirurgicală, ci și oprirea atrofiei de parenchim pancreatic realizată de imposibilitatea funcționării pancreasului exocrin, deversarea conținutului acinar neputându-se realiza [25-28; 31; 32; 35].

Concluzii

1. Termenii optimi pentru efectuarea operațiilor de derivare internă sunt 4-6 luni după atacul de pancreatită acută, după efectuarea tratamentului conservativ complex având ca scop sanarea procesului inflamator cronic nespecific și stabilizarea funcțiilor exo- și endocrine a pancreasului.

2. În cazurile când tabloul clinic este exprimat prin icter tranzitoriu, fără lezarea gravă a funcției hepatice, e logică aplicarea unui tratament medicamentos de corecție și realizarea imediată a intervenției chirurgicale. În celelalte cazuri de icter mecanic atitudinea chirurgicală este aplicată în 2 etape: a). Corecția icterului și infecției biliare prin tehnici endoscopice miniinvasive; b). Asigurarea unui drenaj optimal al bilei și sucului pancreatic în intestin prin derivații interne coledoco-jejunostomii și pancreato (chistopancreato)-jejunostomii pe ansa bispiculată a la Roux care asigură o decompresie adecvată a sistemului ductal pancreatic.

3. Derivațiile pancreato-jejunale reprezintă o metodă terapeutică eficientă cu rezultate bune, corelate cu selecția candidaților, tehnica chirurgicală de elecție și prevenirea complicațiilor.

4. În cazul eșecului farmacoterapiei analgezice și proliferării recidivei durerii în vederea ameliorării calității vieții pacientului se impune splanhnicectomia toracoscopică ca metodă alternativă de tratament.

5. În cazul progresării procesului patologic din țesutul pancreatic și dezvoltării insuficienței funcției exocrine a pancreasului pacienții vor necesita un tratament conservator cu preparate care conțin fermeți pancreatici.

6. Pancreatita cronică este o maladie prin definiție benignă, dar care poate antrena complicații grave.

Tratamentul chirurgical al cancerului pancreatic (CP) și al regiunii periampulare

Studiul prezintă o analiză retrospectivă a unui lot de 1020 pacienți cu cancer pancreatic (CP) și al regiunii periampulare. Au fost analizate o serie de aspecte clinice: localizarea și diametrul tumoral, stadiul, prezența adenopatiilor metastatice, morbiditatea postoperatorie și supraviețuirea la distanță. Pacienții au fost supuși următoarelor intervenții chirurgicale: rezecție cefalopancreatică 299 (29,3%), dintre care la 211 (70,7%) bolnavi s-a efectuat operația Child, 64 (21,3%) cazuri - operația Whipple, operația Traverso - Longmire realizată la 24 (7,9%) pacienți. Rezecție pancreatică corporocaudală s-a efectuat în 66 (6,5%) cazuri, anastomoză biliodigestivă (By-pass biliodigestiv) 342 (33,5%) cazuri, splanhnicectomie toracoscopică 36 (3,5%) cazuri, drenare CBP ca unică metodă de tratament 44 (4,3%) cazuri, By-pass biliodigestiv extern 248 (24,3%) cazuri, laparatomie cu prelevarea biopsiei - 19 (1,9%) cazuri, stentarea CBP - 631 (61,9%) cazuri.

Rezultate. Mortalitatea postoperatorie a fost sub 5%. Supraviețuirea maximală pentru cazurile de carcinoid pancreatic a fost de 8 ani, pentru CP supraviețuirea medie pe grup de 26 luni, supraviețuire maximală de 4 ani.

A fost efectuată o analiză a rezultatelor retrospective a tratamentului chirurgical al **tumorilor maligne de pancreas cu invazie vasculară**. Rata rezecabilității la acești pacienți a fost (35,8%±2,8, p <0,001). În timpul de față non-rezecabilitatea este determinată de implicarea în procesul tumoral a arterei mezenterice superioare. Astfel, devine o necesitate indispensabilă a stabilirii invaziei tumorale vasculare preoperator precum și implicarea AMS în proces prin abordarea acesteia intraoperator. Această variantă tehnică este practică în clinică la un lot de bolnavi din anul 2007, realizându-se 21 DPC cu rezecție vasculară de venă portă. Dintre acestea, la 9 (42,86%) pacienți s-a practicat reconstrucția vasculară prin anastomoză primară, în 4 (19,05%) cazuri s-au utilizat grefe sintetice, iar la 8 (38,1%) bolnavi s-a realizat rezecție venoasă marginală.

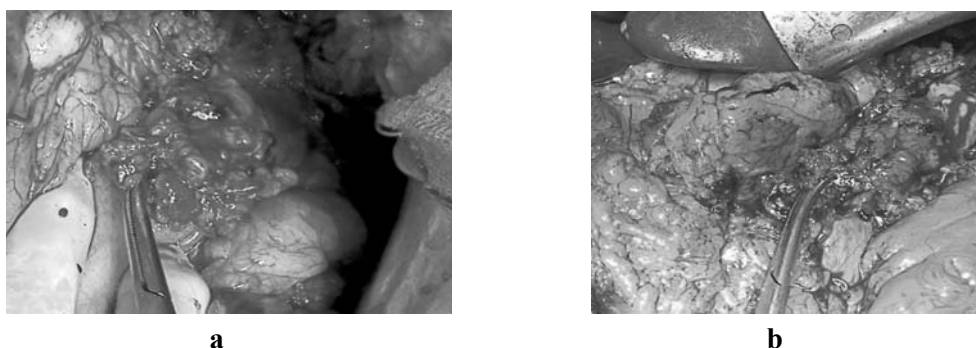


Fig. 10. a, b - Etapele pancreatomei corporo-caudale cu preservare a splinei a pacientei E.V., nr. Fișei 8196

Rezultate. Letalitatea în perioada postoperatorie precoce a constituit 9,52% (2 cazuri). Supraviețuirea – de 29,1 luni după DPC cu rezecția venei porte/veneii mezenterice superioare.

Concluzii

1. Tratamentul CP poate avea visa curativă, când are ca obiectiv creșterea supraviețuirii sau poate fi doar paliativ când se au în vedere combaterea unor simptome și creșterea calității vieții.

2. Tratamentul CP este multimodal (chirurgical și radio-chimioterapie), strategia terapeutică fiind stabilită funcție de localizarea și extensia locoregională a tumorii.

3. Invasia vasculară venoasă a tumorii de pancreas nu reprezintă o contraindicație a rezecabilității, astfel, DPC asociată cu rezecția de VP/VMS, evidențiază o supraviețuire a pacienților, echivalentă cu DPC fără afectarea/rezecția axului venos.

Tratamentul tumorilor neuroendocrine a pancreasului

În perioada 01.02.1993-12.02.2017 au fost internați și operați 9 pacienți cu vârsta medie 49 ani (limelele absolute 16 - 70 ani), cu diagnosticul de „Insulinom pancreatic”.

Scopul lucrării. Studiarea particularităților clinice-paraclinice, analiza tratamentului chirurgical contemporan al pacienților cu insulinom pancreatic.

Rezultate și discuții. Tratamentul insulinoamelor pancreatice este chirurgical și are ca scop normalizarea simptomatice prin diminuarea hipersecreției hormonale și exereza tumorii. Tratamentul medical cu diuretice tiazidice ce reduc secreția de insulină, analogi octreotidici, restabilirea necesarului glucidic prin aport crescut, sunt folosite doar la pacienții cu insulinoame maligne, și ca pregătire preoperatorie (3). În cazurile studiate soluțiile perfuzabile cu glucoză și o dietă alimentară corespunzătoare au restabilit deficitul glucozei necesare. S-a aplicat în 2 cazuri (22,2%) enucleerea chirurgicală a insulinomului ținând cont de localizarea corporală și dimensiunile mici (0,8; 1,6 cm) determinate imagistic (tab. 3).

Tabelul 3

Intervențiile chirurgicale aplicate pacienților

Intervenția chirurgicală	Nr.	%
Enucleere	2	22,2%
Pancreatome corporo-caudală cu preservarea splinei	4	44,4%
Pancreatome corporo-caudală fără preservarea splinei	3	33,3%

La 4 (44,4%) paciente s-a practicat pancreatome corporo - caudală cu preservarea splinei (fig. 10). În 3 (33,3%) cazuri s-a practicat pancreatome corporo-caudală fără preservarea splinei.

Tratamentul chirurgical necesită aplicarea îndată ce s-a determinat diagnosticul de insulinom pentru a preveni tulburările neuropsihice ireversibile [5; 13]. Ca variante tehnice sunt aplicate: enucleerea sau enucleerezecția (laparoscopică ori deschisă) și pancreatomeiile (DPC, pancreatome distală cu sau fără preservarea splinei, pancreatome subtotală, rezecțiile segmentare în diferite variante, pancreatome totală etc.). Alegerea unei din aceste metode este determinată de localizarea, numărul, dimensiunea și histologia tumorii [5; 13]. Pentru confirmarea diagnosticului de insulinom în toate cazurile s-a efectuat examenul histo-patologic al țesuturilor rezecate intraoperator (tab. 4).

Tabelul 4

Examenul histopatologic al preparatelor

Examenul histo-patologic	Nr.	%
Adenom trabecular	4	44,4
Adenom cu dispoziție cordonală și insulară	1	11,1
Nesidioblastom cu zone Grimelius pozitive	1	11,1
Hiperplazie insulară	1	11,1
Carcinoid malign	1	11,1
Tumora neuroendocrină de tip glandular	1	11,1

La 4 (44,4%) pacienți a fost apreciat adenom trabecular de o culoare violet-cenușie, cu o nuanță mai

închisă decât restul țesutului pancreatic normal și o consistență dură (fig. 11).

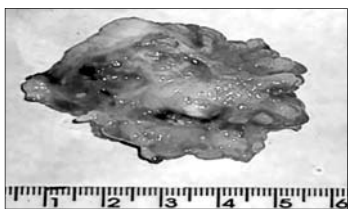


Fig. 11. Aspectul macroscopic al adenomului trabecular

În câte un caz am întâlnit: adenom cu dispoziție cordonală și insular, nesidioblastom cu zone Grime-lius pozitive, hiperplazie insulară, carcinoid malign, tumora neuroendocrina de tip glandular (11,1%).

Postoperator starea pacienților s-a ameliorat cu dinamică pozitivă, fără complicații, a fost apreciată dispariția simptomatologiei și normalizarea glicemiei, insulinei serice și peptidului C. Externarea a fost de la a 6 la 16 zi postoperator. Morbiditate și mortalitate postoperatorie nu a fost înregistrată deși mortalitatea postoperatorie după datele de literatură reprezintă 2 - 6%, cauzele principale de deces fiind pancreatitele acute, peritonitele, hemoragiile și complicațiile infecțioase, în special pulmonare (5,15).

Incidența insulinoamelor după datele de literatură este de 0,1 - 2 cazuri noi anual la 100.000 locuitori. Frecvența studiilor necropsice este de circa 0,08% [4-8]. Cel mai des ca cauză servește insulinomul (tumoră a celulelor B a pancreasului, care reprezintă de la 80 la 90% din toate tumorile pancreasului endocrin) [12; 16;18;20]. Ca cauză a acestei maladii pot servi microadenomatoza sau hiperplazia celulelor B a insulelor pancreatice (nesidioblastoza).

Această maladie pe parcursul a 2 - 5 ani de la debutul ei, duce la grele și neobservate schimbări în organismul pacientului, fiind cauza unei encefalopatii manifeste și pierderilor capacităților mintale. După datele de literatură, repartiția pe sexe este în favoarea sexului feminin (un raport sex masculin / sex feminin de 2/3), cu maximum de incidență în jurul vârstei de 50 de ani [21]. În cazurile noastre tumorile au fost întâlnite doar la sexul feminin cu vârsta medie $49 \pm 4,5$ ani (limetele absolute 16 - 70 ani). Diagnosticul și tratamentul insulinomului până la moment reprezintă unele din cele mai mari probleme a chirurgiei endocrine din toată lumea. Scintigrafia preoperatorie permite determinarea tumorii sau zonei hipersecre-tante de insulină în aproximativ 90% din cazuri. Față de această metodă sensibilitatea USG și CT nu depășește 50% [3;8]. Mai bune rezultate sunt observate la folosirea CT în regim angiografic, RMN și EcoEDS, cu toate că aceste metode la etapa actuală nu au o utilizare largă la noi în țară și observațiile utilizării spre identificarea insulinomului în mai multe clinici

din lume sunt puține. Mai bune rezultate au fost obținute la utilizarea angiografiei având o sensibilitate de 60 - 80% în diagnosticul insulinomului, determinând localizarea tumorii [24;29;30;33;34]. Tumorile au avut dimensiunile medii mici 2,23 cm (de la 0,8 - 5,9 cm) determinate imagistic, iar localizarea a fost corporală în 5 (50%) cazuri, caudală 4 (40%) cazuri, corporo-caudală 1(10%) caz, unde localizarea a fost dublă, asociindu-se cu o tumoră de la nivelul cozii; nu a fost nici o asociere cu MEN 1.

Concluzii

1. Simptomatologia insulinomului este predominantă de simptomele neuropsihice, adrenergice și digestive.

2. Modificările de laborator esențiale sunt: scăderea glucozei serice, creșterea insulinei serice și peptidul C.

3. Sensibilitatea metodele imagistice esențiale au fost: CT în regim standard și în regim angiografic (75%); RMN (75%).

4. Decizia intervenției chirurgicale (enucleere sau pancreatectomie) este dependentă de localizarea, dimensiunile tumorii determinate imagistic și tipului histologic la biopsie.

Tratamentul miniinvasiv antialgic al pacienților cu sindrom algic în pancreatită cronică recidivantă (PCR), cancerul pancreatic nerezecabil (CPN), cancer cu localizare nepancreatică nerezecabil

Studiul include 56 (69,1%) pacienți cu PCR și 22 (27,2%) pacienți cu CPN, 3 (3,7%) pacienți cu cancer cu localizare nepancreatică nerezecabil. Lotul de pacienți cu PCR a inclus 49 (87,5%) bărbați și 7 (12,5%) femei, CPN - 20 (90,91%) bărbați, 2 (9,09%) femei.

Rezultate. S-au practicat 68 (83,95%) splanhnictomii toracoscopice (SPLT) pe stînga, 13 (16,05%) SPLT pe dreapta - 4 (4,94%) pacienți, au necesitat și SPLT dreaptă la 2 luni după SPLT stîngă, datorită răspunsului terapeutic minimal). SPLT și protezarea endoscopică a CBP au fost efectuate în 15 (68,18%) cazuri de CPN complicat cu icter mecanic. Efectul analgetic pe termen scurt (<3 luni) este denotat de eficacitatea în 56 (100%) cazuri de PCR și 20 (90,9%) cazuri de CPN. Între 3 - 6 luni eficacitatea analgeziei s-a menținut la 38 (67,86%) cazuri de PCR (continuând ulterior după 6 luni) și 14 (63,63%) cazuri de CPN, 11 (50%) - după 6 luni. Mortalitatea perioperatorie-0. Spitalizarea medie postoperatorie a fost de 3,3 zile (2-5 zile).

Concluzii. Principalul avantaj al SPLT este excluderea completă sau diminuarea semnificativă a dozelor de analgetice narcotice în tratamentul CPN și PCR refractară la tratamentul antalgic conservator. Protezarea endoscopică și SPLT reprezintă soluții mi-

niinvazive cu implicații asupra ratei de supraviețuire și calității vieții în cazurile de CPN complicat cu icter mecanic.

Bibliografie

- Angelescu, N. *Patologie chirurgicală pentru admitere în rezidențiat*. Editura Celsius,, București, 1997; p.375-404.
- Angelescu, N. *Tratat de patologie chirurgicală*. Editura Medicală, București, 2001; p.934-2009.
- Beuran, M., Grigorescu M, Pascu O. *Actualități în patologia pancreatică*, Ed. Medicală Universitatea „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, 2010; p.196-256.
- Bordea, A., Jitea N., Cristian D. et al. *Therapeutical approach in bilio-digestive anastomosis failure for benign diseases*. Cluj –Napoca, România, 2010; P.152.
- Botella Carretero J.I., Valero Gonzalez M.A, Lahera Vargas M. et al. [Diagnostic localization in insulinoma and prognostic value of postoperative glycemia measurement] [article in Spanish]// *Med. Clin. (Barc)*. -2002. - Vol.118, № 6.- P. 201-204.
- Bottger T. [Surgical treatment and outcome in insulinoma] [article in German]//*Zentralbl. Chir*.- 2001. - Bd.26, H.4.- S.273-278.
- Bottger Th., Junginger Th. “Is preoperative Radiographic localization of islet cell tumors patients with insulinoma necessary?” // *World. J. Surg*.-1993.-Vol.17.- P.427-432.
- Bottger Th., Junginger Th. Is preoperative Radiographic localization of islet cell tumors patients with insulinoma necessary? // *World. J. Surg*.- 1993.- Vol.17.- P. 427-432.
- Cazac, A. *Diagnosticul și managementul chirurgical al pancreatitei cronice calculoase*. Teza de doctorat. Chisinau, 2005; P.130.
- Chris, E Forsmarc, *Pancreatitis and its complications*, 2005; p.141-143.
- Ghidirim, GH., Gherec, A, Scerbina, R., Suman, A. *ERCPG and EST in the pathology treatment of biliopancreatic area particularities, prophylaxis of complications*. The XXV Congres Surgical International. Chirurgia. Abstracts Book. Cluj –Napoca, Romanian, 2010.180
- Hotineanu V., Cazac A., Hotineanu A., Ivancov V., Cotonet A., Pripa V., Burgoci S. Clinic diagnosis end treatment features of pancreatic insulinoma. *Chirurgie*. 2013, vol. 108, supliment 1, pp. S260-S262. ISSN (online):1842-368X.(IF:0,777).
- Hotineanu, V., Cazac, A., Hotineanu, A., *Current surgical management and treatment of chronic pancreatitis and you complications*, Chirurgia, supliment, rezumate, Congresul Național de Chirurgie, ediția a XXV, numar special, Editura Celsius, 2010; P. 190.
- Hotineanu, V., Hotineanu, A., Cazac, A. etc. *Chirurgie – curs selectiv*, Chisinau, CEP Medicina, 2008; p. 490-537.
- Iancu, C., Vlad, L., Bălă, O., Munteanu, D et al. *Duodeno-pancreatectomia în experiența Clinicii Chirurgie III Cluj-Napoca*. Quo Vadis, 2002; 4 (1):13-17.
- Jensen T.R., Norton A.J.: Pancreatic endocrine tumors în Sleisenger and Fordtran’s Gastrointestinal and Liver disease, 7-th edition, Saunders Elsevier Science 2002, 988-1016.
- Juvara I., Dragomirescu C.: Insulinoamele în Cancerul și alte tumori ale sistemului endocrin, s. red. I. Chiricuță, Colecția Enciclopedia Oncologică, Vol. 14, 1984, Cluj-Napoca, 262-283.
- Kuzin, N.M., Egorov, A.V., Kondrashin, S.A. - Preoperative and intraoperative topographic diagnosis of insulinomas. *World J. Surg.*, 1998, 22:593.
- Lopes, C.V., Pesenti, C., Bories, E., Giovannini, M. *Endoscopic ultrasound-guided endoscopic transmural drainage of pancreatic pseudochists*; *Arg. Gastroenterol*. 2008; 45(1) p.17-21.
- Machado M.C., Jukemura J., da Cunha J.E. et al. [Surgical treatment of insulinoma: study of 59 cases] [Article in Portugese] // *Rev. Assoc. Med. Bras.*- 1998.- Vol. 44.,№ 2.- P.159-166.
- Marubayashi S., Tanaka T., Shimizu Y. et al. “Tumor localization studies and surgical treatment in patients with insulinoma”//*Hiroshima J. Med. Sci.*- 1998.- Vol.47, № 2.- P.69-72.
- Miciliț, F, Vărcoș, F. *Boli chirurgicale ale pancreasului. Patologie și tehnici operatorii*. Editura Orizonturi Universitare, Timișoara, 2005; p.43-68.
- Neamțu, Carmen. *Diagnosticul și managementul chirurgical al pseudochistului de pancreas*. Teza de doctorat. Chișinău, Moldova, 2006; p.140.
- Pitre J., Soubrane O., Dousset B. et al. [Pancreatic echo-endoscopy and preoperative localization of insulinomas]. [Article in French]// *Ann. Chir.*- 1998.- Vol.52, № 4.- P.369-373.
- Pop, Gh. *Pseudochist pancreatic*. Editura Mega, Cluj-Napoca, 2007; 160.
- Popescu, I., *Tratat de chirurgie*. Vol.IX. Partea a II-a. Chirurgie generală. Patologia ficatului. Editura Academiei Române, București, 2009; p.397-551.
- Răzeșu, V. *Chirurgie generală*. Ed. Răzeșu, România, 2004; p.571 - 580.
- Seicean, Andrada. *Pancreatita cronică-abordare actuală*, Cluj-Napoca, 2009; p.130-162.
- Tarcoveanu, E., Lupascu, C., Moldovanu, R., Dimofte, G., Epure, O., Mogoae, V., Mitocaru, V., Daniil, C., Florea, N. - Insulinoamele pancreatice, *Jurnalul de Chirurgie*, 2005, 1:142.
- Tyler, S.D. - Pancreatic endocrine tumors and multiple endocrine neoplasia. In “The MD Anderson surgical oncology handbook/ MD Anderson cancer Center Department of Surgical Oncology”/ sub redactia lui Berger D.H., Feig B.W., Fuhrmann G.M., Ed. Brown and Company (New York), 1995, pag. 245-247.
- Доценко Б. М., Тамм Т. И. *Клинико-морфологическое обоснование выбора методики хирургического лечения хронического панкреатита*. Вісник морської медицини № 2, Одеса, Україна, 2003; p.121 – 124.
- Дука, Р. В. *Отдаленные результаты оперативного лечения больных с осложнёнными формами хронического панкреатита*. Вісник морської медицини № 2, Одеса, Україна, 2003; P.157.

33. Кондрашин С.А., Егоров А.В. «Сочетанная лучевая диагностика инсулином»// Медицинская радиология. -1996. - Т.41, N 6. - С.23 - 25.

34. Привезенцева Т. В., Марков И.Н. „Ангиография при инсулиномах поджелудочной железы”//Вестн. рентгенологии. - 1979. -№5.- С.57 - 62.

35. Хотиняну, В.Ф., Карагац, З.Ф., Припа, В.М., Котонец, А.П. *К вопросу диагностики и лечения хронического кальцифицирующего панкреатита*. Вісник морської медицини, Одесса, Україна, 2003, (2); p.325 – 32.

ISTORIA MONDIALĂ ŞI AUTOHTONĂ ÎN DEZVOLTAREA LITOTRIȚIEI EXTRACORPOREALE CU UNDE DE ŞOC

**Andrei Bradu – drd, asist. univ.,
Emil Ceban – dr. hab. şt. med., prof. univ.,
Catedra de urologie şi nefrologie chirurgicală a USMF „Nicolae Testemiţanu”
+37369922581, andrei.bradu@usmf.md**

Rezumat

Litotriția extracorporeală cu unde de șoc (ESWL) a apărut ca rezultat a două idei separate și originale. În 1955, Yutkin, un inginer rus, a descoperit și descris pentru prima dată crearea unei unde de șoc subacvatice generată de descărcarea electrică a unei bujii. A doua idee a apărut ca urmare a observațiilor unui grup de ingineri de la Compania Dornier din Germania, privind defecțiunile, fisurile, ce apăreau la diferite componente metalice ale avioanelor supersonice. În lucrare sunt analizate aspectele istorice ale dezvoltării tehnologiilor pentru litotriția extracorporeală cu unde de șoc, inclusiv a perioadelor de implementare în Republica Moldova IMSP Spitalul Clinic Republican.

Cuvinte-cheie: istoric de dezvoltare, litotriție extracorporeală cu unde de șoc

Summary. Development history of extracorporeal shock wave lithotripsy

Extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) arose as a result of two separate and original ideas. In 1955, Yutkin, a Russian engineer, discovered and described the creation of underwater shock wave, who was generated by the electric discharge of a spark plug. A second idea was developed by the group of engineers from the company Dornier in Germany, they described the faults, fissures, which appeared in various metal components of supersonic aircraft. The paper analyzed the historical aspects of development of extracorporeal shock wave lithotripsy technologies in the world and in Republic of Moldova, Republican Clinical Hospital.

Key words: history of development, extracorporeal shock wave lithotripsy

Резюме. История развития экстракорпоральной ударно-волновой литотрипсии

Экстракорпоральная ударно-волновая литотрипсия возникла в результате двух отдельных и оригинальных идей. В 1955 году российский инженер Юткин обнаружил и описал создание подводной ударной волны, созданной электрическим разрядом свечи зажигания. Вторая идея была разработана группой инженеров из компании Dornier в Германии, они описали дефекты, трещины, которые появились в различных металлических компонентах сверхзвуковых самолетов. В статье анализируются исторические аспекты развития технологий литотрипсии в мире и Республики Молдовы, Республиканской клинической больнице.

Ключевые слова: история развития, Экстракорпоральная ударно-волновая литотрипсия

Introducere

Ultimele două decenii au produs o veritabilă revoluționare a tratamentului intervențional adresat litiazei renoureterale, progresul tehnologic al instrumentarului endoscopic și a echipamentelor de litotripsie intra- și extracorporeală au redimensionat indicațiile tratamentului chirurgical clasic.

Introdusă în practica medicală în urmă cu peste 25 de ani, mai exact în anul 1980, litotriția extracorporeală cu unde de șoc - **ESWL** (*Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy*) - constituie o metodă modernă minim invazivă de tratament a litiazei reno- ureterale. Astfel mai bine spus la data de 20 Februarie 1980, la Clinica de urologie din Munich primul pacient a

fost tratat folosind o tehnică nouă denumită litotritție extracorporeală cu unde de șoc [1,2,3]. Spitalul Clinic Republican a fost instituția unde sa dezvoltat și a evaluat litotritția extracorporeală cu unde de șoc.

Scopul lucrării

Analiza în baza studiului bibliografic a aspectelor istorice de dezvoltare a litotritției extracorporeale cu unde de șoc.

Material și metode

La baza metodei stă dezintegrarea calculilor, ce se realizează prin unde de șoc în afara organismului (extracorporeal), unde după ce penetrează țesuturile nu produc leziuni ale acestora.

Metoda a fost concepută și pusă la punct în Germania între anii 1959-1980, și a rezultat ca o colaborare dintre cercetătorii medicali și o firmă aerospațială - *Dornier MedTeh*, care deține și patentul metodei ESWL.

Primul pacient cu litiază renală a fost tratat prin metoda ESWL în 1980 în Clinica de Urologie Grosshadern a Universității de Medicină din München (Germania).

La ora actuală, aproximativ 80-90% din calculii renoueterali au indicație de rezolvare prin litotripsie extracorporală, 8-10% prin tehnici endourologice (nefrolitotomie percutanată, ureteroscopie antero- și retrogradă) și doar 1-2% pe cale chirurgicală clasică.

Istoricul metodei

Prima clasificare medicală a undelor de șoc electromagnetice induse a fost realizată de către *Eisenmenger* în 1959. Investigații sistematice asupra generării undelor de șoc și efectele lor au fost efectuate în anii '60, în nucleul de cercetare al firmei aerospațiale „*Dornier*” [3,4,6].

Exemple tipice de generare de unde de șoc pot fi considerate: o picătură de ploaie care lovește suprafața unui avion supersonic meteoritii care se lovesc de navele spațiale efectul de balast asociat cu explozia.

S-a demonstrat că undele de șoc se reflectă și de aceea pot fi focalizate. La începutul anilor '70, efectele adverse și aplicarea undelor de șoc asupra țesuturilor biologice au fost studiate în scopul recunoașterii riscului pe care îl rezervă expunerea la unde de șoc. A fost luată în considerare utilizarea energiei undelor de șoc focalizate în scop medical. S-a găsit o aplicare în următoarele domenii: dezintegrarea calculilor biliari și urinari, stimularea mecanică a inimii în asistolie [1,2,3,4].

Istoria dezvoltării litotritției extracorporeale cu unde de șoc pornește de la anul 1959 când se fac primele cercetări științifice ale undelor de șoc produse prin generatoare electromagnetice. Ulterior în anul 1966 se fac primele observații privind transmiterea undelor de șoc la nivelul organismului uman, aceste

cercetări au loc în cadrul companiei Dornier, Germania (Sistem - Dornier). Experimentarea cu aplicarea undelor pe animale începe în anul 1969, acestea implicând dispozitive de unde de șoc cu focalizarea directă a undelor. Prima încercare de a fragmenta un calcul cu prima distrucție *in vitro* folosind o „pușcă” cu unde de șoc cu mai multe intensități a avut loc în anul 1971 de Haussier. Datorită numeroaselor cercetări care se făceau între anii 1972-1978 au loc experimentarea undelor de șoc deja focalizate.

Istoria adevărată a folosirii litotritției extracorporeale începe în 7 februarie 1980, și este definită prin primul pacient cu litiază urinară tratat cu succes. Această remarcabilă revoluție tehnico-științifică a avut loc în Clinica de Urologie Grosshadern a Universității de Medicină din München - Dornier HM3. Între timp în anul 1982 organizarea primului centru de litotripsie extracorporală cu unde de șoc (ESWL) în Clinica de Urologie Grosshadern a Universității de Medicină din München. Între anii 1980-1984 se lucrează și se duc studii cu investigații experimentale *in vitro* și *in vivo* cu ESWL pentru litiaza biliară. În anul 1985 are loc efectuarea prima litotritție extracorporală cu unde de șoc pentru litiaza biliară la departamentul de Gastroenterologie - Universitatea München.

Din 1985 până în 1990 au fost dezvoltate și introduse în practica medicală peste 20 de tipuri noi de litotriptoare de generația a II-a și a III-a (dezvoltarea sistemelor de generare a undelor de șoc, a sistemului de focalizare, de transmitere a undelor de șoc, de localizare a calculilor) [3,5,7,8].

Primul litotriptor de serie (Dornier HM3) necesita o cameră dedicată, prevăzută cu o cadă cu apă (sistemul de transmitere a undelor de șoc cu cea mai mică pierdere de energie între sursă și rinichi) în care era imersat pacientul anesteziat, ancorat într-un sistem de chingi.

Litotriptorul Dornier HM3 avea un generator electrohidraulic cu focar mare, iar presiunea energetică era mai mare în focarul terapeutic. Acest litotriptor poseda cea mai mare forță distructivă (efectivitatea) [3,4,5,11,30,31].

În ultimele două decenii litotriptoarele s-au modernizat foarte mult, au apărut litotriptoarele moderne (generațiile doi și trei), care au devenit mai ieftine, compacte și multifuncționale: cada cu apă a fost înlocuită de o masă de terapie mobilă, multifuncțională în toate cele 3 planuri, prevăzută cu o decupare care se aplică pe lomba pacientului generatorul de unde de șoc prin intermediul lentilei acustice (o mică pernă cu apă sau gel); sistemul de localizare și focalizare este cel mai frecvent mixt (fluoro- și ecografic), reperarea și focalizarea se face computerizat.

Comparativ cu litotriptorul electrohidraulic clasic, litotriptoarele moderne sunt caracterizate de:

- un focar terapeutic mai mic (sunt reduse, astfel, efectele secundare ale undelor de șoc asupra parenchimului renal și organelor învecinate, precum și durerea resimțită de pacient în cursul procedurii).
- presiune mai redusă a energiei de șoc din focarul terapeutic (efectivitate mai mică, necesitând un număr mai mare de impulsuri și ședințe terapeutice) [4,7,8].

În Republica Moldova Litotriția extracorporeală cu unde de șoc începe dezvoltarea și este implementată în luna Octombrie a anului 1992 în incinta Spitalului Clinic Republican. Datorită aportului medicului șef de onoare a SCR, om emerit, ministru Timofei Moșneaga, care organizează și procură primul litotriptor în Republica Moldova. Cu utilajul de Litotriție URAT P, care a funcționat pînă în anul 1996 luna noiembrie. În prima etapă de implementare a procedurii au avut aportul medicii Ion Ghîțlan – medic radiolog, asistent universitar Igor Lazar – medic urolog, Claudia Cura asistentă anestezie. Mai apoi cabinetul de ESWL se afla sub incinta secției de radiologie în frunte cu șeful secției Gheorghe Anton. Pe perioada a 4 ani cu ajutorul primului utilaj au fost tratați un număr de 1500 pacienți. Toți pacienții care au fost supuși tratamentului prin ESWL au fost spitalizați în secția de urologie a SCR condusă de șeful secției, medic categorie superioară Constantin Lupașco.

Următoarea etapă de dezvoltare a Litotriției extracorporeale cu unde de șoc începe din anul 1996 luna noiembrie și durează pînă în anul 2006 luna ianuarie. Aparatajul de Litotriție extracorporeală cu unde de șoc era produs de Compania Siemens un aparataj de generația III. Medicii care au activat în această perioadă Gheorghe Anton – medic radiolog, Igor Lazar – medic urolog, Claudia Cura asistentă anestezie, cabinetul aflându-se sub incinta secției de Radiologie. În această perioadă au fost tratați 3000 pacienți efectuându-se 4000-4500 ședințe de ESWL. Datorită dezvoltării continue următoarea etapă în dezvoltarea Litotriției extracorporeale cu unde de șoc începe în anul 2011 luna mai - pînă în prezent, și este efectuat cu aparatajul de ESWL Modulii SLK de generația a II. De la începutul acestei perioade cabinetul trece sub incinta Clinicii de urologie dializă și transplant renal condusă de prof. dr. hab. șt. med Adrian Tănase. Medicii care și-au adus aportul la dezvoltarea acestui serviciu sunt: consultant prof. dr. hab. șt. med Emil Ceban, șef cabinet ESWL dr. șt. med. Andrei Galescu, conf. univ dr. șt. med. Andei Oprea, asistent universitar Andrei Bradu și asistent anestezie Claudia Gura, șeful secției de Urologie devenind dr. șt. med., conf. univ. Vitalii Ghicavii. Pe parcursul anilor 2011-2017 au fost tratați

2782 pacienți și efectuate un număr total de 4417 ședințe de ESWL. În această perioadă sub conducerea șefului Catedrei de urologie și nefrologie chirurgicală dr. hab. șt. med prof. A. Tănase se dezvoltă pe lângă o vastă activitate practică și o activitate bogată științifică, elaborându-se lucrări de cercetare originale despre importanța și rezultatele aplicării Litotriției extracorporeale în tratamentul litiazei reno-ureterale. Totodată este important de menționat elaborarea următoarelor teze de doctor și doctor habilitat în științe medicale: Ali Abu Khadra Chișinău: USMF “Nicolae Testemițanu” Teza de doctor în științe medicale; Profilaxia, diagnosticul și tratamentul complicațiilor obstructive după litotriție extracorporeală a calculilor renali. Andrei Oprea. Chișinău: USMF „Nicolae Testemițanu” Teza de doctor în științe medicale; Evaluarea funcției renale după litotriție extracorporeală 2001. Emil Ceban. Chișinău: USMF „Nicolae Testemițanu” Teza de doctor în științe medicale; 2003. Tratamentul diferențiat al calculilor ureterali. Emil Ceban. Chișinău: USMF “Nicolae Testemițanu” Teza de doctor habilitat în științe medicale; 2014. Tratamentul multimodal al nefrolitiazii complicate, unde există un capitol separat destinat tratamentului calculilor ureterali prin metoda Litotriției extracorporeale. La moment în curs de elaborare este teza de doctor în științe medicale; Valoarea desitometriei tomografice în tratamentul litiazei reno-ureterale prin litotriție extracorporeală a asistentului universitar Andrei Bradu, conducător științific prof. Emil Ceban, dr. hab. șt. med. Tot în baza Catedrei de urologie și nefrologie chirurgicală, Clinicii de urologie, dializă și transplant renal au fost elaborate un șir de lucrări științifice, teze de licență, indicații metodice la tema litotriției extracorporeale.

Spitalul Clinic Republican rămîne un promotor al medicinei moderne autohtone, inclusiv în tratamentul contemporan al litiazei reno-ureterale, cu dezvoltarea serviciului de endourologie și a cabinetului de Litotriție extracorporeală.

Discuții

Tratamentul litiazei renale presupune apelarea la mijloacele moderne de abordare cum ar fi: ESWL, ureteroscopie sau nefrolitotomie percutanată, și numai în cazuri selecționate practicîndu-se pielolitotomia clasică [28,29,30,31,32].

Litotriția extracorporeală cu unde de șoc s-a impus în întreaga lume ca metoda de primă intenție pentru tratamentul calculilor urinari, fiind cea mai puțin invazivă (dar nu lipsită de complicații) ce acoperă 80-90% din indicațiile de tratament [2,12,14,22,24].

Actualmente procedeul se bucură de o dezvoltare rapidă din punct de vedere al progresului tehnologic cît și rezultatele cu eficacitatea tratamentului

[1,3,31,32]. Spitalul Clinic Republican rămâne un promotor al medicinei moderne autohtone, inclusiv în tratamentul contemporan al litiazei reno-ureterale, cu dezvoltarea serviciului de endourologie și a cabinetului de Litotriție extracorporeală.

Concluzii

1. Litotriția extracorporeală cu unde de șoc se bucură de o istorie vastă în dezvoltarea sa, este o metodă minim-invazivă, cu o rată redusă a complicațiilor, care poate fi utilă în tratamentul calculilor reno-ureterali.

2. Indiferent pentru care tip de calculi se aplică este considerat o alternativă de prima linie la metodele chirurgicale invazive.

3. Datorită progresului tehnico-științific metoda se bucură de o perfecționare continuă atât din punct de vedere al tehnologiei cât și a efectului terapeutic.

4. În Republica Moldova dezvoltarea ESWL s-a bucurat de o dezvoltare continuă, se bucură de o istorie de dezvoltare de 25 de ani.

Bibliografie

- Ceban Emil Tratamentul litiazei renoureterale prin litotriție extracorporeală cu unde de șoc (ESWL) Indicații metodice / Emil Ceban. — Chișinău : CEP Medicina, 2015 26 p. ISBN: 978-9975-118-95-8
- Sinescu I., Gliuc G. *Tratat de urologie*. București, Editura Medicală Amaltea, 2008.
- Tode V. *Urologie clinică*. Constanța, 2000.
- Ceban E. *Urolitiază (Indicații metodice)*. CEP „Medicina”, 2013.
- Ceban E. *Tratamentul multimodal al nefrolitiazelor complicate*. CEP „Medicina”, 2013.
- Urologie și nefrologie chirurgicală. Curs de prelegeri pentru studenți și zidenți*. Sub redacția prof. dr. A. Tănase. Chișinău, Editura Medicală, 2005.
- Preminger GM, Tiselius HG, Assimos DG, et al; American Urological Association Education and Research, Inc; European Association of Urology. 2007 Guideline for the management of ureteral calculi. *Eur Urol* 2007 Dec;52(6):1610-31.
- Preminger GM, Tiselius HG, Assimos DG, et al; EAU/AUA Nephrolithiasis Guideline Panel. Guidelines on urolithiasis. *J Urol* 2007 Dec;178(6):2418-34.
- Kim SC, Burns EK, Lingeman JE, et al. Cystine calculi: correlation of CT-visible structure, CT number, and stone morphology with fragmentation by shock wave lithotripsy. *Urol Res* 2007 Dec;35(6):319-24.
- Worster A, Preyra I, Weaver B, et al. The accuracy of noncontrast helical computed tomography versus intravenous pyelography in the diagnosis of suspected acute urolithiasis: a meta-analysis. *Ann Emerg Med* 2002 Sep;40(3):280-6.
- Poletti PA, Platon A, Rutschmann OT, et al. Low-dose versus standard-dose CT protocol in patients with clinically suspected renal colic. *AJR Am J Roentgenol* 2007 Apr;188(4):927-33.
- Zarse CA, Hameed TA, Jackson ME, et al. CT visible internal stone structure, but not Hounsfield unit value, of calcium oxalate monohydrate (COM) calculi predicts lithotripsy fragility in vitro. *Urol Res* 2007 Aug;35(4):201-6.
- Jellison FC, Smith JC, Heldt JP, et al. Effect of low dose radiation computerized tomography protocols on distal ureteral calculus detection. *J Urol* 2009 Dec;182(6):2762-7.
- Poletti PA, Platon A, Rutschmann OT, et al. Low-dose versus standard-dose CT protocol in patients with clinically suspected renal colic. *AJR Am J Roentgenol* 2007 Apr;188(4):927-33.
- Niemann T, Kollmann T, Bongartz G. Diagnostic performance of low-dose CT for the detection of urolithiasis: a meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol* 2008 Aug;191(2):396-401
- Yilmaz E, Batislam E, Basar M, et al. Optimal frequency in extracorporeal shock wave lithotripsy: prospective randomized study. *Urology* 2005 Dec;66(6):1160-4.
- Pace KT, Ghiculete D, Harju Met al. Shock wave lithotripsy at 60 or 120 shocks per minute: a randomized, double-blind trial. *J Urol* 2005 Aug;174(2):595-9.
- Madbouly K, El-Tiraifi AM, Seida M, et al. Slow versus fast shock wave lithotripsy rate for urolithiasis: a prospective randomized study. *J Urol* 2005 Jan;173(1):127-30.
- Li WM, Wu WJ, Chou YH, et al. Clinical predictors of stone fragmentation using slow-rate shock wave lithotripsy. *Urol Int* 2007;79(2):124-8.
- Semins MJ, Trock BJ, Matlaga BR. The effect of shock wave rate on the outcome of shock wave lithotripsy: a meta-analysis. *J Urol* 2008 Jan;179(1):194-7; discussion 7.
- Li K, Lin T, Zhang C, et al. Optimal frequency of shock wave lithotripsy in urolithiasis treatment: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Urol* 2013 Oct;190(4):1260-7.

27. Pishchalnikov YA, McAteer JA, Williams JC Jr, et al. Why stones break better at slow shockwave rates than at fast rates: in vitro study with a research electrohydraulic lithotripter. *J Endourol* 2006 Aug;20(8):537-41.
28. Ng CF, Lo AK, Lee KW, et al. A prospective, randomized study of the clinical effects of shock wave delivery for unilateral kidney stones: 60 versus 120 shocks per minute. *J Urol* 2012 Sep;188(3):837-42.
29. Moon KB, Lim GS, Hwang JS, et al. Optimal shock wave rate for shock wave lithotripsy in urolithiasis treatment: a prospective randomized study. *Korean J Urol* 2012 Nov;53(11):790-4.
30. Demirci D, Sofikerim M, Yalcin E, et al. Comparison of conventional and step-wise shockwave lithotripsy in management of urinary calculi. *J Endourol* 2007 Dec;21(12):1407-10.
31. Sorensen C, Chandhoke P, Moore M, et al. Comparison of intravenous sedation versus general anesthesia on the efficacy of the Doli 50 lithotripter. *J Urol* 2002 Jul;168(1):35-7.
32. Cleveland RO, Anglade R, Babayan RK. Effect of stone motion on in vitro comminution efficiency of Storz Modulith SLX. *J Endourol* 2004 Sep;18(7):629-33.
33. Wang H, Liu K, Ji Z, Li H. Effect of alpha1-adrenergic antagonists on lower ureteral stones with extracorporeal shock wave lithotripsy. *Asian J Surg* 2010 Jan;33(1):37-41.
34. Zhu Y, Duijvesz D, Rovers MM, et al. alpha-Blockers to assist stone clearance after extracorporeal shock wave lithotripsy: a meta-analysis. *BJU Int* 2010 Jul;106(2):256-61.
35. Hussein MM. Does tamsulosin increase stone clearance after shockwave lithotripsy of renal stones? A prospective, randomized controlled study. *Scand J Urol Nephrol* 2010 Feb;44(1):27-31.
36. Singh SK, Pawar DS, Griwan MS, et al. Role of tamsulosin in clearance of upper ureteral calculi after extracorporeal shock wave lithotripsy: a randomized controlled trial. *Urol J* 2011 Winter;8(1):14-20.
37. Zheng S, Liu LR, Yuan HC, et al. Tamsulosin as adjunctive treatment after shockwave lithotripsy in patients with upper urinary tract stones: a systematic review and meta-analysis. *Scand J Urol Nephrol* 2010 Dec;44(6):425-32.
38. Falahatkar S, Khosropanah I, Vajary AD, et al. Is there a role for tamsulosin after shock wave lithotripsy in the treatment of renal and ureteral calculi? *J Endourol* 2011 Mar;25(3):495-8.
39. Ather MH, Shrestha B, Mehmood A. Does ureteral stenting prior to shock wave lithotripsy influence the need for intervention in steinstrasse and related complications? *Urol Int.* 2009;83(2):222-5.
40. Maker V, Layke J. Gastrointestinal injury secondary to extracorporeal shock wave lithotripsy: a review of the literature since its inception. *J Am Coll Surg* 2004 Jan;198(1):128-35.
41. Kim TB, Park HK, Lee KY, et al. Life-threatening complication after extracorporeal shock wave lithotripsy for a renal stone: a hepatic subcapsular hematoma. *Korean J Urol* 2010 Mar;51(3):212-5.
42. Ng CF, Law VT, Chiu PK, et al. Hepatic haematoma after shockwave lithotripsy for renal stones. *Urol Res* 2012 Dec;40(6):785-9.
43. Eassa WA, Sheir KZ, Gad HM, et al. A Prospective study of the long-term effects of shock wave lithotripsy on renal function and blood pressure. *J Urol* 2008 Mar;179(3):964-8; discussion 8-9.

SELECȚIA PACIENȚILOR PENTRU TRANSPLANTUL HEPATIC: PERIOADA DE INCLUDERE ȘI FACTORII DE RISC

**Natalia Taran - cercet. șt. sup., dr. șt. med., Laboratorul Gastroenterologie,
Grigore Ivancov¹ - chirurg, șef secție chirurgie septică, IMSP SCR,
Angela Peltec² – conf. univ., dr. șt. med., Departamentul Medicină Internă,
Disciplina gastroenterologie,
Vlada Tatiana Dumbrava² – prof. univ., dr. hab. șt. med.,
Departamentul Medicină Internă, Disciplina gastroenterologie,
Vladimir Hotineanu³ – prof. univ., dr. hab. șt. med., Catedra Chirurgie nr. 2,
Adrian Hotineanu³ – prof. univ., dr. hab. șt. med., Catedra Chirurgie nr. 2
079257616, natalita_taran@yahoo.com**

Rezumat

Perioada de includere a pacientului în lista de așteptare este foarte importantă, deoarece pacientul în stadiul terminal al bolii trebuie supus intervențiilor chirurgicale pînă la dezvoltarea unor complicații sistemice, incompatibile cu viața. Scorul MELD ≥ 15 servește ca o recomandare de includere a pacienților cu boli hepatice terminale în lista de așteptare. Toți candidații potențiali pentru TH (transplant hepatic) necesită examinare complexă înainte de introducerea în lista de așteptare. Pacienții cu vârsta de peste 65 de ani au nevoie de o evaluare complexă multidisciplinară pentru excluderea unor boli concomitente.

Înainte de includerea în lista de așteptare, pacienții necesită testare pentru infecții bacteriene, virale și fungice. Screening-ul pentru neoplasme este obligatoriu pentru candidații din lista de așteptare pentru efectuarea TH.

Cuvinte-cheie: transplant hepatic, lista de așteptare, ciroza hepatică, scor hepatic, candidați potențiali

Summary. Selection of patients for hepatic transplant: inclusion period and risk factors

The period of inclusion of the patient in the waiting list is very important because the patient in the terminal stage of the disease must undergo surgery until the development of systemic complications, incompatible with life. The MELD score ≥ 15 serves as a recommendation to include patients with terminal liver disease in the waiting list. All potential candidates for LT (liver transplant) require complex examination before entering the waiting list. Patients aged over 65 need a complex multidisciplinary assessment to exclude concomitant diseases. Before enrolling in the waiting list, patients require testing for bacterial, viral and fungal infections. Screening for neoplasms is mandatory for candidates in the LT waiting list.

Key words: liver transplant, waiting list, hepatic cirrhosis, hepatic screen, potential candidates

Резюме. Отбор больных для трансплантации печени: период включения и факторы риска

Время ТП и период ожидания имеет решающее значение, поскольку пациенты с терминальной стадией поражения печени должны подвергнуться операции прежде, чем у них разовьются угрожающие жизни системные осложнения. Оценка MELD ≥ 15 служит рекомендацией для включения пациентов с терминальной стадией поражения печени в список ожидания. Все потенциальные кандидаты на ТП должны пройти комплексное обследование, прежде чем будут внесены в список ожидания. Пациенты старше 65 лет нуждаются в многопрофильном обследовании для исключения сопутствующих заболеваний. Перед ТП обязательно проводится скрининг на бактериальные, вирусные и грибковые инфекции. Скрининг на новообразования является обязательной частью обследования кандидатов на ТП.

Ключевые слова: пересадка печени, лист ожидания, цирроз печени, потенциальные кандидаты, скрининг

Pentru majoritatea pacienților cu ciroză hepatică decompensată și insuficiența hepatică, selecția pentru transplant hepatic depinde de riscul de deces (mortalitatea) prin progresia bolii hepatice raportat la riscul de deces prin transplant hepatic și medicația aferentă. În practică, cuantificarea acestui risc este dificilă, fiind frecvent influențată de interpretarea subiectivă a datelor [6,12]. Transplantul hepatic (TH) poate fi efectuat la orice pacient cu boală hepatică în stadiu terminal, care are scopul prelungirii duratei de viață sau de îmbunătățirea calității acesteia (LQ). Inițial, admiterea pacienților cu ciroză hepatică pe listele de așteptare pentru TH se realiza prin criteriile minime de selecție (în baza scorului Child Pugh Turcotte). Actualmente, acest scor a fost înlocuit cu modele matematice dezvoltate specific pentru predicția mortalității la pacienții cu ciroză hepatică (scorul MELD, PELD), boli colestatice (scorul Mayo pentru ciroza biliară primitivă) sau boala alcoolică hepatică (funcția discriminativă Maddrey) [1,6,10,11,12].

Pentru confirmarea posibilității efectuării și justificării TH, acești pacienți sunt supuși la o examinare medicală complexă. Cea mai frecventă indicație pentru TH cu boli hepatice în stadiu terminal la adulți se consideră ciroza hepatică decompensată. TH pentru insuficiența hepatică acută (IHA) reprezintă actualmente 5-12% din totalitatea procedurilor de TH. Sistemul curent de alocare a grefelor prioritizează pacienții cu IHA: 45-50% din pacienții cu IHA sunt transplantați, în 25% din cazuri TH este contraindicat, iar 25% decedează. Indicația de TH este

fundamentată pe criteriile King's College Hospital London sau Paul-Brousse Hospital Villejuif. TH a revoluționat prognosticul insuficienței hepatice acute: rata de supraviețuire crescând de la 10-20 (toate cauzele) până la 75-80% în primul an și 70% după 5 ani [6,8,10,12].

Timpul de așteptare pentru TH este critic, deoarece pacienții cu boli hepatice în stadiu terminal trebuie supuși unei intervenții chirurgicale înainte de a dezvolta complicații sistemice, care pune viața în pericol. În același timp, TH nu poate fi efectuat prea devreme, deoarece este necesară evaluarea corectă a riscurilor-beneficiilor, fiind prezent riscul intervenției chirurgicale în sine și de-a lungul vieții ulterioare, cu necesitatea de terapie imunosupresorie pe viață [1,10,11,12].

Prioritatea includerii în lista de așteptare a fost stabilită pe baza unei evaluări a clasificării Child-Pugh, iar din 2002 – pe baza unui scor hepatic, ce indică stadiul final al bolii hepatice (MELD), în funcție de anumiți indicatori obiectivi, cum ar fi nivelul de creatinină, bilirubină și raportul normalizat internațional (INR) al timpului de protrombină [6,10,11,12]. Scorul MELD a fost testat și validat statistic ca un bun predictor al mortalității la diverse grupuri de pacienți, cu tipuri variate de afecțiuni hepatice, stadii diferite de severitate. Acest scor a fost propus pentru prezicerea mortalității la 3 luni (pentru 83-87%) la pacienții cu boală hepatică în stadiu terminal [6,10,11,12]. Scorul MELD ≥ 15 se consideră ideal pentru includerea în lista de așteptare a pacienților cu boli hepatice

terminale [10,11]. Merită menționat faptul, că la pacienții cu boli hepatice terminale, cu MELD-ul > 30, evaluarea riscului de morbiditate și mortalitate după transplant, nu reflectă impactul cu complicații, spre exemplu, encefalopatia persistentă sau ascita refractară, atunci când se evaluează riscul de deces fără TH [6,10,12].

Pentru evaluarea recipientului pe lista de așteptare, sunt unele afecțiuni sau condiții, recunoscute ca excepții ale scorului MELD, dar care afectează substanțial prognosticul pacienților de pe lista de așteptare. Reeșind din aceste considerente, acești pacienți sunt prioritari pentru efectuarea TH, în care se include [6,10,11,12].

- complicațiile cirozei: ascita refractară, hiponatriemia, sîngerările variceale repetate din tractul gastro-intestinal, episoade repetate de encefalopatie hepatică sau encefalopatie cronică, sindromul hepato-pulmonar, sindromul hepato-renal, hipertensiunea porto-pulmonară, complicațiile biliare, hidrotoraxul hepatic refractor, malnutriția, pruritul cutanat rebel.
- Alte boli ale ficatului: Sindromul Budd-Chiari, polineuropatia amiloidozică familială, fibroza chistică, teleangiectazia hemoragică ereditară, ficatul polichistic, oxaluria primară, colangita recurentă, mucoviscidoza, insuficiența hepatică fulminantă.
- Afecțiunile maligne: colangiocarcinomul, carcinomul hepatocelular, tumorile neuroendocrine hepatice.

Pacienții evaluați pentru TH trebuie să facă dovadă unui suport psiho-social și economic financiar adecvat ce include gradul de motivare, suportul familial, condiții sociale adecvate și un suport financiar decent pentru asigurarea condițiilor de dietă, îngrijire și medicație necesară cu posibilitatea prezentării la controalele periodice programate. Pentru evaluarea factorilor de risc potențiali, cît și complianța pacientului de respectare a tratamentului imunosupresiv în vederea riscului de pierdere a grefei hepatice după transplant, este necesară evaluarea lui socială, psihologică, și, dacă este indicat, o examinare psihiatrică a acestora. Pacienții cu o abstenență stabilă de la droguri, care administrează metadonă, nu trebuie excluși din rîndurile candidaților potențiali pentru efectuarea TH [10,12].

Evaluarea socială și psihiatrică:

Testarea neuropsihologică la encefalopatie hepatică necesită scanare CT sau RMN cerebrală și electroencefalografia, care permit determinarea reversibilității stării neuropsihice. *Consumul activ de alcool* sau de droguri este considerat o contraindicație spre efectuarea TH din mai multe motive: riscul de recu-

rență, riscul nerespectării tratamentului, riscul de deteriorare a grefei. *Riscul fumatului pre- și post- TH* este major; fiind o cauză semnificativă a morbidității și mortalității datorită complicațiilor cardiovasculare [11,12], cu creșterea frecventă a riscului de dezvoltare a trombozei de arteră hepatică [11,12,14] și tumorilor maligne ale cavității bucale și laringelui [11,14]. Prin urmare, renunțarea la fumat se consideră o indicație obligatorie pentru toți candidații pentru TH. Atitudinea cu privire la includerea pe listele de așteptare a fumătorilor este individualizată și specifică fiecărui program.

Vîrsta nu reprezintă o contraindicație absolută pentru efectuarea transplantului hepatic, însă supraviețuirea receptorilor peste 60-65 ani este semnificativ mai mică decît la pacienții mai tineri și reprezintă un factor de risc independent asociat cu mortalitatea post-transplant. Limita de vîrstă, de obicei, nu este o contraindicație pentru recipienti, dar pacienții cu vîrsta peste 65 de ani au nevoie de o evaluare multidisciplinară pentru excluderea unor boli concomitente [6,11,12].

Evaluarea anatomică:

Evaluarea anatomică a recipientului este obligatorie, care este realizată prin intermediul unui CT abdominal cu trei faze cu contrast intravenos. Prezența trombozei de vena portae nu este o contraindicație pentru TH; dar, în cazul unei tromboze extinse extrahepatic pe întreg sistemul portal și nivelul venei mezenterice superioare, inclusiv a venei splenice, TH devine imposibil de efectuat. Tromboza de vena portă se consideră un factor de prognostic negativ pentru funcția postoperatorie a grefei și o contraindicație relativă în numeroase programe de transplant. Evaluarea imagistică detaliată pre-transplant (ecografie Doppler, angio CT, angio RM) destinată evaluării permeabilității vaselor se consideră strict necesară. În cazul pacienților cu ciroză hepatică și HCC este obligatorie documentarea caracterului malign sau non-malign al trombozei venei porte înainte de efectuarea TH, deoarece tromboza malignă constituie o contraindicație absolută a TH [3,4,6,12].

Pacienții cu istoric chirurgical abdominal necesită evaluare de către echipa chirurgicală anterior acceptării candidaturii pentru TH. Periviscerita abdominală și dezvoltarea unei circulații colaterale abdominale anormale pot determina prelungirea duratei intervenției chirurgicale, hemoragia masivă intraoperatorie și creșterea riscului complicațiilor [11,12].

Evaluarea stării de nutriție:

Ciroza hepatică decompensată este asociată cu tulburări de alimentație; din care motive, aproximativ la 77% dintre pacienții cu boli hepatice în stadiu terminal, se dezvoltă sarcopenia [113]. Starea dată,

este soldată cu o rată de supraviețuire scăzută după transplant; cel mai mare risc de supraviețuire fiind la pacienții cu un IMC $<18,5$ kg/m² [114]. În ceea ce privește persoanele cu IMC crescut, rata supraviețuirii recipientului post-TH este mult mai gravă, atunci când IMC >40 kg/m², rezultatele fiind comparabile cu pacienții normoponderali [3,4,6].

Evaluarea stării osoase:

Osteoporoza este considerată un fenomen frecvent la pacienții cu ciroză, în special în colestaza cronică [1,6]. Principalii factori de risc pentru boala osoasă la pacienții cu ciroza hepatică se consideră sexul feminin, IMC scăzut și fumatul. Osteodensitometria, în acest caz, se consideră obligatorie la candidații pentru lista de așteptare pentru TH [1,6,12].

Conduita pacienților cu comorbidități:

Toți candidații potențiali pentru TH necesită un examen riguros și complex înainte de introducerea lor pe lista de așteptare. Tuturor candidaților pentru TH li se efectuează ECG și ecocardiografia transtoracică. Pacienții cu multipli factori de risc pentru *bolile cardiovasculare* și pentru pacienții cu vârsta peste 50 se efectuează proba cardio-respiratorie de efort. În unele cazuri, când confirmarea diagnosticului prezintă dificultăți, se recomandă testare farmacologică suplimentară [3,6,12,13,14]. Contraindicațiile cardio-vasculare absolute pentru TH sunt boala ischemică coronariană simptomatică, cardiomiopatia severă, disfuncția ventriculară severă, hipertensiune pulmonară severă, bolile valvulare, stenoza aortică cu gradient presional semnificativ. Infarctul miocardic poate complica procedura de transplant la pacienții cu ischemie coronariană, asociindu-se cu o mortalitate de 50%. Pacienții cu ischemie miocardică pot fi evaluați pentru includerea pe listele de așteptare numai după revascularizare prin angioplastie sau by-pass coronarian, pacienții cu afecțiuni valvulare pot fi evaluați pentru TH după valvuloplastie sau protezare [3,6,12,13,14].

Pentru evaluarea stării *sistemului respirator*, tuturor candidaților pentru TH le este recomandată studierea funcției respiratorii prin spirometrie pulmonară cu probe funcționale și radiografie pulmonară. Sindromul hepato-pulmonar este o indicație pentru TH, fiind o complicație apărută în prezența hipertensiunii portale cauzate de ciroză hepatică. TH poate fi efectuat și pacienților cu hipertensiune porto-pulmonară, numai în cazul în care răspund la terapia medicamentoasă, care are scopul dilatării vaselor pulmonare, la o presiune medie în artera pulmonară pînă la 35 mmHg. Factorii asociați cu prognosticul rezervat post-transplant sunt hipoxia severă refractară, hemoragia cerebrală, sepsisul, tromboza de venă portă. Pacienții cu ciroză hepatică în stadiul terminal și hipertensiune porto-pulmonară necesită cateterism cardiac drept,

ca procedură obligatorie în cursul evaluării pre-transplant. Hipertensiunea pulmonară severă (definită ca presiune medie la artera pulmonară >50 mmHg) constituie o contraindicație absolută pentru TH, fiind asociată cu un risc crescut de mortalitate postoperatorie de 100%. Pacienții cu hipertensiune pulmonară medie (presiunea în artera pulmonară cuprinsă între 35-50 mm Hg) au o contraindicație relativă, decizia de TH fiind individualizată. Pacienții cu hipertensiune pulmonară severă, bronhopneumopatie cronică obstructivă severă sau fibroză pulmonară avansată reprezintă contraindicații absolute pentru TH. Astmul, hidrotoraxul drept, disfuncția respiratorie de cauză musculară și procesele infecțioase sunt condiții reversibile și constituie contraindicații relative pentru TH. Candidații pentru TH cu tuberculoză activă necesită inițierea tratamentului antibacilar anterior TH și continuarea lui timp de 1 an post-transplant. Pacienții cu test tuberculinic pozitiv în cursul evaluării pre-transplant necesită profilaxie antibacilară cu izoniazidă și piridoxină sau ofloxacină timp de 6 luni [3,6,12,13,14].

La pacienții cu ciroză și *insuficiență renală* riscul de deces este crescut de 7 ori, 50% dintre ei decedază în câteva luni după intervenție [7,9,12] din aceste considerente, evaluarea funcției renale este de mare importanță în momentul examinării candidaților pentru TH. Pacienții cu boli de ficat în stadiu terminal, cu filtrația glomerulară renală (GFR) <30 ml/min sau sindrom hepatorenal, care necesită hemodializă peste 8-12 săptămâni, precum și la pacienții la care biopsia renală reflectă fibroză și glomeruloscleroza mai mult de 30%, este recomandat transplant combinat de ficat și rinichi [7,9]. Necesarul de transplant combinat (ficat-rinichi) la pacienții cu clearance al creatininei de 30-60 ml/min este controversat. Sindromul hepatorenal nu este o contraindicație pentru TH [1,6,12].

Conduita pacienților în caz de infecții intercurrente:

Pacienții cu ciroză sunt susceptibili la infecție, care poate evolua pînă la dezvoltarea insuficienței poliorganice și deces [6,11,12]. Sepsisul și infecțiile active constituie contraindicații absolute pentru TH. Tratamentul eficient pre-transplant al tuturor infecțiilor (sepsis, bacteriemie, osteomielită, abcese, infecții fungice) este important pentru prognosticul acestor pacienți. Screening-ul pentru infecții la candidații pentru TH este divizat în 3 niveluri: a) este efectuat pentru toți candidații pentru TH; b) este efectuat numai pentru pacienții candidați pentru TH la momentul înregistrării; c) este efectuat la pacienții cu factori de risc sau la pacienții care provin din regiunile endemice [6]. Pacienții cu peritonită bacteriană spontană necesită tratament antibacterian (preferabil cu cefalosporine de generația III, IV) timp de minim 48 ore,

preferabil 5 zile, cu documentarea eradicării infecției la paracenteza de control, anterior procedurii de transplant [6,11,12].

În ceea ce privește *vaccinarea*, este important să se asigure că candidatul potențial a primit vaccinarea împotriva VHA și VHB, varicelă, infecții pneumococice, gripă și tetanos.

La pacienții cu infecție HIV controlată, fără semne de SIDA și cu numărul de limfocite CD4 > 100-150/, transplantul hepatic este posibil de efectuat. Prezența unei infecții active se consideră o contraindicație pentru efectuarea TH [6,10,11].

Conduita pacienților cu afecțiuni hepatice cauzate de virusul hepatitic B:

Indicațiile pentru TH sunt aceleași ca și pentru alte cauze de ciroză. Oricare ar fi nivelul ADN-ului VHB, în cazul în care este determinat, cât mai curând posibil, este indicat tratament antiviral [2]. La acești pacienți terapia antivirală cu analogi nucleoz(t)idici are două obiective: 1) îmbunătățirea funcției hepatice a ficatului; 2) reducerea riscului de recurență a hepatitei virale B după transplant, deoarece nivelul de replicare a VHB în timpul TH corelează cu riscul de infecție recurentă. Administrarea combinată de imunoglobulină specifică anti-hepatita B și tratamentul antiviral cu analogi nucleozidici (lamivudină, telbivudină, entecavir) sau nucleotidici (adefovir, tenofovir) pe termen nedefinit a condus la ameliorarea prognosticului pacienților pentru ciroză VHB. De menționat, că VHB detectabil, nivelul ADN-ului la momentul TH afectează mortalitatea recidivei la pacienții cu virusul hepatic B și HCC [2,5,6]. În cazul prezenței virusului hepatic B recidivate post-transplant, tratamentul recomandat de prima linie se consideră tenofovirul sau entecavirul, avînd o barieră genetică înaltă pentru apariția rezistenței [6,12]. Factorii de risc asociați cu reinfectia VHB a grefei sunt reprezentați de tipul afecțiunii hepatice, prezența coinfecțiilor virale, statusul replicativ VHB în momentul TH, imunosupresia (corticosteroidi în doze mari), prezența hepatocarcinomului pre-transplant și recidiva HCC post TH, influența genotipului VHB. Factorii predictivi asociați cu dezvoltarea cirozei hepatice la nivelul alogrefei la 5 ani post-TH sunt: încărcătura virală > 10³ copii/ml, terapia antivirală la TH, prezența complicațiilor biliare post-TH, recidiva VHB, monoprofilaxia cu analogi nucleoz(t)idici și durata scurtă a terapiei (< 1 an) cu micofenolat mofetil. La pacienții cu infecție mixtă cu VHB și VHD, o replicare virală a VHB poate fi suprimată, însă suprimarea reactivării virale VHD este imposibilă. Reactivarea infecției virale VHD nu este o contraindicație pentru efectuarea TH. Dar prevenirea replicării virale B după transplant hepatic, preîntîmpinînd reinfectarea grefei cu VHD indusă [2,5,6,12].

Pacienților cu hepatită fulminantă sau severă le este indicat tratamentul cu analogi nucleoz(t)idici, fiind administrat tratament cu entecavir sau tenofovir.

Conduita pacienților cu afecțiuni hepatice cauzate de virusul hepatitic C:

Ciroza datorită infecției cu virus hepatic C reprezintă actual indicația principală pentru TH (>50% din totalul indicațiilor) în Statele Unite și Europa de Vest. Recidiva infecției VHC apare la 100% dintre pacienții replicativi în momentul reperfuziei grefei. Cel puțin 50% dintre primitori dezvoltă recidivă histologică a bolii în primul an post-transplant, iar progresia la ciroză a alogrefei apare la 20-40% dintre ei după 5 ani de urmărire, conducînd la o incidență crescută a retransplantului. Prezența fibrozei > 2 în ficatul nativ explantat se consideră un predictor al fibrozei progresive. Mai mulți factori clinici post-TH sunt implicați în severitatea recidivei VHC și a supraviețuirii grefei. Aceștia includ: anul transplantului, administrarea anumitor supresoare, a globulinelor antilinfocitare sau a bolusurilor de corticosteroidi, rejețul, recidiva precoce a hepatitei C, infecția cu cytomegalovirus (CMV) sau herpes simplex, sindromul metabolic, insulinoresistența. Scopul de bază al terapiei antivirale în așteptarea TH se consideră prevenirea reinfectării grefei hepatice, din care motive această abordare este universală pentru toți pacienții cu ARN VHC detectabil în momentul efectuării TH.

Obiectivul secundar al tratamentului antiviral se consideră ameliorarea funcției hepatice la pacienții cu ARN VHC nedetectabil în momentul TH. Pentru reducerea riscului [6,8,12] de recurență a VHC, candidații din lista de așteptare pentru efectuarea TH, necesită tratament antiviral înainte de intervenția chirurgicală. Răspunsul viral susținut, sau aviremia VHC poate îmbunătăți funcția hepatică în pre-transplant hepatic sau post-transplant hepatic. Noul tratament antiviral (fără IFN) este mai bine tolerat și oferă speranță pentru pacienții cu ciroză decompensată. Sofosbuvir, ledipasvir, daklatasvir poate fi utilizat la pacienții cu boală hepatică decompensată (simeprevir este evaluat la pacienții cu Child-Pugh B). Pacienții care nu pot fi tratați până la TH, necesită evaluați și tratați după efectuarea TH. Pacienții cu ciroză decompensată fără HCC care așteaptă transplant de ficat cu un scor MELD <18-20 pot fi tratați anterior efectuării transplantului de ficat. Tratamentul trebuie inițiat cât mai curând posibil pentru finalizarea unui curs complet de tratament înainte de transplant cu evaluarea efectului clearance-lui viral asupra ficatului, deoarece acest tratament poate duce la o îmbunătățire semnificativă a funcției hepatice și la delistarea cazurilor selectate. Pacienții cu ciroză decompensată fără HCC care așteaptă transplant de ficat, cu scorul MELD <18-20

pot fi tratați cu unul dintre următoarele combinații: a) sofosbuvir și ledipasvir, b) sofosbuvir și velpatasvir sau c) sofosbuvir și daclatasvir, concomitent cu administrarea de Ribavirină (1000 sau 1200 mg la pacienți <75 kg sau respectiv 75 kg). La acești pacienți, ribavirina poate fi inițiată la doza de 600 mg zilnic cu ajustarea dozei ulterioare în funcție de toleranță. Pacienții cu ciroză decompensată, fără HCC și scorul MELD <18-20, infectați cu genotipul 1, 4, 5 sau 6 al VHC trebuie tratați cu: a) sofosbuvir și ledipasvir; b) sofosbuvir și velpatasvir; c) sau sofosbuvir și daclatasvir, timp de 12 săptămâni, asociat cu ribavirină [6].

Pacienții cu ciroză decompensată, fără HCC cu scorul MELD <18-20 infectați cu genotipul 3 al VHC trebuie tratați cu: Sofosbuvir și velpatasvir, sau b) sofosbuvir și daclatasvir, pentru 24 săptămâni cu ribavirină. Pacienții cu ciroză decompensată cu contraindicații la utilizarea ribavirinei sau cu toleranță scăzută la ribavirină, trebuie tratați cu doze fixe de sofosbuvir și ledipasvir (Genotipurile 1, 4, 5 sau 6), sau tratament combinat cu doze fixe de sofosbuvir și velpatasvir (toate genotipurile) sau combinația dintre sofosbuvir și daclatasvir (toate genotipurile) timp de 24 de săptămâni fără ribavirină [6].

Pacienții cu ciroză decompensată fără HCC care sunt incluși în lista de așteptare pentru TH, cu scorul MELD \geq 18-20 trebuie transplantați în primul rând, tratamentul antiviral fiind contraindicat. Infecția cu VHC trebuie tratată ulterior transplantului de ficat. Pacienții cu ciroză decompensată fără HCC care așteaptă transplant de ficat, cu scorul MELD \geq 18-20 pot fi tratați înainte de transplant dacă timpul de așteptare de pe lista de transplant nu depășește 6 luni, în funcție de situația locală [6,12].

Conduita pacienților cu boală hepatică alcoolică:

Boala hepatică alcoolică este una dintre cele mai frecvente indicații pentru TH în Occident [6,12,13]. Aproximativ 20-25% dintre pacienții transplantați pentru ciroză alcoolică recidivează, devenind consumatori abuzivi de alcool în decurs de 4-5 ani post-transplant. Pentru a evalua necesitatea și timpul efectuării TH, precum și un control mai bun al alcoolismului, de obicei, este necesară abținerea de la alcool timp de cel puțin 6 luni [6,13]. Regula de 6 luni de abținere are două obiective: a) abținerea poate îmbunătăți funcția hepatică, astfel încât TH nu este necesar b) perioada de 6 luni de evaluare identifică grupul de pacienți capabili de menținerea abținerei post-transplant [6,13]. Hepatită alcoolică acută (AH) se consideră o contraindicație absolută pentru efectuarea TH, bazată pe faptul că pacienții cu această boală au consumat alcool recent, și în unele cazuri, se dezvoltă ameliorarea stării la o parte din pacienți [6,13].

Abținerea de la alcool timp de 6 luni, înainte de TH poate îmbunătăți funcția hepatică, astfel încât necesitatea efectuării TH decade, și poate îmbunătăți starea bolnavului și disciplina pacientului. Pacienții cu boli hepatice alcoolice care sunt incluși în lista de așteptare pentru efectuarea TH, necesită evaluare psihiatrică și suport psihosocial, înainte și post transplant [6,11,12,13].

TH poate fi indicat la pacienții cu hepatită alcoolică acută, la care tratamentul cu glucocorticoizi este inefficient. Cu toate acestea, selectarea acestor pacienți pentru lista de așteptare trebuie să fie foarte strictă, decizia fiind luată în comun cu specialiștii de profil.

Conduita pacienților cu steatoză hepatică non-alcoolică și steatohepatită nonalcoolică:

Pe fundalul sindromului metabolic și insulinorezistenței, steatoza hepatică nonalcoolică (NAFLD) și steatohepatita nonalcoolică (NASH), sunt o problemă majoră tot mai frecventă în țările dezvoltate [3,4,6]. Maladiile concomitente asociate, cum ar fi obezitatea, hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, dislipidemia, necesită evaluare și control atât înainte cât și post transplant, deoarece acestea pot crește morbiditatea. Indicațiile TH la pacienții obezi cu indicele de masa corporală (IMC) $>$ 35 kg/m² necesită o discuție de grup multidisciplinară de experți, inclusiv nutriționist, psiholog, hepatolog, anestezist și chirurg. De menționat faptul, că obezitatea se asociază cu creșterea semnificativă a mortalității și morbidității peroperatorii, fiind asociată de risc crescut cardiovascular, disfuncție respiratorie restrictivă și diabet zaharat [3,4,6].

Conduita pacienților cu ciroza biliară primară:

În cazul cirozei biliare primare, indicațiile pentru TH sunt boala decompensată hepatică și hipertensiunea portală complicate cu prurit cutanat rebel, rezistent la toate tratamentele de bază existente [6, 12].

Conduita pacienților cu colangită sclerozantă primară:

În cazul colangitei sclerozante primare (CSP), indicațiile pentru TH sunt boala hepatică decompensată și hipertensiunea portală complicată cu episoade recurente de colangită. Colangita sclerozantă primară este considerată un factor de risc pentru colangiocarcinom hepatic, din care motive acești pacienți necesită examinări cu utilizarea tehnicilor prin IRM abdominală în regim colangiopancreatografic și a markerilor tumorali înaintea intervenției chirurgicale. Pacienții cu CSP și colită ulceroasă nespecifică, necesită evaluare anuală pentru colonoscopie, atât înainte cât și post-transplant, din cauza riscului crescut de cancer de colon [6,12].

Conduita pacienților cu hepatită autoimună:

TH este indicat la pacienții cu ciroză hepatică decompensată cauzată de hepatita autoimună, care nu răspunde la tratament medicamentos cu glucocorticosteroizi, precum și în hepatita autoimună cu evoluție fulminantă [1,6,12].

Conduita pacienților cu maladii hepatice ereditare:

Maladiile hepatice ereditare fac parte din grupul heterogen de boli, incidența cărora este de 10:1000 de copii. În bolile hepatice ereditare predomină afectarea parenchimoasă hepatică (deregări genetice și colestatice, boala Wilson, hemocromatoza ereditară, tirozinemia, insuficiența de α 1-antitripsină), sau, în pofida implicării ficatului, țesutul parenchimos, poate avea aspect normal (deregări ale ciclului ureei, sindromul Crigler-Najjar, polineuropatia amiloidică familială, oxaluria primară de tip 1, sindromul atipic hemolítico-uremic tip 1). În cazul maladiilor ereditare cu afectare parenchimoasă, aceste maladii sunt principalele indicații pentru TH, în timp ce al doilea grup (cu manifestări extrahepatice) – sunt considerate cauza majoră de morbiditate și mortalitate, prin prezența funcției hepatice intacte [6]. TH este indicat în bolile hepatice ereditare, care decurg atât prin deteriorarea funcției parenchimului hepatic, cât și cu implicarea ficatului, dar cu manifestări extrahepatice. În cazul în care defectul genetic afectează celelalte organe, indicațiile către TH sunt mai puțin evidente și necesită discutate în consiliu de experți.

TH în *Boala Wilson* este indicat în insuficiența hepatică acută sau în stadiul terminal al bolii hepatice. TH poate îmbunătăți sau înrăutăți statutul neurologic al pacientului. Din care motiv, înainte de efectuarea TH, acești pacienți necesită examen neurologic complex.

Hemocromatoza ereditară poate fi o indicație către efectuarea TH, în special, în prezența HCC. Înainte de efectuarea TH, acești pacienți necesită o examinare cardiacă complexă, luând în considerare o posibilă cardiomiopatie asociată cu supraîncărcare cu fier.

Timpul și modul de abordarea TH, la pacienții cu *oxalurie primară de tip 1*, nu este definit în prezent. În transplantul renal este posibilă recidiva bolii; de aceea, o modalitate importantă a acestei probleme, se consideră efectuarea transplantului combinat de ficat și rinichi înainte de dezvoltarea insuficienței renale.

TH cu *SAP* necesită efectuare imediată, odată ce apar simptomele bolii. Rezultatul TH va fi unul bun, în cazul când este efectuat în stadiile inițiale a bolii [6,8,12].

Conduita pacienților cu ciroză și tumori maligne ale ficatului:

TH la pacienții cu HCC, care includ criteriile

Milano (diametrul unei singure tumori <5 cm sau prezența a 3 noduli tumorali în diametru fiecare <3 cm) oferă un rezultat excelent, începând cu rata de supraviețuire la 5 ani de peste 70% [1,6,12]. Supraviețuirea fără recidivă la pacienții cu diametrul unei singure tumori <6,5 cm sau mai mulți noduli tumorali (cel mai mare diametru <4,5 cm), cu suma diametrelor tuturor componentelor mai mică de 8 cm (criteriile San Francisco) puțin diferă de pacienții, selectați pentru criteriile Milano. Criteriile pentru un prognostic negativ sunt: nivelul AFP > 500 ng/ml sau creșterea ei cu o frecvență la 15 ng/ml lunar [6,12,14]. TH, de obicei, nu este recomandat pentru colangiocarcinom, sau o combinație a acestuia din urmă cu HCC, rezultatele, potrivit publicațiilor, fiind nesatisfăcătoare. În cazul colangiocarcinomului periportal, transplantul hepatic, poate fi indicat în Centrele, unde sunt folosite protocoale clinice și de cercetare, fiind administrat inclusiv tratament adjuvant sau terapie neoadjuvantă. TH este indicat și la pacienții cu HCC fibrolamelar și hemangioendoteliom epitelioid. În cazul metastazelor hepatice, ale altor tumori, în special cele neuroendocrine, TH poate fi indicat numai în cazul unei selectări riguroase a acestor pacienți, și trebuie efectuat numai în centre de experți cu experiență în TH de acest gen [6,12,14].

Metastazele hepatice de cancer de colon, de obicei, sunt o contraindicație pentru TH; acesta poate fi oferit pacienților riguros selectați în cadrul cercetărilor efectuate numai în centrele de experți cu experiență de TH cu aceste indicații [6,14].

Screening-ul pentru neoplasme:

Prezența la pacienții cu anamnezic de malignitate nu exclude efectuarea TH. Împreună cu oncologul, la acești pacienți, este necesară *evaluarea* supraviețuirii și riscului de recurență *după 1, 5 și 10 ani* de terapie imunosupresorie. Se consideră că *pacientul poate efectua* TH, în cazul în care riscul estimat al recurenței este mai mic de 10%. La acești pacienți, *în calitate de* examen suplimentar se include efectuarea tomografiei cu emisie de pozitroni, care permite identificarea tumorilor, nedetectabile prin alte metode [6,12,14]. Colangiocarcinomul în stadii avansate (III, IV) rămâne o contraindicație absolută pentru TH, dar pacienții cu colangiocarcinom în stadiile I, II sunt eligibili pentru TH. Condițiile de examinare al acestor pacienți includ: a) CT abdominală, CT toracică, scintigrafie osoasă, laparoscopie/laparotomie exploratorie cu lavaj peritoneal, b) aplicarea protocoalelor de chimio- și radioterapie adjuvantă. Dacă pacientul este fumător sau folosește alcool, acești pacienți sunt examinați pentru excluderea tumorilor maligne pulmonare, ORL, cavității bucale, esofagului și vezicii urinare [6,10,12,14].

Maladiile oncologice tratate, nu sunt considerate o contraindicație absolută pentru efectuarea TH, dar un interval de minim 5 ani de la tratamentul curativ al afecțiunii maligne preexistente, cât și tipul, stadiul tumorii este necesar de luat în considerare (îndeosebi în cazul melanomului malign, cancerului mamar, ovarian, uterin, colorectal) [6,14].

Bibliografie

1. Alcalde Vargas A, Pascasio Acevedo JM, Gutierrez Domingo I, Garcia Jimenez R, Sousa Martin JM, Ferrer Rios MT, et al. *Prevalence and characteristics of bone disease in cirrhotic patients under evaluation for liver transplantation*. Transplant Proc 2012;44:1496–1498.
2. Burra P, Germani G, Adam R, Karam V, Marzano A, Lampertico P, et al. *Liver transplantation for HBV-related cirrhosis in Europe: an ELTR study on evolution and outcomes*. J Hepatol 2013;58:287–296.
3. Charlton M.R, Burns J.M, Pedersen R.A, Watt K.D, Heimbach J.K, Dierkhising R.A. *Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States*. Gastroenterology 2011;141:1249–1253.
4. Cruz Jr RJ, Dew M.A, Myaskovsky L, Goodpaster B, Fox K, Fontes P, et al. *Objective radiologic assessment of body composition in patients with end-stage liver disease: going beyond the BMI*. Transplantation 2013;95:617–622.
5. EASL Clinical Practice Guidelines. *Management of chronic hepatitis B*. J Hepatol 2009;50:227–242.
6. EASL Clinical Practice Guidelines: *Liver transplantation*. Journal of Hepatology 2016, vol. 64, pag.433–485.
7. Eason J.D, Gonwa T.A, Davis C.L, Sung R.S, Gerber D, Bloom R.D. *Proceedings of consensus conference on simultaneous liver kidney transplantation (SLK)*. Am J Transplant 2008;8:2243–2251.
8. Fagioli S, Daina E, D'Antiga L, Colledan M, Remuzzi G. *Monogenic diseases that can be cured by liver transplantation*. J Hepatol 2013;59:595–612.
9. Fede G, D'Amico G, Arvaniti V, Tsochatzis E, Germani G, Georgiadis D, et al. *Renal failure and cirrhosis: a systematic review of mortality and prognosis*. J Hepatol 2012;56:810–818.
10. Freeman Jr R.B, Gish R.G, Harper A, Davis G.L, Vierling J, Lieblein L, et al. *Model for end-stage liver disease (MELD) exception guidelines: results and recommendations from the MELD Exception Study Group and Conference (MESSAGE) for the approval of patients who need liver transplantation with diseases not considered by the standard MELD formula*. Liver Transpl 2006;12:S128–S136.
11. Habib S, Berk B, Chang C.C, Demetris A.J, Fontes P, Dvorchik I, et al. *MELD and prediction of post-liver transplantation survival*. Liver Transpl 2006;12:440–447.
12. Irinel Popescu. *Transplantul hepatic*. București. Editura Academiei Române. 2011, 372 pag.
13. Pfitzmann R, Schwenzer J, Rayes N, Seehofer D, Neuhaus R, Nussler NC. *Long-term survival and predictors of relapse after orthotopic liver transplantation for alcoholic liver disease*. Liver Transpl. 2007;13:197–205.
14. Vibert E, Azoulay D, Hoti E, Iacopinelli S, Samuel D, Salloum C, et al. *Progression of alpha-fetoprotein before liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: a critical factor*. Am J Transplant 2010;10:129–137.

BOALA DEGENERATIVĂ A VALVEI MITRALE – CONCEPTE MODERNE DE ABORDARE

**Vitalie Moscalu – dr. șt. med., conf. cercet. Director general IMSP Institutul de Cardiologie,
Aureliu Batrînac – dr. șt. med., conf. univ., conf. cercet.,
Director medical Spitalul internațional Medpark,
Vitalie V. Moscalu – dr. în șt. med., cardiochirurg,
Spitalul Clinic Republican,
Andrei Eșanu – medic-rezident IMSP Institutul de Cardiologie
tel. 0 69 242220, e-mail: moscaluvit@yahoo.com**

Rezumat

Regurgitarea valvei mitrale este o leziune relativ frecventă și importantă în practica clinică. Evaluarea corectă a pacienților cu prolaps mitral cauzat de boala degenerativă, este primordială pentru stabilirea tacticii de management. Complexitatea acestei boli prevede o variabilitate anatomică și morfologică impunătoare ce deseori creează impediment terapeutic. Ținta acestui articol a fost dezvăluirea specificității acestei valvulopatii prin prisma elucidării aspectelor anatomice, histologice, fiziopatologice. Totodată a fost urmărit scopul de a remarcă reflectarea aspectelor morfometrice în valvulopatia degenerativă asupra modificărilor patologice, accentuând variabilitatea acestora. Pentru ca scopurile propuse să fie atinse, am utilizat drept bază de date un număr impunător de articole și monografii publicate în ultimii 10 ani, de specialitate în care am remarcat experiența mondială în boala degenerativă a valvei mitrale, în special cele cu referire la conceptul de displazia țesutului conjunctiv. Ca urmare am stabilit o corelație directă dintre diversitatea anatomo-clinică

și abordarea polivalentă a pacienților în cauză. Drept exemplu poate fi leziunea mixomatoasă în boala Barlow sau deficiența fibroelastică propriu zisă care prevăd momentul chirurgical total diferit realizat prin tehnici individualizate. Actualmente, diagnosticul ecocardiografic în special tridimensional este metoda diagnostică de elecție ce oferă date inclusiv și pentru determinarea succesului terapeutic în reparația chirurgicală. Tehnicile chirurgicale moderne, sunt selectate minuțios particular pentru fiecare pacient în funcție de variabilitatea clinică a patologiei mitrale și prevăd metode reparatorii eficiente pentru orice segment valvular afectat de PVM. Evaluarea multidisciplinară a pacientului cu regurgitare mitrală ar trebui să devină o practică standard în alegerea strategiei terapeutice adecvate.

Cuvinte-cheie: prolapsul valvei mitrale, boala degenerativă, variabilitate morfologică

Summary. Mitral valve degenerative disease - modern approach of

Mitral valve regurgitation is a frequent lesion with a high meaning in clinical practice. Accurately approach has primary importance while establishment of right diagnosis is required. It is a very complex disease with at least two different clinical patterns which contains a great anatomical and morphological variability that can crew up in management of degenerative valve disease. The most important view of this article was to remark specificity of this valvular disease through the prysm of anatomical, histological and morphopatological peculiarities. Therewith our purpose was to underline the reflection of mentioned morphometric parametres of valvular degeneration on pathological changes with eye on their variability. For the goals to be achieved, we have used the database - an impressive number of articles and monographs for the last 10 years in which we have noticed the world experience in degenerative mitral valve disease, especially related to the concept of connective tissue dysplasia. As a result, we have established a direct correlation between anatomical-clinical diversity and the multivalent approach of the patients concerned. As an example, it may be the mixomatous lesion in Barlow's disease or the proper fibroelastic deficiency which provides for totally different surgical momentum by individualized techniques. Nowadays the best outcome result from diverse echocardiographyc technics, especially 3D reconstruction. Echo findings can be extremely suggestive and helpful in surgery selection for prolapsed valve. Miscellaneous patient evaluation with mitral regurgitation should become a standard practice in choosing the right therapeutic strategy.

Key words: mitral valve prolapse, degenerative disease, morphological variability

Резюме. Дегенеративное заболевание митрального клапана - современный подход

Дегенеративная патология митрального клапана, широко распространенное заболевание играющее важную клиническую роль в повседневной практике. Наличие правильного клинического подхода - важная составляющая в постановлении диагноза. Будучи крайне разносторонней патологией, митральное дегенеративное заболевание включает в себя множество анатомических и морфологических особенностей. Наиболее важным взглядом на эту статью является специфика этой клапанной болезни просмотренная сквозь спектр анатомических, гистологических и морфопатологических особенностей. При этом наша цель заключалась в том, чтобы подчеркнуть влияние морфометрических параметров дегенерации клапанов на патологические изменения с учетом их видоизменяемости. Для достижения целей мы использовали базу данных - впечатляющее количество статей и монографий за последние десять лет, в которых мы подметили мировой опыт в диагностике и лечении дегенеративного заболевания митрального клапана, особенно связанный с концепцией дисплазии соединительной ткани. В результате мы установили прямую корреляцию между анатомо-клиническим разнообразием и многовалентным подходом соответствующих пациентов. Например, это может быть миксоматозное поражение при болезни Барлоу или собственно фиброэластичный дефицит - достаточно разные патологии но одинаковой этиологией к котором подбирается индивидуальная терапевтическая схема менеджмента. На сегодняшний день самым главным методом диагностики является эхокардиография, особенно трехмерная реконструкция. Тщательный диагностический подход к митральному пролапсу способствует правильному выбору хирургической коррекции. Разносторонняя оценка пациента с митральной регургитацией должна стать стандартной практикой при выборе правильной терапевтической стратегии.

Ключевые слова: пролапс митрального клапана, дегенеративное заболевание, морфологическая видоизмененность

Introducere. Din multitudinea de patologii cu evoluție trenantă, adesea dificil diagnosticabile și cu un prognostic indefinit - se remarcă prolapsul de valvă mitrală - nozologie complexă care necesită abordare simultană atât terapeutică cât și chirurgicală. Prolapsul de valvă mitrală - sindrom definit prin deflexiune anormală a unei sau ambelor cuspidе în cavitatea atrului stîng în timpul contracției ventricolului stîng, asociată sau nu regurgitării mitrale. Prevalența PVM

estimată la toată populația este variabilă în funcție de autor și criteriile de diagnostic utilizate - datele fluctuează între 1,3% și 38%. Mecanismul patogenetic complex al PVM se rezumă la regurgitarea mitrală (RVM), ca urmare a tracțiunii repetate a cordajelor anexate valvei prolabate. Acest fenomen hemodinamic determină evoluția patogenică, clinică și nu în ultimul rînd tactica de tratament. Actualmente cea mai ambiguă clasificare a prolapsului mitral este cu-

prinsă de clasificarea Carpentier, care include: PVM tip I disfuncție cu biomecanica valvulară pastrată - cauza regurgitării ține de dilatarea inelului sau perforația cuspidelor; PVM tip II prolapsul valvular sistolic cu fenomenul de "billowing" - mecanismul implicat: elongarea sau ruperea cordajelor sau mușchilor papilari; PVM tip IIIA mișcări cuspidale restricționate, cauza leziunii: îngroșarea și retracția forțelor valvulare asociată cu scurtarea sau fuzionarea lor; PVM tip IIIB restricție severă sistolică valvulară - mecanismul leziunii: hipertrofia excentrică al VS asociată cu re poziționarea mușchilor papilari. Regurgitarea mitrală este determinată de: volumul regurgitatului, diametrul orificiului de regurgitare, zona de coaptare, raportul volumelor AS/VS. Anatomic valva mitrală este un aparat complex format din elemente interdependente: inel fibros, cuspidale, coarde tendinoase, mușchii papilari, pereții AS și VS. Orificiul mitral ocupă partea posterioară a membranei aorto-ventriculare. Are o formă ovalizată, cu axul lung transversal. Suprafața normală este de 4-6 cm². Circumferința orificiului este de 100-110 mm la bărbați și 90 mm la femei. Orificiul nu este uniform, avînd forma unui hiperboloid parabolic sau de "șă". Punctele corespunzătoare mijlocului bazei de inserție a valvelor sunt situate mai superior, iar punctele din dreptul comisurilor sunt situate mai inferior. Valvula anterioară este situată în spatele rădăcinii aortice, fiind ancorată la ea. Foița anterioară este mai mare și este dispusă semicircular. Are o margine liberă cu prelungiri puține sau fără ele. Cele două zone de pe valva anterioară sunt denumite zona dură și clară, conform inserției chordae tendineae. Aceste două zone sunt separate de o creastă proeminentă pe suprafața atrială a foiței, care de fapt este linia de închidere a valvei. Valvula posterioară are atașament mai larg la inelul fibros și este împărțită în 3 segmente de 2 excrescențe. Segmentul de mijloc este mai mare decât celelalte 2. Cele 3 zone de pe valvula posterioară sunt denumite zona brută (rugaosă), clară și bazală, în funcție de inserția chordae tendineae. Membrana subvalvulară reprezintă porțiunea dintre membrana fibroasă aorto-ventriculară care este situată între inserția pe miocardul contractil și baza de inserție a valvelor mitrale; este o fișie îngustă de 2-2,5 mm, care înconjoară inelul orificiului mitral. Coardele tendinoase reprezintă filamente fibroase neelastice care-și au baza în jurul vârfului mușchilor papilari și la celălalt capăt se inseră pe valve. Mușchii papilari: MP lateral, sau antero-lateral, MPL și MP posterior, sau postero-medial - MPP. Conform datelor literaturii de specialitate, numărul total al MP variază între 2-6. În 68,3% cazuri MP sînt doi. Histologic - endocardul constă dintr-un endoteliu simplu scuamos și un țesut subendotelial subțire; miocardul constă din fibre

musculare cardiace; epicardul constă dintr-un mezoteliu simplu și scuamos de țesut subepicardial. Există un strat de țesut conjunctiv fibros dens, numit fibrosul inelar, situat între atriu și ventricul. Morfologic, boala degenerativă a valvei mitrale se reflectă în două entități nozologice aparte: deficiența fibroelastică (EFD) și boala Barlow. Sindromul Barlow reflectă condiția unei proliferări excesive mixomatoase cuspidale, deseori cu dilatarea anulară variabilă, cu paternul ecocardiografic de "valva flotantă", caracterizată prin diametrul anular > 36 mm și posibilă fibrozare subvalvulară, perianulară dar și calcificarea valvei anterioare (mai frecvent) și afectarea populației relativ tinere (<40 ani). Datele ecocardiografiei determină: regurgitare holo- și telesistolică în mai multe jeturi; mixomatoză difuză; fenomenul de "billowing" cuspidal. Deficiența fibroelastică este condiția asociată carenței de țesut conjunctiv fibros dar și tensionării, elongării, subțierii și ruperii coardelor tendinoase. Altădată, vizibilă se face doar elongarea corzilor tendinoase, cazul în care diagnosticul se pune analizînd morfologia țesutului valvular cuspidal adiacent. Situsul cel mai frecvent este valvula posterioară în segmentul P3. De obicei, inelul valvular rămîne intact, diametrul fiind cuprins între 28-32 mm. Vârsta medie de afectare > 60 ani. Ecocardiografic se prezintă ca leziune izolată a cordajului și subțierea izolată sau combinată a foițelor valvulare.

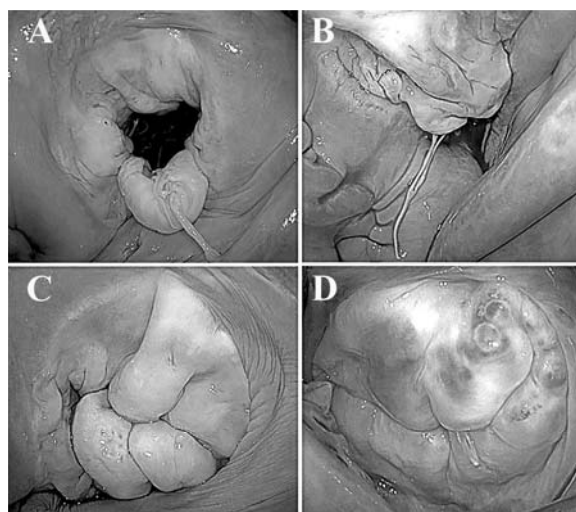


Fig. 1. Leziunile asociate bolii degenerative mitrale

A - Prolaps posterior, datorat rupturii de cordaj. B - Prolaps anterior cauzat de elongarea, subțierea și ruperea corzilor tendinoase. C - Prolaps anterior și posterior cauzat de degenerare mixomatoasă. D - Boala Barlow.

Tehnicile diagnostice pentru PVM includ: auscultația, fonocardiografia, ECHO cardiografia, ventriculografia VS, diagnosticul morfologic intraoperator. Cea mai sugestivă tehnică astăzi este ecocardiografia, în special în regimul M. Scopul ECHOCG în suspjecția bolii degenerative mitrale: locația leziunii; valvula

sau valvulele afectate cu specificarea segmentelor; determinarea paternului morfologic: exces sau deficit tisular; determinarea stării aparatului valvular complex; estimarea rezistenței ventriculare. Cerințele unei examinări EchoCG în PVM: Ultrasonografia TTE (transtoracică); ultrasonografia TEE (transesofagiană); Vizualizarea a 4 camere, 2 camere, pe axul lung comisurală și proiecția gastrică (axul scurt).

Scopul lucrării a fost efectuarea unui review literar complex polivalent a patologiei degenerative mitrale și entităților morfologice asociate acesteia. Ne-am propus compilarea și elaborarea unor tehnici moderne de diagnosticare a prolapsului mitral bazate pe variabilitatea anatomică și morfologică. Vocația acestui studiu este managementul deplin și corect al pacientului în diferite perioade de evoluție a bolii.

Materiale și metode. Drept bază pentru studiu, au servit publicațiile universale de specialitate cardiologică, cardiochirurgicală, anatomică și morfologică. Au fost reevaluate și studiate numeroase articole științifice cu abordarea problemei degenerative mitrale. S-a luat în considerație actualitatea problemei, fapt care ne-a determinat alegerea publicațiilor din 2006-2007. O valoare semnificativă și aplicabilă prezintă suportul grafic, reprezentat în special de ecocardiografii efectuate în diferite moduri la mulți pacienți cu clinică evolutivă variabilă. Totodată s-au studiat cazuri clinice autohtone a pacienților abordați în clinica noastră.

Rezultate. Abordarea corectă a pacientului cu PVM necesită analiza minuțioasă a parametrilor: indici funcționali ai VS, dimensiunea inelului, cavităților și valvulelor, FE, PISA, Vena contractă; tabloul morfologic al aparatului valvular - displazia țesutului conjunctiv cu mixomatoză valvulară, elongarea sau ruperea cordajelor; tabloul clinic; asocierea complicațiilor. Paternele morfopatologice asociate prolapsului mitral comune sindromului Barlow și deficienței fibroelastice - leziuni mixomatoase a valvulelor cu exces considerabil de țesut conjunctiv spongios și un pool crescut de glicozaminoglicani; - microalterarea structurală exprimată prin fragmentarea fibrelor de colagen; - la nivel de substanță amorfă se produce fragmentarea și aranjarea anormală de fibre elastice; - acumularea mucopolizaharidelor în substanța fundamentală; - dilatarea variabilă (moderat-severă) a inelului tendinos; - subțierea sau îngroșarea considerabilă a corzilor tendinoase; - fenomenul de "billowing" sau de acoperire a cuspidelor. Teoria genetică este abordarea deosebit de actuală în condițiile realizărilor performante a laboratoarelor genetice contemporane. Genotipic boala degenerativă a valvei mitrale se transmite autosomal dominant, cu penetrație redusă și expresivitate variabilă, iar formele recesive se asoci-

aza cromosomului X. Studiile de mapping determină mutații la nivelul cromozomilor 11, 13 și 16. Studiile recente au determinat mutații ale genei FLNA care codifică proteina Filamina A, fapt implicat în patogenia displaziei țesutului conjunctiv al aparatului valvular. O altă cale de management în diagnosticul și tratamentul bolii degenerative mitrale este Teoria deficitului de magneziu. Conform datelor recente ale literaturii de specialitate, în special studiul AMPER 1 magneziul participă activ în procesul de aranjare a fibrelor de colagen la nivelul matricei extracelulare, realizând împachetarea de ordin cuaternar a structurilor colagenice. Totodată Mg participă la apoptoza fibrelor de colagen afuncționale dar și la stimularea fibroblaștilor în producerea noilor elemente ale substanței amorfe. În lipsa ionilor de magneziu, apare hipercatecolaminemia, fapt care determină creșterea tonusului mușchilor papilari, urmată de creșterea tensiunii cordajelor tendinoase. Diagnosticul ecocardiografic rămîne a fi cea mai sugestivă metodă diagnostică. În ecocardiografia TTE în modul Four-Chamber View, vizualizarea clasică ne oferă posibilitatea de a analiza valvula anterioară, în special A2 și A3 tot atît de bine cît și segmentul lateral P1 a foiței posterioare. În contrast TEE permite vizualizarea tuturor segmentelor în funcție de poziția transductorului. La 0°, transductorul arată ambele cuspidे inclusiv segmentele A2 și P2. Dacă transductorul poate fi rotit la 20° se atinge oblic linia de coaptare și se obțin informații detaliate despre segmentele laterale A2, A1 și P. În modul Commissural view planul imaginii se poziționează perpendicular pe planul care delimitează ambele comisuri fapt ce facilitează analiza segmentului P3 în stînga imaginii, A2 (în centrul imaginii) și P1 (în partea dreaptă). În acest plan, în mod normal, mușchii papilari pot fi văzuți. Mai mult decît atît, această vizualizare are o mare valoare diagnostică în determinarea segmentului patologic, deoarece dacă jetul regurgitant începe în stînga liniei coaptării, deducem că acesta este secundar unei leziuni în P3 sau A3; Dacă jetul regurgitant începe din dreapta liniei de coaptare, segmentele implicate vor fi P1 sau A1. Înălțimea lui P1 și P3 poate fi calculată din acest plan, ceea ce este foarte important atunci cînd se prevede complexitatea reparării. Dacă aceste segmente au o înălțime de peste 1,5 cm, putem presupune că mișcarea sistolică anterioară este mai probabil ca urmare a reparației. Astfel, în aceste condiții, reparația va fi mai complexă, deoarece necesită o rezecție parțială a pliantelor. Totodată tehnica uzuală Two-Chamber View - oferă vizualizarea segmentului P3 care poate fi văzut în partea stîngă a imaginii și tuturor segmentelor valvei anterioare fiind situate spre dreapta. Această vizualizare este crucială pentru analiza cuspidelor anterioare și evaluarea completă a

părții posteromediale a liniei de coaptare (A3 și P3), precum și comisura corespunzătoare. Parasternal or Sagittal Long-Axis Views au axul lung al planului parasternal, folosind TTE sau viziunea sagitală cu sonda rotită 120°, folosind TEE, va tăia linia coaptării perpendicular, prin segmentul P2 (în partea stângă a imaginii) și A2 (spre dreapta). Această tehnică este deosebit de importantă deoarece prolapsul segmentului P2 este cel mai frecvent, în special la pacienții cu boală degenerativă. Această viziune ne permite să evaluăm suprafața inelară, extrapolând diametrul inelar din suprafața anterioară a foii valvulare. Dilatarea inelară este considerată prezentă atunci când raportul inelar anterior este > 1,3 sau diametrul inelar este > 35 mm. Parasternal Short-Axis sau vizualizarea transgastrică deși necesită un operator experimentat, poate fi obținută prin TTE (vedere parasternală clasică) sau TEE (vedere transgastrică 0°). În diastolă, ne permite să evaluăm toate segmentele și ambele comisuri. În sistolă, putem deduce localizarea segmentului patologic prin analiza jetului regurgitant. Astfel, se obțin informații despre aparatul subvalvular și distanța dintre capul mușchiului papilar și inelul mitral.

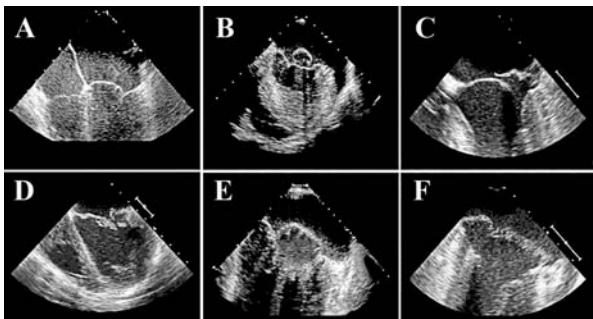


Fig. 2. Diferențierea ecocardiografică dintre deficiența fibroelastică (A-C) și boala Barlow (D-F)

A-C, se determină prezența unor pliante nemixomatoase fine, doar un segment afectat și prolaps datorită rupturii cordajelor tendinoase. C-E, valvule îngroșate cu degenerescență mixtă marcată a mai multor segmente sau ambele cuspe afectate și deplasarea atrială a țesutului fibros valvular posterior.

Ecocardiografia tridimensională (3D) - tehnică de ultimă generație, care oferă date despre VM în regimul real-time. S-a demonstrat că inelul mitral este în formă de șa. Punctele cele mai înalte, adică cei mai îndepărtați de vârful cardiac, corespund regiunii anterioare apropiate de rădăcina aortică și regiunea posterioară cea mai apropiată de peretele posterior al ventriculului stâng. Cele mai joase puncte corespund comisurilor mitrale. La persoanele sănătoase, forma de șa este mai pronunțată în mijlocul sistolei, când zona inelară este vizualizată la minim. La sfârșitul ambelor faze, inelul prezintă o formă mult mai plată, mai extinsă. Datorită formei de șa a inelului, ecocardiografia bidimensională poate supraestima existența prolapsului datorită deplasării evidente a foii către atriul

stâng. În timpul reconstrucției tridimensionale, segmentul prolapsat devine convex când este privit din atriul și concav atunci când este privit din ventricul.

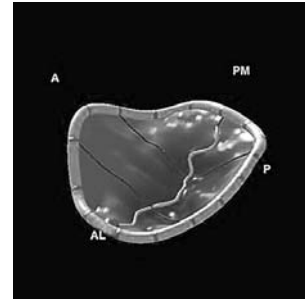


Fig. 3. Reconstrucția tridimensională VM

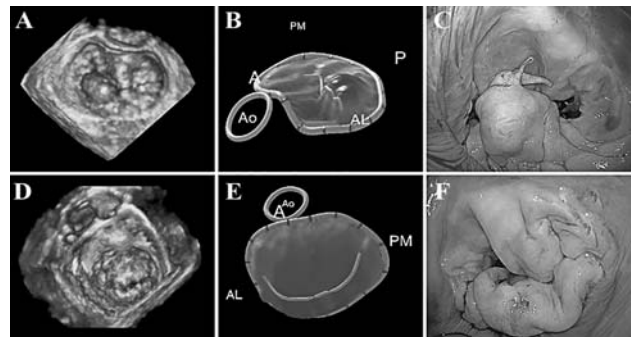


Fig. 4. Corelația dintre ECHO CG 3D și ecocardiografia intraoperatorie

Criteriile ecocardiografice pentru diagnosticarea PVM: dislocarea maximă a unei sau ambelor valvule; exterior zonei inelului fibros în planul longitudinal parasternal > 2 mm; îngroșarea foii valvulare > 5 mm. Criterii de severitate EchoCG a regurgitării mitrale: 1. Vena contractă cu grosimea ≥ 0.7 cm și cu un jet central regurgitant (aria >40% AS) sau cu un jet de împingere a peretelui de orice dimensiune o convergență de flux mare. 2. Regurgitare sistolică în venele pulmonare cu flotarea prominentă a unei foii mitrale sau ruptura aparatului tendinos. 3. Un jet dens, triunghiular, precum și un ventricul stâng mărit. 4. Dintre parametrii cantitativi, orificiu regurgitant ≥ 40 cm², un volum regurgitant ≥ 60 ml și o fracție regurgitantă ≥ 50 . Evaluarea calitativă a severității RVM reprezintă analiza răspîndirii jetului regurgitant care corelează cu gradul insuficienței mitrale: gradul I – regurgitarea pînă la inelul fibros; gradul II – reflux pînă la mijlocul cavității AS; gradul III – regurgitare la nivelul mai sus de $\frac{1}{2}$ volum AS; gradul IV – reflux pînă la peretele opus AS.

Discuții. Reparația valvulară se practică pe larg la pacienții cu RVM severă și oferă avantajele reducerii morbidității și mortalității perioperative (mortalitatea perioperativă 1-2%); păstrarea aparatului valvular mitral cu ameliorarea funcției ventriculare; evitarea anticoagularii speciale; pronostic favorabil pe termen îndelungat. Tehnicile reparative includ:

1. Rezecția patruleteră posterioară 2. Rezecția triunghiulară anterioară 3. Anuloplastia mitrală 4. Transfer de cordaj 5. Tehnica valvei glisante 6. Comisuroplastia 7. Cordoplastie artificială sau Neocord. Rezecția quadrilaterală pe foița posterioară este indicată în cazul deficienței fibroelastice, segmentul prolabat se elimină prin excizarea unei porțiuni de forma pătrată a valvei afectate. Inelul posterior este apoi aplicat vertical prin plasarea și ligaturarea mai multor suturi în zona de rezecție. Suturarea directă a segmentelor cuspidale rămase intacte restabilește continuitatea foiței posterioare. În cazurile de deficiență fibroelastică în care segmentele de țesut adiacente sunt subțiri și normale, se preferă restabilirea suportului marginal valvular fără a efectua o rezecție formală. Pentru boala Barlow, unde avem țesut excesiv pe cuspidă posterioară, rezecția segmentului prolabat, se efectuează prin tehnica de alunecare pentru a scurta înălțimea segmentelor flotante rămase. Segmentele reziduale sunt detașate de inel și excesul de țesut este îndepărtat de la baza lor. Suturile de comprimare sunt apoi plasate în segmentul posterior al inelului. Se efectuează o „plastică alunecoasă” a segmentelor reziduale, iar spațiul dintre foițele rămase este închis cu suturi. Rezecție triunghiulară anterioară - tehnicile utilizate pentru corecția prolapsului foițelor anterioare sunt concepute a fi eficiente fără rezecție a unor zone semnificative ale țesutului valvular. Prolapsul foarte limitat anterior poate fi tratat printr-o mică rezecție triunghiulară a zonei prolabate urmată de închiderea directă cu suturi întrerupte. Rezecția triunghiulară trebuie să se limiteze la zona brută, astfel încât să nu compromită corpul cuspidă. Transferul cordajelor - transferul a unei coarde secundare la marginea liberă a cuspidă anterioare este o tehnică versatilă care nu necesită rezecția țesutului marginal prolabat. După identificarea unei chordae secundare normale adiacent zonei de prolaps coarda este detașată la 1 până la 2 mm de la originea sa pe corpul prospectului anterior. Acesta este apoi reatașat la marginea liberă a foiței anterioare în zona prolapsului. Cordoplastia artificială este o altă tehnică pentru a corecta prolapsul mitral anterior. Se creează un „neocordaj” prin plasarea unei suturi de politetrafluoretină PTFE între vârful fibros al mușchiului papilar și marginea segmentului cu prolaps. Una dintre dificultățile asociate acestei tehnici este determinarea lungimii exacte a neo-coardelor care va corecta prolapsul cuspidal fără a limita numărul de segmente. Au fost descrise mai multe tehnici de implantare pentru a depăși acest obstacol. În urma plastiei inelului, lungimea optimă a cordajului este atinsă prin verificarea intermitentă a competenței supapelor cu injecții saline ventriculare.

Tabelul 1

Criterii de insucces chirurgical în BDVM conform AHA/ACC

Regurgitare mitrală organică	Regurgitare mitrală funcțională
Jet central sever	Distanța de coaptare ≥ 1 cm
Dilatarea inelului ≥ 50 mm	Aria de acoperire $> 2.5 \text{ cm}^2$
Leziunea a 3 sau mai multe segmente	Unghiul posterolateral $> 45^\circ$
Afectarea valvei anterioare	Distanța interpapilară > 20 mm
Calcificare severă	Achinezie ventriculară
Deficit tisular al cuspidelor	DTD > 65 mm or DTS > 51 mm
Disfuncție opusă	Indicile de sfericitate > 0.7

Terapia conservativă. Având în vedere eficiența relativ scăzută a tratamentului medicamentos, abordarea corectă a pacientului este direcționată spre corecția chirurgicală a valvelor afectate. Necătfind la aceasta, există o categorie de pacienți cu evoluție ușoară a bolii, absolut asimptomatici cărora li se indică regim obținut de activitate fizică. Aceeași clase de pacienți li se recomandă repetarea ecocardiografiei în dinamică 1 dată pe an. Pacientul cu FE VS $< 60\%$, sau complicații aritmice se consideră candidați pentru chirurgie. Se include și: medicație anticoagulantă cu antiplachetare la pacienții pînă la 65 și anagoniștii Vit K la cei peste 65 ani cu cardiopatie aritmogenă sau anamneza de ischemie miocardică sau AVC; terapie patogenetică cu preparate de Mg (Magnerot). A fost demonstrată eficacitatea magneziului prin scăderea FCC, reducerea frecvenței paroxismelor de tahiaritmii, minimalizarea numărului de extrasistole, corecția valorilor TA.

Concluzii

Boala degenerativă mitrală este o patologie complexă, ambiguă care se încadrează armonios în patogenia fenomenului hemodinamic de regurgitare, fiind regăsită în minim 2 entități nozologice: boala Barlow și deficiența fibroelastică, diagnosticul precoce al căreia este greu de stabilit.

Variabilitatea morfometrică, anatomică și morfologică impune, dar totodată și oferă noi standarde și tehnici de diagnostic și tratament al bolii degenerative mitrale.

Fără îndoială, studiile imagistice devin din ce în ce mai importante în gestionarea pacienților cu prolaps mitral, având în vedere în special tendința de intervenție timpurie la pacienții cu regurgitare mitrală asimptomatică.

Evaluarea multidisciplinară a pacientului cu MR ar trebui să devină o practică standard în alegerea strategiei terapeutice adecvate.

Bibliografie

1. Adams DH, Anyanwu AC, Sugeng L, Lang RM. Degenerative mitral valve regurgitation: surgical echocardiography. *CurrCardiol Rep.* 2008;10:226-32.
2. Anyanwu AC, Adams DH. Etiologic classification of degenerative mitral valve disease: Barlow's disease and fibroelastic deficiency. *SeminThoracCardiovasc Surg.* 2007;19:90-6.
3. Allen H, Harris A, Leatham A. Significance and prognosis of an isolated late systolic murmur: a 9- to 22-year follow-up. *Br Heart J.* 1974;36:525-32.
4. Barlow JB, Bosman CK. Aneurysmal protrusion of the posterior leaflet of the mitral valve. An auscultatory-electrocardiographic syndrome. *Am Heart J.* 1966;71:166-78.
5. Cameli M, Lisi M, Giacomini E, Caputo M, Navarri R, Malandrino A, et al. Chronic mitral regurgitation: left atrial deformation analysis by two-dimensional speckle tracking echocardiography. *Echocardiography.* 2011;28:327-34.
6. Carpentier A. Cardiac valve surgery—the “French correction” *JThoracCardiovasc Surg.* 1983;86:323-37.
7. Chou HT, Shi YR, Hsu Y, Tsai FJ. Association between fibrillin-1 gene exon 15 and 27 polymorphisms and risk of mitral valve prolapse. *J Heart Valve Dis.* 2003;12:475-81.
8. Cameli M, Lisi M, Giacomini E, Caputo M, Navarri R, Malandrino A, et al. Chronic mitral regurgitation: left atrial deformation analysis by two-dimensional speckle tracking echocardiography. *Echocardiography.* 2011;28:327-34.
9. Fornes P, Heudes D, Fuzellier JF, Tixier D, Brunelval P, Carpentier A. Correlation between clinical and histologic patterns of degenerative mitral valve insufficiency: a histomorphometric study of 130 excised segments. *CardiovascPathol.* 1999;8:81-92.
10. Grande-Allen KJ, Borowski AG, Troughton RW, Houghtaling PL, Dipaola NR, Moravec CS, et al. Apparently normal mitral valves in patients with heart failure demonstrate biochemical and structural derangements: an extracellular matrix and echocardiographic study. *J Am CollCardiol.* 2005;45:54-61.
11. Kirkpatrick JN, Lang RM. Surgical echocardiography of heart valves: a primer for the cardiovascular surgeon. *SeminThoracCardiovasc Surg.* 2010;22:200.e1-200.e22.
12. Ling LH, Enriquez-Sarano M, Seward JB, Orszulak TA, Schaff HV, Bailey KR, et al. Early surgery in patients with mitral regurgitation due to flail leaflets: a long-term outcome study. *Circulation.* 1997;96:1819-25.
13. Magne J, Girerd N, Senechal M, Mathieu P, Dagenais F, Dumesnil JG, et al. Mitral repair versus replacement for ischemic mitral regurgitation: comparison of short-term and long-term survival. *Circulation.* 2009;120(Suppl 11):S104-11.
14. Rosenhek R, Rader F, Klaar U, Gabriel H, Krejc M, Kalbeck D, et al. Outcome of watchful waiting in asymptomatic severe mitral regurgitation. *Circulation.* 2006;113:2238-44.
15. Solis J, Sitges M, Levine RA, Hung J. Ecocardiografía tridimensional. Nuevasperspectivassobre la caracterización de la válvula mitral. *Rev EspCardiol.* 2009;62:188-98.

ASISTENȚA ANESTEZIOLOGICĂ INTRAOPERATORIE LA PACIENȚII SUPUȘI CHIRURGIEI SPINALE COMPLEXE

**Cotorcea Iana – doctorand,
Catedra ATI Nr. 2., USMF „Nicolae Testemițanu”**

Cotorcea.iana@mail.ru

Rezumat

Intervențiile chirurgicale pentru patologia neurochirurgicală spinală dețin caracteristici cu impact negativ asupra homeostaziei pacientului în perioada intraoperatorie: intervențiile sunt de lungă durată și în poziții forțate, manoperele chirurgicale și regiunile intervențiilor au componentul șocogen, sunt frecvente hemoragiile masive, sunt necesare multiple controale imagistice la diverse etape chirurgicale consumatoare de timp etc. Apariția tehnicii de monitorizare a funcției măduvei spinării a redus morbiditatea neurologică postoperatorie la acești pacienți. Medicul anesteziolog are un rol important în asigurarea securității pacientului, deoarece în sala de operație există o multitudine de interrelații complexe între anesteziolog, bolnav și echipamentul modern sofisticat folosit [1].

Cuvinte-cheie: anestezia generală, monitorizare, chirurgia măduvei spinării

Summary: Intra-operative anesthesiological assistance in patients with complex spinal neurosurgery

Complex spinal surgery has some characteristics with negative impact on the patient's homeostasis during the surgery itself: interventions are long-lasting and in forced positions, surgical maneuvers and the site of the interventions have the shock component, there are frequent massive bleedings, there are needed multiple imagistic checkings which are time-consuming, etc. Monitoring of the spinal cord function, reduced postoperative neurologic morbidity in these patients. The

anesthesiologist has an important role in ensuring patient safety, because in the operating room there is a multitude of complex interrelations between the doctor, the patient and sophisticated modern equipment in use [1].

Key words: general anesthesia, monitoring, spinal surgery

Резюме. Особенности интраоперационной анестезиологической защиты больных при нейрохирургических операциях высокого риска

Оперативные вмешательства по поводу нейрохирургической спинальной патологии имеют отрицательное влияние на гомеостаз пациента в течении интраоперационного периода: как правило оперативные вмешательства длительные по времени, больной находится в вынужденной позе на операционном столе, хирургические вмешательства и поврежденная область имеют шокогенный компонент, зачастую операции сопровождаются массивными кровотечениями, на разных этапах операции необходим множественный рентгенологический контроль, которые увеличивают время проведения анестезии и т.д. Возникновение новых техник мониторинга функций спинного мозга уменьшили послеоперационные неврологические осложнения у этих пациентов. Анестезиолог играет важную роль в обеспечении анестезиологической защиты пациента, потому что существует много сложных взаимосвязей между анестезиологом, больным и сложным оборудованием [1].

Ключевые слова: общая анестезия, мониторинг, хирургия спинного мозга

Tehnica de anestezie. Premedicație. La pacienții cu o leziune mare a măduvei spinării, trebuie luată în considerație administrarea de agenți anticolinergici, cum ar fi atropina sau glicopirilatul. Mulți pacienți vor prezenta factori care cresc riscul de regurgitare și aspirație a conținutului gastric, cum ar fi administrarea recentă de opiacee, leziune mare a măduvei spinării, sau leziuni traumatice recente [2]. În aceste condiții, ar fi prudent premedicarea pacienților cu un antagonist al receptorilor H₂ histaminici, cum ar fi ranitidina, sau un inhibitor al pompei de protoni, cum ar fi omeprazolul.

Inducția. Preoxigenarea este recomandată la toți pacienții. Dacă nu există pericol de instabilitate cervicală a coloanei vertebrale sau în accesul căilor respiratorii, inducția i/v este de elecție pentru toți pacienții. Utilizarea succinilcolinei la pacienții cu distrofii musculare este de mult timp cunoscut ce poate provoca stop cardiac ca rezultat al hiperpotasemiei și de aceea trebuie evitată [3]. La pacienții cu denervare ca urmare a leziunilor a măduvei spinării, numărul crescut de receptori nicotiniци преjunctionali ai acetilcolinei pe musculatura scheletică poate provoca hiperkaliemie după administrarea de succinilcolină.

Intubația. Indicații pentru intubarea pacientului treaz includ riscul de golire gastrică întârziată, este necesar de a evalua statutul neurologic după intubare (în special în cazurile de coloană cervicală instabilă), sau prezența unui dispozitiv de stabilizare a gâtului, care împiedică menținerea funcției respiratorii adecvate la un pacient inconștient. Astfel, inducerea i/v a anesteziei, urmată de un bloc neuromuscular cu o substanță antidepolarizantă este tehnica de elecție. Laringoscopia directă cu stabilizare manuală liniară sau un guler rigid, este un mijloc acceptat pentru intubație la mulți pacienți, iar acest lucru poate fi realizat fără nici o mișcare a gâtului [4]. La pacienții cu deformările în flexie fixate de la nivelul cervical și

toracic superior a coloanei vertebrale este necesar de a utiliza laringoscopia optică pentru a efectua intubarea traheală.

Menținere. Tehnica anestezică care implică utilizarea de oxid de azot 60% și izofluran cu un MAC mai puțin de 0,5 este compatibil cu monitorizarea potențialelor evocate somatosensoriale. Prin urmare, se recomandă o tehnică i/v cu folosirea propofolului [5]. **Hipotensiune arterială indusă.** Anestezia cu hipotensiune arterială indusă poate fi utilizată pentru a îmbunătăți domeniul chirurgical și pentru a reduce pierderile de sânge în timpul intervențiilor chirurgicale majore a spinării. Un număr de agenți hipotensivi au fost studiate în timpul operației pentru corecția scoliozei. Acestea includ agenți ganglion blocați, agenți volatili [6], antagoniști ai canalelor de calciu, nitroprusiat de sodiu, nitroglicerina [7]. Tensiunea arterială medie este de obicei menținută la 60 mm Hg. **Relaxare musculară.** Este recomandabil să se administreze un agent blocant neuromuscular antidepolarizant, cum ar fi atracurium cu ajutorul unui i/v continuă dispozitiv de perfuzie în timpul intervenției chirurgicale a spinării majore.

Monitorizarea și poziționarea pacientului intraoperator.

Monitorizarea cardiovasculară. Anestezia prelungită în poziții neobișnuite, combinate cu pierderi semnificative de sânge, efectele hemodinamice ale chirurgiei toracice, iar în cazul în care hipotensiunea controlată necesită o monitorizare detaliată a sistemului cardiovascular. Monitorizarea invazivă a tensiunii arteriale este obligatorie [8].

Monitorizarea sistemului respirator. Monitorizarea sistemului respirator trebuie să includă întotdeauna endtidal concentrația de dioxid de carbon și presiunea de vârf a căilor respiratorii. În intervențiile chirurgicale majore, sunt recomandate măsurători în serie de presiune a oxigenului în arteră.

Monitorizarea temperaturii. Termoreglarea poate fi afectată la pacienții care au leziuni a măduvei spinării înainte de intervenția chirurgicală. Anestezia prelungită provoacă pierderi semnificative de căldură. Utilizarea unui încălzitor pentru toate fluidele i/v, și un dispozitiv cald, saltea cu aer este recomandată.

Poziționarea. Poziția pacientului pentru chirurgia la coloana vertebrală variază în dependență de nivelul coloanei vertebrale și intervenției chirurgicale propuse. Pacienții pot fi re-poziționați intraoperator. Este important ca presiunile venoase în regiunea intervenției chirurgicale sunt ținute scăzute pentru a reduce sîngerarea (poziția inversă Trendelenburg înclinării și un abdomen liber), și a nervilor periferici, proeminențe osoase și ochii sunt protejați. De asemenea, este important să se evite deplasarea de fracturi instabile în timpul poziționării pacientului. Intraoperator imagistica cu raze rentgen este frecvent necesară.

Chirurgie lombară. Abordările anterioare necesită o laparotomie, de intrare chirurgicală generală, care poate fi necesară în cazurile dificile. Chirurgia posterioară necesită un pacient predispus cu abdomenul liber pentru a menține presiunea venoasă epidurală scăzută (pacientul sprijinit pe un cadru Wilson, de exemplu, sau o saltea ridicată cu un orificiu pentru abdomen) [9].

Chirurgie toracică. Abordul anterior a coloanei vertebrale în regiunea toracică se efectuează prin toracotomie cu pacientul susținut într-o poziție laterală. Dacă un tub biluminal endobronhial este folosit pentru a permite deflație de un plămân pentru acces chirurgical, un laringoscop cu fibră optică trebuie să fie întotdeauna utilizat pentru a verifica plasarea tubului după ce pacientul a fost poziționat [10].

Chirurgie cervicală. Pentru acces anterior și posterior, un tub traheal armat va reduce riscul de obstrucție a căilor respiratorii. Capul este sprijinit pe un inel captușit sau „potcoavă” a unui Mayfield atașament la masa de operație neurochirurgicală. Orbitale, nervii orbitali superiori și pielea de pe maxilar au un risc deosebit de leziune ischemică dacă poziționarea este incorectă. Embolia venoasă gazoasă este un risc pentru acești pacienți, deoarece venele la locul de intervenție sunt deasupra nivelului inimii [11].

Conservare de sânge. Pierderea de sânge în timpul intervenției chirurgicale a spinării de lungă durată, poate fi considerabilă, de obicei, pierderile sunt de 10 - 30 ml/kg. Gradul de pierdere de sânge este asociată cu: numărul de niveluri a spinării condensat; greutate corporală; o intervenție chirurgicală pentru tumori; creșterea tensiunii intra-abdominale în poziția predispusă [12,13]. Riscurile de transfuzii de sânge alogen include: hipotermie, tulburări de coagulare, hiperkaliemie, hipocalcemie, reacții transfuzii, lezi-

uni pulmonare acute, imunomodulare, precum și infecții virale și bacteriene [14]. Prin urmare, transfuzia de sânge alogen ar trebui să fie redusă la minimum. Acest lucru poate fi realizat prin tehnici de reducere a pierderii de sânge și de transfuzie de sânge autolog.

Monitorizarea funcției măduvei spinării. Incidența de deficit motor sau paraplegie după intervenții chirurgicale pentru a corecta scolioza în absența unor tehnici de monitorizare a măduvei spinării a fost citat ca între 3.7% și 6.9% [15]. Această cifră poate fi redusă prin monitorizarea intraoperatorie (MIO) la 0,5% [16]. Monitorizarea funcției măduvei spinării ideal detectează din timp perturbații în funcția măduvei spinării pentru chirurgul care poate lua măsurile necesare pentru a le corecta înainte de producerea leziunii ireversibile. Cunoașterea metodelor de monitorizare intraoperatorie a măduvei spinării este important pentru anesteziolog, că tehnica de anestezie poate avea un efect profund asupra capacității de a monitoriza cu exactitate funcțiile măduvei spinării. Există patru metode principale de MIO: testul de clonus al gleznei, Stagnara wakeup test, SSEP și MEP.

Potențiale evocate somatosensore (SSEPs) determinate prin stimularea electrică a nervului periferic mixt (de obicei tibială posterioară, peronier sau nervi sural) și înregistrarea răspunsului de la electrozi la locații îndepărtate cranial pe un nivel la care se efectuează intervenția chirurgicală. Datele inițiale sunt obținute după incizie a pielii. În timpul intervenției chirurgicale, răspunsurile sunt înregistrate în mod repetat. Integritatea funcțională a căilor somatosensoriale sunt determinate prin compararea modificării amplitudinii și schimbarea latenței a răspunsurilor obținute în timpul intervenției chirurgicale la valorile inițiale [17].

Monitorizarea SSEP este în prezent pilonul principal a tehnicilor de monitorizare a măduvei spinării. Aceasta este o tehnică sigură cu o sensibilitate și specificitate înaltă pentru detectarea precoce a dereglărilor neurologice intraoperator.

Efectele anestezicelor asupra SSEPs (potențiale evocate somatosensore).

Anestezicele inhalatorii și oxidul de azot provoacă o reducere a SSEP dependentă de doză și o creștere a latenței. Protoxidul de azot 60% cu isofluran 0,5 MAC sau enfluran 0,5 MAC, este compatibil cu o monitorizare eficientă SSEP [18]. Anestezicele intravenoase de asemenea pot provoca schimbări în SSEPs, dar într-o măsură mai mică decât anestezicele inhalatorii. Răspunsul cortical apare să fie mai susceptibil la agenții anestezici; răspunsurile subcorticale, spinale și periferice sunt mai puțin afectate. Opioidul, așa cum este remifentanilul și fentanilul administrat prin i/v provoacă o reducere mică a amplitudinii cu o creș-

tere în latența SSEPs. Agenții miorelaxanți, nu crează careva schimbări în SSEPs.

Concluzie. Chirurgia coloanei vertebrale prezintă o serie de provocări pentru anesteziolog, deoarece managementul căilor respiratorii foarte des este dificil, îndeosebi la pacienții supuși intervențiilor pentru patologia coloanei vertebrale în regiunea cervicală. Intervențiile chirurgicale sunt de lungă durată și în poziții forțate, manoperele chirurgicale și regiunile intervențiilor au componentul șocogen, sunt frecvente hemoragiile masive, sunt necesare multiple controale imagistice la diverse etape chirurgicale consumatoare de timp etc. În ciuda acestui fapt, morbiditatea neurologică postoperatorie a fost redusă de progresele înregistrate în tehnicile de monitorizare a măduvei spinării. Multitudinea interrelațiile complexe între anesteziolog, bolnav și echipamentul modern sofisticat folosit pentru asistența anesteziologică și neurochirurgicală determină rolul central în asigurarea securității pacientului pe tot parcursul actului chirurgical anestetic.

Bibliografie

1. Br J Anaesth 2003; 91: 886-904.
2. Engelhardt T, Webster NR. Pulmonary aspiration of gastric contents in anaesthesia. Br J Anaesth 1999; 83: 453-60.
3. Solares G, Herranz JL, Sanz MD. Suxamethonium-induced cardiac arrest as an initial manifestation of Duchenne muscular dystrophy. Br J Anaesth 1986; 58: 576
4. McLeod AD, Calder I. Spinal cord injury and direct laryngoscopy-the legend lives on. Br J Anaesth 2000; 84: 705-9.
5. Pelosi L, Stevenson M, Hobbs GJ, et al. Intraoperative motor evoked potentials to transcranial electrical stimulation during two anaesthetic regimens. Clin. Neurophysiol 2001; 112: 1076-87.
6. Tobias JD. Sevoflurane for controlled hypotension during spinal surgery: preliminary experience in five adolescents. Paediatr. Anaesth 1998; 8: 167-70.
7. Hersey SL, O'Dell NE, Lowe S, et al. Nicardipine versus nitroprusside for controlled hypotension during spinal surgery in adolescents. Anesth Analg 1997; 84: 1239-44.
8. Soliman DE, Maslow AD, Bokesch PM, et al. Transesophageal echocardiography during scoliosis repair: comparison with CVP monitoring. Can J Anaesth 1998; 45: 925-32.
9. Park CK. The effect of patient positioning on intraabdominal pressure and blood loss in spinal surgery. Anesth. Analg 2000; 91: 552-7.
10. Pennefather SH, Russell GN. Placement of double-lumen Tubes-time to shed light on an old problem. Br J Anaesth 2000; 84: 308-9.
11. Albin MS, Ritter RR, Pruett CE, Kalff K. Venous air embolism during lumbar laminectomy in the prone position: report of three cases. Anesth Analg 1991; 73: 346-9.
12. Zheng F, Cammisa FP jr, Sandhu HS, et al. Factors predicting hospital stay, operative time, blood loss, and transfusion in patients undergoing revision posterior lumbar spine decompression, fusion, and segmental instrumentation. Spine 2002; 27: 818-24.
13. Park CK. The effect of patient positioning on intraabdominal pressure and blood loss in spinal surgery. Anesth Analg 2000; 91: 552-7.
14. Wimmer C, Gluch H, Franzreb M, Ogon M. Pre-disposing factors for infection in spine surgery: a survey of 850 spinal procedures. J Spinal Disord 1998; 11: 124-8.
15. Meyer PR jr, Cotler HB, Gireesan GT. Operative neurological complications resulting from thoracic and lumbar spine internal fixation. Clin Orthop 1988; 237: 125-31.
16. Nuwer MR, Dawson EG, Carlson LG, et al. Somatosensory evoked potential monitoring reduces neurological deficits after scoliosis surgery: results of a large multicenter study. Electroenceph Clin Neurophysiol 1995; 96: 6-11.
17. Owen JH. Monitoring during surgery for spinal deformities. In: Birdwell KH, DeWald RL, eds. The Textbook of Spinal Surgery, 2nd Edn. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997; 39-60.
18. Peterson DO, Drummond DC, Todd MM. Effects of halothane, enflurane, isoflurane and nitrous oxide on somatosensory evoked potentials in humans. Anesthesiology 1986; 65: 35-40.

ESOFAGUL COLUMNAR METAPLAZIAT: ACTUALITATEA PROBLEMEI

**Doina Fosa – medic chirurg, doctorand, Catedra de chirurgie nr. 4,
USMF „Nicolae Testemițanu”**

tel. +37368023509, e-mail doina_liulica_a@mail.ru

Rezumat

Metaplazia columnară de epitelu al mucoasei esofagiene este caracterizată drept o stare precanceroasă ce se dezvoltă ca rezultat al bolii de reflux gastroesofagian. Evoluția acesteia în timp spre displazie reprezintă risc oncologic avansat și predispoziție pentru dezvoltarea adenocarcinomului esofagian. Tactica de tratament și conduita medicală a bolnavilor cu esofag columnar metaplaziat (ECM) continuă să fie obiectul discuțiilor specialiștilor în domeniu, iar progresul tehnic,

actualmente, oferă tehnologii perfecționate și metode sigure de eradicare endoluminală miniminvasivă a metaplaziei mucoasei esofagului. Articolul dat reprezintă o evaluare a diagnosticului și tratamentului chirurgical complex la bolnavii cu boala de reflux gastro-esofagian complicată cu metaplazie epitelială columnară de mucoasă esofagiană.

Cuvinte-cheie: esofag, metaplazia columnară de epiteliu, diagnostic, tratament

Summary. Columnar metaplasia of the esophagus: actuality of the problem

Columnar epithelial metaplasia of the esophageal mucosa is known as a pre-malignant medical condition that develops as a result of the gastro-esophageal reflux disease. Its gradual evolution towards dysplasia represents an advanced oncological risk and predisposes towards the development of esophageal adenocarcinoma. The treatment approach and medical conduct of patients with columnar metaplasia of the esophagus (CME) continues to be a subject of discussion for specialists in the field, and currently, the technical progress provides improved advanced technologies and safe methods of minimally invasive endoluminal eradication of metaplasia of the esophageal mucosa. This article represents a clinical assessment of the diagnosis and complex surgical treatment of patients with gastro-esophageal reflux disease complicated with columnar epithelial metaplasia of the esophageal mucosa.

Key words: esophagus, columnar metaplasia of epithelium, diagnosis, treatment

Резюме. Цилиндрическая метаплазия пищевода: актуальность проблемы

Цилиндрическая эпителиальная метаплазия слизистой оболочки пищевода характеризуется, как предраковое состояние, которое развивается в результате гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Со временем ее развитие в дисплазию представляет повышенный онкологический риск и предрасполагает к развитию аденокарциномы пищевода. Тактика лечения и медицинское ведение больных с цилиндрической метаплазией пищевода (ЦМП) остается предметом обсуждения в данной области, а технический прогресс в настоящее время предлагает усовершенствованные технологии и безопасные методы миниинвазивного эндолуминального устранения метаплазии слизистой оболочки пищевода. Данная статья представляет собой оценку диагностики и комплексного хирургического лечения больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, осложненной цилиндрической эпителиальной метаплазией слизистой оболочки пищевода.

Ключевые слова: пищевод, цилиндрическая метаплазия эпителия, диагностика, лечение

Introducere

Sindromul ECM constă în substituția patologică a epitelului pavimentos pluristratificat scuamos din porțiunea inferioară a esofagului în epiteliu de tip columnar ca rezultat al refluxului gastroesofagian cronic cauzat de diverse patologii organice sau funcționale la nivelul joncțiunii esofagogastrice [1,3,12]. Prezența celulelor caliciforme în mucoasa columnară survine ca o reacție de protejare a organismului contra agresivității peptice a sucului gastric și a acizilor biliari pe esofag, însă, nu este clar mecanismul apariției incluziilor de celule caliciforme și dezvoltarea metaplaziei intestinale caracteristice ECM. Cert este că la o anumită etapă extinderea epitelului columnar devine necontrolată și patologică, exprimând metaplazie și prin succesivitate ireversibilă displazie și adenocarcinom esofagian [13]. Tehnica și tehnologiile avansate de endoscopie endoluminală (rezoluția înaltă a imaginii, magnificația endoscopică, examinare în bandă îngustă a luminii, postprocesarea imagistică) permit depistarea sigură a ariilor de mucoasă columnară în porțiunea distală a esofagului, suspectarea displaziei și depistarea precoce a neoplaziilor pe acest fundal, precum și biopsierea optic-ghidată, foarte precisă a zonelor cu cele mai agravate modificări patologice [4]. Metaplazia epitelială columnară de mucoasă esofagiană, anterior cunoscută sub denumirea de Esofag Barrett (EB), iar actualmente ca parte componentă a acestuia (conform convingerilor de cercetare japo-

neză) constituie o problemă de interes major pentru practica și știința medicală, în primul rând, prin legătura evolutivă cu refluxul gastro-esofagian (RGE) cronic, care, datorită incidenței înalte și în continuă creștere în țările Europei Occidentale, este considerată drept maladia sec. XXI. În al doilea rând, nu mai puțin important, în această ordine de idei este și potențialul de malignizare al ECM cu asocierea displaziei și formarea adenocarcinomului esofagian.

Epidemiologie

Introducerea pe scară largă în practica cotidiană a metodelor endoscopice de diagnostic demonstrează că ECM este o constatare relativ frecventă, cu o incidență de până la 2% din totalul esofagoscopiilor și până la 10-20% din endoscopiile realizate la pacienții cu simptome ale Bolii de Reflux Gastro-Esofagian (BRGE) [2,20]. Deși nu se cunoaște prevalența sa reală, fapt datorat în bună parte cazurilor asimptomatice, ECM este identificat la aproximativ 10% dintre pacienții care se prezintă la medic pentru pirozis și cu cât mai agresivă este BRGE cu atât mai mare este incidența acestei patologii [10,12]. Pacienții cu ECM au un risc de 30-125 ori mai mare de a dezvolta adenocarcinom esofagian față de restul populației. Adenocarcinomul asociat cu ECM reprezintă cancerul cu cea mai rapidă dezvoltare la nivel mondial. Incidența acestui tip de cancer a cunoscut o creștere rapidă de-a lungul ultimelor două decade, cu o rată de creștere de aproximativ 350% la sexul masculin și

rasa albă între anii 1974 și 1997 [11,12]. Rata actuală de creștere a adenocarcinomului esofagian o depășește pe cea a oricărei alte forme de cancer, incluzând melanoamele, limfoamele și cancerul pulmonar cu celule mici [12,13]. La ora actuală este al treilea neoplasm digestiv ca frecvență și una din primele zece cauze de cancer din lume [5,6,9]. Diagnosticul adenocarcinomului esofagian descrie un prognostic nefavorabil, dar strâns legat de stadiul tumorii. Identificarea cancerului într-un stadiu precoce, precum și a stărilor precursore acestuia permite o supraviețuire de 83-90% la 5 ani [7].

Patogenie

Evoluția naturală a schimbărilor meta-displazice în mucoasă, în ECM evoluează conform succesivității: metaplazie - displazie grad minor (DGM) - displazie grad avansat (DGA) - neoplazie (adenom, adenocarcinom). Procesul este ireversibil inclusiv de la etapa metaplazie.

Morfopatologie

Actualmente, se descriu 3 tipuri de epitelii cilindric, aparținând noțiunii de ECM:

- **Tipul intestinal sau metaplazia intestinală specializată.** Acest tip reprezintă procentual majoritatea cazurilor de ECM și este asociat cu un risc crescut de displazie și malignizare, chiar și la pacienții cu ECM cu segment scurt. Specific pentru acest tip de metaplazie este *prezența celulelor caliciforme* între celulele epitelului cilindric (cu formele completă și incompletă). - **Tipul cardiac.** În acest tip de metaplazie nu există celule caliciforme, el se aseamănă cu mucoasa gastrică normală, dar sunt prezente distorsiunea glandulare, edemul și inflamația cronică. **Tipul fundic.** Este cel mai rar tip de metaplazie la adult, dar este relativ frecvent întâlnit la copii cu ECM, asemănat cu mucoasa de la nivelul fornixului.

Diagnostic

Vârsta medie a pacienților ECM constituie 56 de ani, iar din punctul de vedere al distribuției pe sex majoritatea este reprezentată de sexul masculin cu un raport de 3:1. Simptomatologia înregistrată la acești pacienți specifică mai mult pentru BRGE are un spectru larg, de la dureri retrosternale la odinofagie, regurgitații acide, vome, cele mai frecvente fiind pirozismul și disconfortul retrosternal [9,14] în formele necomplicate. Acestea fiind periodice cupate medicamentos prin preparatele antacide scad adresabilitatea pacienților în cauză la medic și nu fac decât să permită progresarea leziunilor metaplazice. Paradoxal, 25% din sunt complet asimptomatici până la instalarea complicațiilor sau acuză simptome minime ale BRGE, sugerând o sensibilitate scăzută la acid a epitelului metaplazic [10]. La instalarea complicațiilor acestea se prezintă prin pirozism persistent în ulcere,

hematemeză în hemoragii sau disfagie în stenozele esofagiene. Diagnosticarea ECM a evoluat în paralel cu perfecționarea metodelor și tehnicilor de investigație: de la simpla radioscopie baritată eso-gastrică până la metode endoscopice moderne reprezentate de endoscopia digestivă superioară, cromoendoscopie sau endoscopia cu magnificație în bandă îngustă. Un consens general în ceea ce privește evaluarea endoscopică a lungimii segmentului de ECM vizualizat a permis introducerea criteriilor Praga C&M. Aceste criterii se referă la evaluarea circumferințială (C) și la maximum de extindere al segmentului metaplaziat (M) vizualizat endoscopic ca și markeri endoscopici ai ECM, dar și pentru aprecierea gravității răspândirii procesului pe segment lung (SL>3 cm), segment scurt (SS<3 cm) și segment ultracurt (SUS<1 cm). Mai mult, actualmente endoscopia NBI⁺ permite vizualizarea paternului foveolar, care fiind încadrată în clasificarea Guerlud (rotund, reticular, vilos și crestă) au o corelare endoscopico-morfologică vădită cu tipurile de ECM și permit un diagnostic "în avans" a asocierii/prezenței displaziei. Caracterelor endoscopice amintite odată identificate necesită următorul pas - *prelevarea biopsiilor*. Pentru că zonele metaplazice nu sunt întotdeauna evidente endoscopic, diverși autori au propus adevărate scheme și hărți, în care au precizat zonele de prelevare a biopsiilor. În general, se prelevează în cele 4 cadrane la fiecare 2 cm de epitelii modificat [19]. De asemenea, se subliniază importanța biopsiilor prelevate imediat deasupra joncțiunii scuamocilindrice, zona de risc pentru displazie și malignizare. Actualmente, examinarea endoscopică vizează un nivel „expert”, cu aplicarea tehnologiilor moderne, avansate ce permit depistarea, vizualizarea și biopsierea directă, „întită” a epitelului esofagian metaplaziat. Aceasta crește nu doar acuratețea diagnostică, dar și scade indexul cost-eficiență economică, ceea ce la fel este destul de important.

Scintigrafia are o *valoare redusă* pentru diagnosticul ECM deoarece epitelii de tip intestinal și deci cel mai susceptibil de malignizare nu captează Tc. Ecografia endoscopică este o *explorare utilă pentru diagnosticul stadial al adenocarcinomului esofagian*. Poate determina profunzimea invaziei peretelui esofagian și prezența adenopatiei mediastinale cu o acuratețe mai mare decât tomografia computerizată. Manometria și pH-metria sunt valoroase pentru evaluarea eficienței tratamentului medical și mai ales al celui chirurgical după operația antireflux, decât ca formă de diagnostic al ECM [14].

Ultimele noutăți în diagnosticul metaplaziei epiteliale columnare se bazează pe examenul imunohistochimic și molecular, imunohistochimia mucinelor, studiul anomaliilor ciclului celular, ca și modificările

genetice pot constitui metode de urmărire a progresiei displaziei. Astfel conform datelor lui Adam Bass [13] a fost certificat faptul că refluxul gastric joacă un rol în provocarea mutațiilor genetice ale ADN-lui celulelor mucoasei esofagiene, fiind identificate 26 de gene responsabile de dezvoltarea adenocarcinomului esofagian [11].

Tratamentul și managementul de supraveghere

Dacă în ultimele două decenii pentru tratarea ECM în lume existau 2 opțiuni majore: tratamentul medicamentos antacid și cel chirurgical, în ultimii ani specialiștii sunt orientați preponderent spre rezolvarea chirurgicală a refluxului gastroesofagian (ca verigă etiopatogenetică de bază în dezvoltarea ECM), iar lipsa certitudinii că intervenția chirurgicală antireflux stopează evoluția displazică a mucoasei metaplaziate a dus la direcționarea eforturilor către rezecția topică a metaplaziei prin diverse tehnici chimice, termice sau cu ultrasunet în primă etapă și operația corectivă antireflux la a doua etapă. Actualmente, în privința tratamentului, medical sau chirurgical, nu există studii randomizate, care să demonstreze că riscul de neoplazie se reduce sau dispare, cu toate că a fost observată o oarecare regresie a modificărilor histologice asociate ECM în tratamentul chirurgical antireflux [10]. Evoluția tehnicii endoscopice spre o manevrabilitate mai mare, posibilități optice perfecționate, aparate dublucanal, precum și a unităților de electrochirurgie cu regim computerizat de adaptare a caracteristicilor curentului, modalități de excizie și coagulare adaptate pentru endoscopia flexibilă, tehnici performante de ablație tisulară oferă oportunități miniminvasive pentru tratamentul endoluminal prin ablație tisulară a ariilor de mucoasă metaplaziată, mucozectomie a mucoasei cu schimbări displazice avansate și/sau a neoplaziilor precoce (Argon Plasmă Coagulare (APC), Laser – ablație, electroablație bipolară, rezecție endoscopică de mucoasă, disecție endoscopică submucoasă), care substituie necesitatea rezecției de esofag reducând etapa chirurgicală la intervenție laparoscopică antireflux [8,9]. Opțiuni largi de tratament sunt disponibile actualmente în funcție de gradul de evoluție a procesului: de la supravegherea endoscopică metodică, la tehnici endoluminale minim-invasive și, în cazul cancerului invaziv, chirurgie laparoscopică sau deschisă, cu rezecție conform securității oncologice și limfodisecție. Mucozectomia, ca metodă de exereză endoscopică intraluminală a mucoasei alterate sau neoplaziilor precoce subînțelege 2 tehnici endoscopice fundamentale: (1) rezecția endoscopică de mucoasă și (2) disecția endoscopică submucoasă. Ideală este mucozectomia en bloc, care se obține prin REM în leziunile sub 20 mm diametru maxim superficial și prin DES pentru leziunile mai mari de

20 mm. Vizând extinderea frecventă a ECM pe suprafețe mai mari de 20 mm, disecțiile extinse, mai ales DES circulare induc frecvent complicații grave (perforații și stenoze). Pentru evitarea acestora se aplică DES pe etape: exereza maximum a 1/3 suprafață circular-afectată pe un segment de maximum 50 mm, în etape la interval de 2 luni, evitând astfel stenoizarea lumenului postmucozectomie. În cazul lipsei datelor preliminare endoscopice pentru neoplazie de focar pe fundal de mucoasă metaplaziată este recomandată rezecția endoscopică de mucoasă (REM) pe fragmente. Displazia severă are indicație de rezecție esofagiană. Rezecția esofagiană pentru adenocarcinom depistat în stadiu precoce are șanse incomparabil mai bune să fie radicală, comparativ cu rezecția în stadii avansate; astfel, rezultatele la distanță și supraviețuirea la 5 ani sunt mult mai bune [16]. Tratamentul medicamentos prin H₂-blocatori, gastroprotectoare și prokinetice rămâne metoda complementară, de susținere și „de moment” în rezolvarea refluxului gastroesofagian, fiind practic ineficientă în metaplazia deja instalată și în evoluția ulterioară a displaziei.

În plan de management terapeutic este important de a evidenția 4 grupuri (etape) ale evoluției metaplaziei columnare de la nivelul esofagului distal, care și determină tactica de tratament: 1. *Metaplazie intestinală specializată* (MIS) la biopsie: unii specialiști tratează pacienții simptomatic și repetă endoscopia peste 1-3 ani. Majoritatea specialiștilor preferă administrarea pe termen lung a H₂-blocatorilor sau chirurgia antireflux. 2. *Metaplazia columnară cu displazie de grad minor*: intervalul de screening scade la 3-6 luni. 3. *ECM cu displazie de grad avansat - adenom-adenocarcinom T1a (m-cancer) - T1sm1*: unii scad intervalul de screening la 3-6 luni, alții preferă recurgerea la esofagectomie. 4. *Cancer T1sm2-3 - cancer avansat*: toți autorii preferă rezecția esofagiană.

Gruparea pacienților este făcută în baza schimbărilor endoscopice vizibile în endoscopie avansată și după verificare patomorfologică a biopstatelor endoscopice. Important este biopsierea optic-ghidată (EM-NBI) a ariilor cu cele mai avansate schimbări ale *pattern*-ului foveolar și a microstructurii vasculare.

Examinarea endoscopică a pacienților după rezecției endoscopice se face la 6 luni pentru a confirma lipsa țesutului neoplazic sau displazic restant și a complicațiilor tardive postoperatorii (deformații, stenoze, recidive) și la un an pentru a exclude recidivele. Etapa endoscopică endoluminală rezolvă controlat sindromul de ECM în modalitate miniminvasivă și organomenajantă, astfel favorizând etapa chirurgicală către abordul laparoscopic antireflux. Tactica expusă exclude factorul traumatizant prin chirurgie

deschisă și necesitatea rezecției de esofag. Prezența datelor pentru cancer invaziv pe fundal de ECM exclude tratamentul endoscopic endoluminal și impune indicații pentru chirurgie laparoscopică sau deschisă cu rezecție în limitele securității oncologice și limfodisecție. Astfel în prima etapă este necesară eradicarea endoscopică a ariilor de metaplazie columnară din porțiunea distală a esofagului, urmată, în etapa a doua, de tratamentul BRGE (fundoplicație laparoscopică). Avantajul eradicării primare (în prima etapă) a ariilor de metaplazie sunt condițiile optime de manipulare endoscopică în lumenul larg al esofagului distal, până la fundoplicație, manevra chirurgicală, care restrânge posibilitatea extinderii depline a esofagului prin insuflare și accesul liber către mucoasa patologic schimbată. Chirurgia miniinvazivă endoluminală și laparoscopică antireflux reprezintă metode de tratament contemporan și necesare pentru a rezolva patologia dată. Există însă careva carențe la capitolul diagnostic precoce, precum și absența unui algoritm clar diagnostic-terapeutic, pentru a evita recidivarea acestei patologii, dar și pentru a minimaliza riscul formării adenocarcinomului esofagian – patologie care de altfel, are un pronostic sumbru.

Bibliografie

- Conio M.și colab. *Secular trends in the epidemiology and outcome of Barrett's oesophagus in Olmsted County, Minnesota*. Gut, 2009. 48, p.304-309.
- Istrate V., *Mucozectomia endoscopica si disectia endoscopica submucoasa in tratamentul formatiunilor displazice si neoplazice ale mucoasei tractului digestiv*. Auto-ref. tezei de doctor in med., Editură: Chisinau, 2012; 30 p.
- Guidelines for Diagnosis and Treatment of Carcinoma of the Esophagus April 2012 edited by the Japan Esophageal Society, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4297610/>, Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Esophageal Cancer: clinical efficacy and impact. Nihon Geka Gakkai Zasshi. 2007 Sep;108(5):246-52.
- The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon. <http://www.worldendo.org/wp-content/uploads/2016/03-/Paris-Classification2000.pdf>
- Kato H, Haga S, Endo S, Hashimoto M, Katsube T, Oi I, Aiba M, Kajiwara T. Lifting of lesions during endoscopic mucosal resection (EMR) of early colorectal cancer: implications for the assessment of resectability. Endoscopy. 2001 Jul;33(7):568-73.
- Tustumi F, Kimura CM, Takeda FR, Uema RH, Salum RA, Ribeiro-Junior U, Ceconello I., Prognostic factors and survival analysis in esophageal carcinoma. Arq Bras Cir Dig. 2016 Jul-Sep;29(3):138-141. doi: 10.1590/0102-6720201600030003. PMID:2775977.
- Calvet X., *Oesophageal disease: gastroesophageal reflux disease, Barrett's oesophagus, achalasia and oesinofilic oesophagitis*. J Gastroenterol Hepatol 2016 Sep;39 Suppl 1:47_52 doi: 10.1016/S0210-5705(16)30174-1. PMID: 27888864.
- Copăescu C. *Tratamentul laparoscopic al bolii de reflux gastroesofagian*. București: Celsius, 2012, p.166.
- Dallemagne B., Weerts J.M., Jehaes S C., Makiewicz S., Lombard R. *Laparoscopic Nissen fundoplication: preliminary report*. Surg Laparosc. Endosc. 1991, vol.1, p.138-143.
- DeMeester TR, Fuchs KH, Ball CS et al. *Experimental and clinical results with proximal end-to-end duodenojejunostomy for pathologic duodenogastric reflux*. Annals of Surgery. 1987; 206:414-426.
- Dickman R, Mattek N, Holub J, Peters D, Fass R. *Prevalence of Upper Gastrointestinal Tract Findings in Patients With Noncardiac Chest Pain Versus Those With Gastroesophageal Reflux Disease (GERD)-Related Symptoms: Results from a National Endoscopic Database*. Am J Gastroenterol. 2007 Jun, vol.102 (6), p.1173-9.
- Hunter JG, Swanstrom L, Waring JP. *Dysphagia after laparoscopic antireflux surgery. The impact of operative technique*. Ann Surg. 1996;224:51-57.
- Fass R, Wong WM. *Gastroesophageal reflux disease*. In: Weinstein WM, Hawkey CJ, Bosch J, eds. Clinical Gastroenterology and Hepatology. Philadelphia: Elsevier Mosby, 2005:157-166.
- Fitzgerald RC. *Complex diseases in gastroenterology and hepatology: GERD, Barrett's, and esophageal adenocarcinoma*. Clin Gastroenterol Hepatol. 2005; 3(6):529-37.
- Freedman BE. *Synthetic meshes used for hiatal hernia repair are permanent and non-absorbable whereas biological meshes are integrated into the body*. J Med Case Rep. 2012; 6(1):234.
- Kahrilas PJ. *Gastroesophageal reflux disease*. JAMA. 1996, vol.276, p.983-988.
- Katz PO, Gerson LB, Vela MF. *Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease*. Am J Gastroenterol 2013; 108:308-328.
- Moore M, Afaneh C, Benhuri D, Antonacci C, Abelson J, Zarnegar R. *Gastroesophageal reflux disease: A review of surgical decision making*. World J Gastrointest Surg. 2016 Jan 27;8(1):77-83.
- Perdikis G, Saeki S, Wilson P. *Alkaline Gastro-esophageal Reflux Disease*. In: Hinder R, ed. Gastro-esophageal Reflux Disease. RG Landes Co.; 1993. p. 73-91.
- Tatarian T, Pucci MJ, Palazzo F. *A Modern Approach to the Surgical Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease*. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2016 Mar;26(3):174-9.

IMPACTUL BOLII FICATULUI GRAS NONALCOOLIC ÎN TRANSPLANT HEPATIC: ETAPA POSTTRANSPLANT

Peltec Angela – dr. șt. med., conf. univ.,

Secția endoscopie, Echipa de Transplant Hepatic, IMSP Spitalului Clinic Republican

Disciplina de gastroenterologie, Departamentul Medicina Internă,

USMF „Nicolae Testemițanu”

E-mail: apeltec@yahoo.com, mob. 079435493

Rezumat

Boala ficatului gras nonalcoolic (BFGNA) afectează o proporție substanțială din populația generală la nivel mondial. Această prevalență ridicată a BFGNA are consecințe importante în procesul de selecție a donatorilor pentru transplant hepatic și în perioada posttransplant, având în vedere rata mare de recurență a bolii. BFGNA *de novo* poate apărea în alogrefele pacienților transplantați pentru alte cauze a patologiei hepatice. Predictorii pentru recurența post-transplant a BFGNA includ obezitatea, hiperlipidemia și diabetul, precum și utilizarea dozelor mari de steroizi după transplantul hepatic. Polimorfismul PNPLA3, care mediază hidroliza trigliceridelor, este legat de riscul de obezitatea pretransplant al obezitității și este, de asemenea, legat de riscul apariției BFGNA post-transplant. Această lucrare analizează implicațiile BFGNA în etapa post-transplant hepatic.

Cuvinte-cheie: boală ficatului gras nonalcoolic, transplant hepatic

Summary. Impact of nonalcoholic fatty liver disease in liver transplantation: posttransplant phase

Nonalcoholic fatty liver disease affects a substantial proportion of the general population worldwide. This high prevalence of nonalcoholic fatty liver disease has important consequences in the donor selection process for liver transplantation, and in the posttransplant period given the high recurrence rate of disease. *De novo* NAFLD can also occur in the allograft of patients transplanted for non-NAFLD liver disease. Predictors for NAFLD post-transplant recurrence include obesity, hyperlipidemia and diabetes as well as steroid dose after liver transplantation. A polymorphism in PNPLA3 that mediates triglyceride hydrolysis is linked to pre-transplant risk of obesity and has also been linked to post transplant NAFLD risk. This paper reviews the implications of NAFLD in post-liver transplantation setting.

Key words: nonalcoholic fatty liver disease, liver transplant

Резюме. Влияние неалкогольной жировой болезни печени на трансплантацию печени: этап после трансплантации

Значительная часть населения в мире страдает неалкогольным стеатозом печени. Высокая распространенность неалкогольного стеатоза печени имеет важные последствия в процессе отбора доноров для трансплантации печени. Неалкогольный стеатоз поражает пересаженную печень реципиентов, которые не страдали этой патологией до пересадки. Факторы влияющие на развитие неалкогольного стеатоза печени после трансплантации включают ожирение, гиперлипидемию и диабет, а также использование высоких доз стероидов после трансплантации печени. Генетический полиморфизм PNPLA3, влияя на гидролиз триглицеридов, связан с риском ожирения перед трансплантацией и риском неалкогольного стеатоза печени после трансплантации. В настоящем обзоре литературы рассматривается влияние неалкогольного стеатоза печени на состояние пациентов после трансплантации.

Ключевые слова: неалкогольный стеатоз печени, трансплантация печени

Introducere. Prevalența bolii ficatului gras nonalcoolic (BFGNA) se află în creștere continuă, ce probabil poate fi explicat prin valul de epidemie a obezitității și diabetului zaharat tip II (DZT2). Transplantul hepatic (TH) este singura opțiune de tratament pentru pacienții cu afecțiuni hepatice în stadiu terminal. Impactul semnificativ asupra mortalității, amplificat de prevalența tot mai mare a bolii, a dus la faptul că steatohepatita nonalcoolică (SHNA) a devenit a treia din cele mai comune indicații pentru transplant hepatic, cu o tendință de a deveni în timp cea mai frecventă indicație de transplant.

La momentul actual rezultatele transplantului hepatic (TH) în general sunt excelente. Supraviețuirea la 1-, 3-, și 6 luni atinge 94%, 91% și 88 % respectiv.

Cea mai critică perioadă după TH reprezintă primele 6 luni, cu mortalitatea de 49% și 65% de retransplantări înregistrate în acest interval de timp [1]. Obezitatea, DZT2 și patologia cardiovasculară (CV) sunt frecvent asociate cu BFGNA și pot avea un impact negativ asupra rezultatelor pe termen scurt și lung a transplantului hepatic.

Acest articol analizează influența BFGNA asupra transplantului hepatic în perioada posttransplant din prisma impactului asupra rezultatelor transplantului (mortalității posttransplant, morbidității pe termen scurt și lung, supraviețuirii grefei), recurenței BFGNA posttransplant, apariției *de novo* a BFGNA la etapă după TH și importanța rezistenței la insulină la acest grup de pacienți.

Impactul BFGNA – etapa posttransplant

Rezultatele transplantului pe termen scurt și pe termen lung, rata de supraviețuire. Majoritatea studiilor atât din Europa cât și din SUA sunt de acord că obezitatea morbidă este un predictor independent a mortalității posttransplant. *Nair și colab.* au raportat, că în rândul a 18172 de pacienți transplantați, obezitatea severă ($IMC > 40 \text{ kg/m}^2$) a fost un predictor independent de deces atât în perioada postoperatorie, cât și la 1, 3 și 5 ani după TH [30]. Impactul negativ al IMC pare să fie chiar mai mare în legătură cu severitatea bolii hepatice sau a comorbidităților asociate. Un IMC înalt ($\geq 40 \text{ kg/m}^2$) combinat cu un scor MELD ≥ 22 a fost asociat cu o creștere a mortalității de 40% după TH [14]. Într-un alt studiu, obezitatea combinată cu DZT2 au fost asociate cu o creștere de patru ori a riscului de infecții postoperatorii precoce, evenimente CV și insuficiență renală acută, sugerând că patologia concomitent metabolică are un impact negativ cumulativ [11].

La pacienții cu obezitatea morbidă crește utilizarea resurselor din programele de transplant hepatic (timp mai îndelungat operativ, necesitatea de transfuzie și durata mai lungă de aflare în unitatea de terapie intensivă și de spitalizare) datorită prevalenței înalte a infecțiilor precoce, care au indus creșterea costurilor (134.000 dolari pentru pacienții ce suferă de obezitate față de 100.000 - pentru pacienții care nu suferă de obezitate) [19,29,30]. Datorită prevalenței ridicate a obezitității, pacienții cu SHNA în comparație cu alte etiologii au o creștere de 50% a duratei spitalizării [3].

Rezultatele pe termen lung ale TH la pacienții cu BFGNA au fost raportate în mai multe studii cu un singur centru sau în analiza registrelor naționale. În ciuda dificultăților operative crescute și a unei rate mai mari de complicații postoperatorii, supraviețuirea generală pe termen lung a pacientului și a grefei la 1, 3 și 5 ani pare a fi similară cu cea a pacienților transplantați cu alte indicații în cele mai multe studii [2,3,5,7,9,23,25,27,37,39,48,55] (*tab. 1*). În schimb, la pacienții transplantați pentru SHNA și hepatocarcinom celulei (HCC) supraviețuirea de 5 ani în comparație cu pacienții fără SHNA este mai mică [49]. Acest lucru se poate datora vârstei mai înaintate și stadiilor mai avansate ale HCC la pacienții cu BFGNA. Vârsta mai înaintată, IMC crescut și comorbiditățile metabolice asociate sunt principalii modificatori ai supraviețuirii la pacienții cu BFGNA. *Malik și colab.* raportează că TH la pacienți cu BFGNA, care prezintă $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$, DZT2, hipertensiunea arterială și vârsta > 60 ani, este asociat cu o mortalitate de 50% la un an după TH [27].

Principalele cauze ale decesului la pacienții cu

BFGNA după TH sunt sepsis și patologia CV [20]. Pe de o parte, datorită factorilor de risc metabolici și căilor patogene comune, pacienții cu BFGNA au o prevalență ridicată a patologiei CV [4] și un risc crescut de mortalitate cauzată de boli CV în comparație cu populația generală [44]. Pe de altă parte, probabilitatea de dezvoltare a patologiei coronariene și morții din cauza CV la 10 ani este mai mare la pacienții cu TH față de populația generală [24,31]. Patologia CV s-a adevărat principala cauză a mortalității, nelegate de grefa hepatică și reprezintă 11% din decesele la un an la recipienți de TH, indiferent de etiologia patologiei cronice hepatice [52]. Prevalența evenimentelor CV în centrul de transplant a Clinicii Mayo la 1, 5 și 8 ani după TH a fost de 10%, 21% și 30% respectiv, 40% dintre acestea fiind legate cu patologia arteriilor coronariene și infarct miocardic [18]. Deoarece factorii de risc metabolic sunt în continuare prezenți și după TH, este de așteptat că pacienții cu BFGNA să rămână cu risc crescut pentru patologia CV după TH. *Van Wagner LB. și colab.* au arătat că, în ciuda mortalității globale similare, pacienții cu BFGNA au mai multe șanse de a dezvolta complicații CV în decurs de un an după TH (26%), chiar și după controlul asupra factorilor tradiționali de risc CV (vârstă, sex, statutul de fumător, DZT2 și patologia CV pretransplant) [48]. Aceste rezultate subliniază necesitatea unei abordări individuale și a unei stratificări a riscului în funcție de etiologia bolii cronice de ficat și a comorbidităților asociate. Ghidurile clinice actuale recomandă efectuarea unor investigații CV suplimentare cu ecocardiografia de stes cu dobutamină și angiografie coronariană la pacienții cu vârsta de peste 50 de ani, cu istoric de fumător cronic, antecedente de istoric medical sau familial de boală cardiacă sau DZT2 [32].

La concluzie, pe baza analizei rezultatelor centrelor unice și bazelor de date din registre mari, prospective, morbiditatea pe termen scurt și mediu, mortalitatea posttransplant și rata de supraviețuire a grefei pare a fi comparabilă la pacienții cu BFGNA și celor supuși TH pentru alte indicații, dar la cei cu BFGNA mai frecvent mortalitatea este cauzată de evenimente CV și sepsis. Aceste date sugerează că este necesar de atras o atenție deosebită la selecția atentă a pacienților cu SHNA pentru TH și de aplicat un management agresiv posttransplant pentru complicații la CV și sepsis [49].

Recurența BFGNA și SHNA posttransplant.

În timp ce transplant de ficat tratează patologia hepatică, sindromul metabolic și comorbiditățile extrahepatice asociate vor persista în mod evident la pacientul transplantat. Prin urmare, pacienții transplantați pentru BFGNA prezintă riscul de a dezvolta recurența acestei patologii după TH, un risc care

Tabelul 1

Rezultatele de lungă durată după transplant hepatic pentru SHNA (adaptat Pais R și colab. (28) și Wang X. și colab. (43))

Autor, anul publicației	Țara, perioada	Populația, dimensiunea eșantionului	Scorul MEDL - media	Supraviețuirea paci- entului			Cauza principală de deces
				1 an	3 ani	5 ani	
Malik, 2009 (27)	SUA, centrul unic 1997-2008	SHNA = 98	17	79%	74%	72%	Infecție: 57% Evenimente CV: 21%
Yalamanchili, 2010 (55)	SUA, centrul unic 1986-2004	SHNA = 18 CC = 239	-	85%	-	71%	Evenimente CV: 21% Malignizare. 18% Infecție: 15%
Bhagat, 2009 (7)	SUA, centrul unic 1997-2007	SHNA = 71	-	82%	79%	75%	Infecție. 53% Evenimente CV: 26%
Barritt, 2011 (5)	SUA, centrul unic 2004-2007	SHNA = 21	23	76%	76%	-	Infecție. 20% Evenimente CV: 20%
Houlihan, 2011 (23)	Izrael, centrul unic 2000-2008	SHNA = 48	15	88%	-	82%	Evenimente CV Sepsis
Park, 2011 (37)	SUA, centrul unic 1998-2008	SHNA = 9	13	78%	-	-	Nu sunt date
Charlton, 2011 (9)	SUA, registul SRTR 2001-2009	SHNA = 1840	-	84%	78%	-	Nu sunt date
Agopian, 2012 (3)	SUA, centrul unic 2002-2011	SHNA = 144	33	84%	75%	70%	Nu sunt date
Reddy, 2012 (39)	SUA, centrul unic 2000-2010	SHNA-HCC = 20	9	-	83%	-	Insuficiența hepatică
Van Wagner, 2012 (48)	SUA, centrul unic 1993-2010	SHNA = 115	24	81%	73%	60%	Infecție: 11% Evenimente CV: 9%
Kennedy, 2012 (25)	SUA, centrul unic 1999-2009	SHNA = 129	23	90%	88%	85%	Infecție: 38% Evenimente CV: 19%
Hener, 2012 (21)	Germania, centrul unic	SHNA = 40	27	42%	-	-	Nu sunt date
Afzali, 2012 (2)	SUA, baza de date UNOS 1997-2010	SHNA = 1810 ; CC = 3843	21	87%	81%	75%*-	Evenimente CV: 19%
Quillin, 2014 (38)	SUA, Baza de date OSOTC	SHNA = 410	22	-	87%	83%	Nu sunt date

* supraviețuirea combinată SHNA și CC, CC – ciroza criptogenă; CV – cardiovascular; OSOTC – Ohio Solid Organ Transplantation Consortium; SHNA – steatohepatita nonalcoolică; UNOS – United Network for organ sharing; SRTR – Scientific Registry for Transplant Recipients

persistă atât timp cât factorii de risc metabolici sunt încă prezenți.

Recurența SHNA cu prezența fibrozei progresive în etapa posttransplant este neobișnuită. În contrast, steatoza simplă (gradul 2) apare în primul an postoperator foarte frecvent (două treimi din recipienți) [28]. Prevalența steatohepatitei este de asemenea ridicată, apărând în aproximativ la jumătate din recipienți transplantați pentru BFGNA în al doilea an postoperator. SHNA cu stadiul de fibroză 2 și mai mare apare la numai 5% dintre recipienți în primii 5 ani postoperator

[28], dar ciroză apare la doar 2% - 3% din recipienți pe termen mediu [15]. Pacienții cu hipopituitarism prezintă frecvent recurența rapidă a SHNA cu fibroza avansată și pierderea grefei, asociând sindromul hepatopulmonar [42].

Identificarea factorilor asociați cu apariția BFGNA după TH are o importanță vitală. În primul rând, majoritatea studiilor au concluzionat că riscul de a dezvolta BFGNA după TH este dependent de timp și este strâns legată de prezența SM sau a componentelor sale individuale. Într-un studiu, rata

de recurență a fost semnificativ mai mare (34%) la pacienții cu SMPT [16]. În al doilea rând, deși lipsesc dovezi directe, datele indirecte sugerează că istoria naturală a BFGNA este accelerată după TH. O mică parte a pacienților au prezentat progresia fibrozei până la dezvoltarea cirozei în 1-2 ani după TH, ce a depășit rata de progresie a fibrozei din BFGNA nelegată de transplant de ficat [43].

Sindrom metabolic post-transplant. Creșterea în greutate este comună după TH și 30% -70% dintre pacienți devin supraponderali sau obezi. Cea mai rapidă creștere a greutateii se produce în primul an după TH, în ciuda scăderii rapide a corticosteroizilor. O creștere medie a greutateii de 5 kg în primul an și de 10 kg până la 3 ani după LH, a fost observată în special la pacienții cu vârsta peste 50 de ani și cu prezența obezității până la TH [40]. Obezitate sarcopenică (masa mare de grăsime și masa musculară scăzută) după TH, cauzată de consumul excesiv de alimente calorice, scăderea activității fizice și vârsta avansată [10], induce rezistența la insulină și favorizează comorbidități cardiometabolice [22].

În plus, inversarea stării catabolice a cirozei și efectele sistemice ale regimurilor imunosupresive ar putea stimula apariția sau agravarea anomaliilor metabolice (tab. 2).

Din cauza dereglărilor metabolismului glucidic din ciroză, toleranța scăzută la glucoză sau DZT2 sunt frecvente înainte de TH. Deși sinteza glicogenului se ameliorează după TH, doar o mică parte dintre pacienți vor îmbunătăți sensibilitatea la insulină. Prevalența diabetului zaharat apărut post-transplant variază între 10% și 30% și este asociată cu utilizarea de corticosteroizi și tacrolimus [8,20]. Dislipidemia apare la 40% - 70% dintre pacienți, în special la recipienți care administrează inhibitorii mTOR (mammalian target of rapamycin). Hipertensiunea apare la 65% dintre pacienți și este în mare parte legată de utilizarea inhibitorilor de calcineurină [35]. SM apare la 40% -50% dintre pacienți după TH, atât la pacienții cu BFGNA dezvoltată anterior transplantului, cât și la pacienții supuși TH pentru alte etiologii ale afec-

țiunilor hepatice cronice [50]. Riscul de a dezvolta SM crește cu 10% pentru fiecare creștere punctuală a IMC și este strâns legată de regimul de imunosupresie folosit. Regimurile imunosupresoare utilizate frecvent (inhibitori de calcineurină și mTOR) au fost asociate cu o exacerbare a SM preexistent, precum și a dezvoltării SM de novo [53].

Steatoza hepatică nonalcoolică dezvoltată de novo după transplant hepatic. Dezvoltarea steatozei hepatice nonalcoolice *de novo* a fost raportată după transplantul de ficat la recipienți care nu aveau steatoză hepatică nonalcoolică înainte de transplant de ficat. Incidența steatozei hepatice nonalcoolice *de novo* după transplant de ficat a variat de la 18% până la 33% [41,45,46], steatohepatita nonalcoolică s-a dezvoltat în 9% de cazuri [41] și fibroză avansată - 2% -4% [6,12,54]. Cu toate acestea, majoritatea acestor studii au limitări importante: design retrospectiv a studiului, perioadă variabilă și scurtă de urmărire, număr mic de pacienți și o heterogenitate importantă în selecția pacienților și absența diagnosticului histologic al BFGNA. Dumortier J și colab. raportează că la recipienți urmăriți cu un protocol de biopsie (1, 5 și 10 ani post-transplant), incidența steatozei hepatice nonalcoolice *de novo* (definită ca steatoză > 5%, după mai mult de 6 luni după TH) a fost de 31%, steatohepatitei de numai - 3,8%, fibrozei perisinusoidale - de 29% și fibrozei avansate/cirozei - de 2,25% [15]. Incidența crescută a fibrozei perisinusoidale fără steatohepatită la persoanele transplantate poate fi explicate prin faptul că în cazul imunosupresiei nu este prezent un răspuns inflamator activ. În plus, 51% dintre recipienți cu steatoza hepatică nonalcoolică *de novo* au prezentat nivelul normal a enzimelor hepatice ce arată importanța biopsiei hepatice și a examenului imagistic în diagnosticarea cu precizie steatozei hepatice nonalcoolice.

Factorii asociați cu dezvoltarea steatozei hepatice nonalcoolice *de novo* includ: obezitatea apărută posttransplant, diabetul posttransplant, hiperlipidemia și hipertensiunea arterială [15]. Dumortier și colab. au demonstrat o relație dependentă între numărul

Tabelul 2

Efectul medicamentelor imunosupresoare asupra componentelor sindromului metabolic (SM) la etapa posttransplant (adaptat Pais R. și colab. (36))

Medicamentele Componentele SM	Hipertensiunea arterială	Obezitatea abdominală	Dislipidemia	Debutul DZT2
Corticosteroizii	+	+	+	+++
Inhibitorii calcineurinei: Tacrolimus	++	-	+	++
Ciclosporina	++	-	+	+
Inhibitorii mTOR: Serolimus, everolimus	+	-	+++	-

de componente SM și riscul de a dezvolta BFGNA *de novo*: dacă au fost prezenți unul, doi, trei, patru, cinci sau șase factori metabolici de risc, proporția pacienților cu BFGNA *de novo* a crescut treptat de la 12% la 22%, 29%, 65%, 81% și 100% respectiv [15]. Mai mult de cât atât, administrarea tacrolimusului de asemenea a fost asociată cu apariția steatozei hepatice nonalcoolice recurente și acest medicament crește riscul apariției diabetului zaharat [34].

Obezitatea și prezența steatozei la grefa donată par să fie, de asemenea, asociate cu un risc mai mare de apariție a BFGNA și sugerează un rol de predispoziție genetică [26,41]. Această ipoteză a fost confirmată de un studiu recent care demonstrează că genotipul PNPLA3 al recipientului, dar nu al donatorului; a fost asociat cu un risc crescut de steatoză, susținând rolul activității PNPLA3 extrahepatice (adipocite) în acumularea de grăsimi hepatice [17]. Aceste rezultate sunt întărite prin studiul lui *Watt et colab.*, care a demonstrat că genotipul recipientului, dar nu genotipul donatorului PNPLA3 este asociat cu riscul obezității și diabetului de tip 2 după TH [51].

Diagnosticul pretransplant de ciroză alcoolică a fost asociat cu un risc crescut de dezvoltare a steatozei hepatice nonalcoolice *de novo*, care poate reflecta o predispoziție de bază către steatoza hepatică nonalcoolică, ce nu a putut fi diagnosticată înainte de transplant datorită steatohepatitei alcoolice concomitente. *Day CP* sugerează că polimorfismul genetic al PNPLA3 a donatorilor, care reglează eliberarea citokinelor, inflamația și transferul microsomal al trigliceridelor, poate fi important în riscul dezvoltării steatozei hepatice nonalcoolice [13]. Factorii de protecție împotriva steatozei hepatice nonalcoolice *de novo* pot include utilizarea inhibitorilor enzimei de conversie [33], deși această abordare nu a fost testat prin studii.

BFGNA *de novo* și recurența steatozei hepatice par a fi două entități distincte cu un curs natural diferit. Un studiu francez sugerează că recurența BFGNA este o patologie mai severă, cu un debut mai precoce decât BFGNA *de novo*. În acest studiu, steatoza a dispărut la 22% dintre pacienții cu BFGNA *de novo* și nici la unul dintre pacienții cu BFGNA recurentă, în timp ce briging fibroza a apărut la 71% dintre pacienții cu BFGNA recidivantă la 5 ani după TH, față de 12,5% dintre pacienții cu BFGNA *de novo* [47]. Rata de progresie a fibrozei pare a fi mai mare la pacienții cu BFGNA recurentă față de cea *de novo*, posibil în legătură cu o expunere mai lungă la factorii de risc metabolic și o rezistență mai mare la insulină. Cu toate acestea, studiile prospective cu un termen de urmărire mai lung sunt necesare pentru a determina impactul BFGNA recurent și *de novo* asupra rezultatelor pe termen lung ale pacienților supuși TH.

Rezistență la insulină în perioada post-transplant. La momentul transplantului mulți pacienți sunt supraponderali sau obezi, unii chiar cresc în pondere în perioada post-transplant. Diabetul zaharat post-transplant este o patologie comună, cauzată de creșterea rezistenței la insulină și de deficit al secreției insulinei. Utilizarea agenților imunosupresori în perioada posttransplant favorizează dezvoltarea rezistenței la insulină, jucând un rol în reparația/dezvoltarea steatozei hepatice nonalcoolice. De exemplu, steroizii cresc rezistența la insulină, și inhibitorii calcineurinei - ciclosporină și tacrolimusul, inhibă sinteza și secreția de insulină de către celulele beta pancreatice, semănând cu insulinorezistență. Ambele grupe de preparate, steroizii și inhibitorii de calcineurină promovează hipertensiune arterială și hypercolesterolemia. Mai mult de cât atât, utilizarea dozelor mari de steroizi în perioada precoce posttransplant duce la creșterea în greutate și agravează intoleranța la glucoză.

În prezent, nu este disponibil tratamentul medical eficient pentru pacienții cu steatoza hepatică nonalcoolică. Un rol esențial în managementul acestor pacienți joacă gestionarea factorilor de risc asociați. Toate eforturile ar trebui să se fie direcționate pentru menținerea controlului adecvat al greutății, ca precum și pentru tratarea dereglărilor de metabolism ale lipidelor și glucozei. Intervenții privind modificarea stilului de viață, cu recomandări de creștere a activității fizice și recomandări nutriționale din perioada posttransplant ar trebui să constituie o componentă esențială a managementului pacientului. Creșterea activității fizice în sine îmbunătățește sensibilitatea la insulină al maselor musculare. Cu toate acestea, nu sunt trialuri clinice, privind tratamentul medicamentos al steatozei hepatice nonalcoolice posttransplant. Datele preliminare sugerează că tiazolidindione, pioglitazonă și rosiglitazonă, sunt eficiente și în condiții de siguranță în gestionarea diabetului posttransplant. În același timp, raportul risc-beneficiu al tiazolidindionei în tratamentul steatozei hepatice nonalcoolice posttransplant trebuie să fie evaluate în studii clinice controlate.

În concluzie. Persistența și dezvoltarea *de novo* de factori de risc pentru steatoza hepatică nonalcoolică incluzând obezitatea, intoleranța la glucoză / diabet zaharat, dislipidemie după transplant și utilizarea medicației imunosupresorii, sugerează că rezistența la insulină poate juca un rol central în recurența/dezvoltarea bolii la etapa posttransplant. Studii suplimentare sunt necesare pentru a determina influența pe termen lung ale BFGNA posttransplant.

Bibliografie

1. Adam R, Karam V, Delvart V, et al. Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). *J Hepatol.* 2012; 57:675–688. [PubMed: 22609307].
2. Afzali A, Berry K, Ioannou GN. Excellent posttransplant survival for patients with nonalcoholic steatohepatitis in the United States. *Liver Transpl.* 2012; 18:29–37. [PubMed: 21932374].
3. Agopian VG, Kaldas FM, Hong JC, et al. Liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis: the new epidemic. *Ann Surg.* 2012; 256:624–633. [PubMed: 22964732].
4. Anstee QM, Targher G, Day CP. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013; 10:330–344. [PubMed: 23507799].
5. Barritt AS, Dellon ES, Kozlowski T, et al. The influence of nonalcoholic fatty liver disease and its associated comorbidities on liver transplant outcomes. *J Clin Gastroenterol.* 2011; 45:372–378. [PubMed: 20733515].
6. Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, et al. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study. *Hepatology.* 2005; 42:44–52. [PubMed: 15895401].
7. Bhagat V, Mindikoglu AL, Nudo CG, et al. Outcomes of liver transplantation in patients with cirrhosis due to nonalcoholic steatohepatitis versus patients with cirrhosis due to alcoholic liver disease. *Liver Transpl.* 2009; 15:1814–1820. [PubMed: 19938128].
8. Bianchi G, Marchesini G, Marzocchi R, et al. Metabolic syndrome in liver transplantation: relation to etiology and immunosuppression. *Liver Transpl.* 2008; 14:1648–1654. [PubMed: 18975273].
9. Charlton MR, Burns JM, Pedersen RA, et al. Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States. *Gastroenterology.* 2011; 141:1249–1253. [PubMed: 21726509].
10. Choudhary NS, Saigal S, Saraf N, et al. Sarcopenic obesity with metabolic syndrome: a newly recognized entity following living donor liver transplantation. *Clin Transplant.* 2015; 29:211–215. [PubMed: 25594826].
11. Dare AJ, Plank LD, Phillips AR, et al. Additive effect of pretransplant obesity, diabetes, and cardiovascular risk factors on outcomes after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2014; 20:281–290. [PubMed: 24395145].
12. Das K, Das K, Mukherjee PS, et al. Nonobese population in a developing country has a high prevalence of nonalcoholic fatty liver and significant liver disease. *Hepatology.* 2010; 51:1593–1602. [PubMed: 20222092].
13. Day CP. Genes or environment to determine alcoholic liver disease and non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2006; 26: 1021-1028 [PMID: 17032401 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2006.01323.x].
14. Dick AA, Spitzer AL, Seifert CF, et al. Liver transplantation at the extremes of the body mass index. *Liver Transpl.* 2009; 15:968–977. [PubMed: 19642131].
15. Dumortier J, Giostra E, Belbouab S, Morard I, Guillaud O, Spahr L, Boillot O, Rubbia-Brandt L, Scoazec JY, Hadengue A. Nonalcoholic fatty liver disease in liver transplant recipients: another story of “seed and soil”. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 613-620 [PMID: 20040915 DOI: 10.1038/ajg.2009.717].
16. El Atrache MM, Abouljoud MS, Divine G, et al. Recurrence of non-alcoholic steatohepatitis and cryptogenic cirrhosis following orthotopic liver transplantation in the context of the metabolic syndrome. *Clin Transplant.* 2012; 26:E505–E512. [PubMed: 23061759].
17. Finkenstedt A, Auer C, Glodny B, et al. Patatin-like phospholipase domain-containing protein 3 rs738409-G in recipients of liver transplants is a risk factor for graft steatosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013; 11:1667–1672. [PubMed: 23872669].
18. Fussner LA, Heimbach JK, Fan C, et al. Cardiovascular disease after liver transplantation. When, what and who is at risk. *Liver Transpl.* 2015; 21:889–896. [PubMed: 25880971].
19. Hakeem AR, Cockbain AJ, Raza SS, et al. Increased morbidity in overweight and obese liver transplant recipients: a single-center experience of 1325 patients from the United Kingdom. *Liver Transpl.* 2013; 19:551–562. [PubMed: 23408499].
20. Heisel O, Heisel R, Balshaw R, et al. New onset diabetes mellitus in patients receiving calcineurin inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant.* 2004; 4:583–595. [PubMed: 15023151].
21. Heuer M, Kaiser GM, Kahraman A, et al. Liver transplantation in nonalcoholic steatohepatitis is associated with mortality and post-transplant complications: a single-center experience. *Digestion* 2012;86:107–13.
22. Hong HC, Hwang SY, Choi HY, et al. Relationship between sarcopenia and nonalcoholic fatty liver disease: the Korean Sarcopenic Obesity Study. *Hepatology.* 2014; 59:1772–1778. [PubMed: 23996808].
23. Houlihan DD, Armstrong MJ, Davidov Y, et al. Renal function in patients undergoing transplantation for nonalcoholic steatohepatitis cirrhosis: time to reconsider immunosuppression regimens? *Liver Transpl.* 2011; 17:1292–1298. [PubMed: 21761549].
24. Johnston SD, Morris JK, Cramb R, et al. Cardiovascular morbidity and mortality after orthotopic liver transplantation. *Transplantation.* 2002; 73:901–906. [PubMed: 11923689].
25. Kennedy C, Redden D, Gray S, et al. Equivalent survival following liver transplantation in patients with non-alcoholic steatohepatitis compared with patients with other liver diseases. *HPB (Oxford).* 2012; 14:625–634. [PubMed: 22882200].
26. Kim H, Lee K, Lee KW, et al. Histologically proven non-alcoholic fatty liver disease and clinically related factors in recipients after liver transplantation. *Clin Transplant.* 2014; 28:521–529. [PubMed: 24579874].
27. Malik SM, Devera ME, Fontes P, et al. Recurrent disease following liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis cirrhosis. *Liver Transpl.* 2009; 15:1843–1851. [PubMed: 19938117].
28. Maor-Kendler Y, Batts KP, Burgart LJ, et al. Comparative allograft histology after liver transplantation for cryptogenic cirrhosis, alcohol, hepatitis C, and cholestatic liver diseases. *Transplantation* 2000;70:292–7.
29. Nair S, Cohen DB, Cohen MP, et al. Postoperative

morbidity, mortality, costs, and long-term survival in severely obese patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Am J Gastroenterol*. 2001; 96:842–845. [PubMed: 11280562].

30. Nair S, Verma S, Thuluvath PJ. Obesity and its effect on survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation in the United States. *Hepatology*. 2002; 35:105–109. [PubMed: 11786965].

31. Neal DA, Tom BD, Luan J, et al. Is there disparity between risk and incidence of cardiovascular disease after liver transplant? *Transplantation*. 2004; 77:93–99. [PubMed: 14724441].

32. Newsome PN, Allison ME, Andrews PA, et al. Guidelines for liver transplantation for patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Gut*. 2012; 61:484–500. [PubMed: 22234978].

33. Nobili V, Manco M, Devito R, Di Ciommo V, Comparcola D, Sartorelli MR, Piemonte F, Marcellini M, Angulo P. Lifestyle intervention and antioxidant therapy in children with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, controlled trial. *Hepatology* 2008; 48: 119–128 [PMID: 18537181 DOI: 10.1002/hep.22336].

34. O'Grady JG, Burroughs A, Hardy P, Elbourne D, Truesdale A. Tacrolimus versus microemulsified ciclosporin in liver transplantation: the TMC randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1119–1125 [PMID: 12387959].

35. Pagadala M, Dasarathy S, Eghtesad B, et al. Posttransplant metabolic syndrome: an epidemic waiting to happen. *Liver Transpl*. 2009; 15:1662–1670. [PubMed: 19938136].

36. Pais R, Barritt AS, Calmus Y, et al. NAFLD and liver transplantation: Current burden and expected challenges. *Journal of Hepatology*. 2016;65(6):1245–1257. doi:10.1016/j.jhep.2016.07.033.

37. Park CW, Tsai NT, Wong LL. Implications of worse renal dysfunction and medical comorbidities in patients with NASH undergoing liver transplant evaluation: impact on MELD and more. *Clin Transplant*. 2011; 25:E606–E611. [PubMed: 21958082].

38. Quillin RC, Wilson GC, Sutton JM, et al. Increasing prevalence of nonalcoholic steatohepatitis as an indication for liver transplantation. *Surgery* 2014;156: 1049–56.

39. Reddy SK, Steel JL, Chen HW, et al. Outcomes of curative treatment for hepatocellular cancer in nonalcoholic steatohepatitis versus hepatitis C and alcoholic liver disease. *Hepatology*. 2012; 55:1809–1819. [PubMed: 22183968].

40. Richards J, Gunson B, Johnson J, et al. Weight gain and obesity after liver transplantation. *Transpl Int*. 2005; 18:461–466. [PubMed: 15773968].

41. Seo S, Maganti K, Khehra M, Ramsamooj R, Tsodikov A, Bowlus C, McVicar J, Zern M, Torok N. De novo nonalcoholic fatty liver disease after liver transplantation. *Liver Transpl* 2007; 13: 844–847 [PMID: 17029282 DOI: 10.1002/lt.20932].

42. Singal AW, Watt KD, Heimbach JH, et al. Recurrence of metabolic syndrome and non-alcoholic steatohepatitis after liver transplantation – a comparative analysis. *Hepatology* 2012;53(Suppl):636.

43. Singh S, Allen AM, Wang Z, et al. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015; 13:643.e9–654.e9. [PubMed: 24768810].

44. Soderberg C, Stal P, Askling J, et al. Decreased survival of subjects with elevated liver function tests during a 28-year follow-up. *Hepatology*. 2010; 51:595–602. [PubMed: 20014114].

45. Sprinzl MF, Weinmann A, Lohse N, Tönissen H, Koch S, Schattenberg J, Hoppe-Lotichius M, Zimmermann T, Galle PR, Hansen T, Otto G, Schuchmann M. Metabolic syndrome and its association with fatty liver disease after orthotopic liver transplantation. *Transpl Int* 2013; 26: 67–74 [PMID: 23126674 DOI: 10.1111/j.1432-2277.2012.01576.x].

46. Testino G, Sumberaz A, Leone S, Borro P. Recurrent hepatitis C and non-alcoholic fatty liver disease in transplanted patients: a review. *Minerva Med* 2013; 104: 225–232 [PMID: 23514999].

47. Vallin M, Guillaud O, Boillot O, et al. Recurrent or de novo nonalcoholic fatty liver disease after liver transplantation: natural history based on liver biopsy analysis. *Liver Transpl*. 2014; 20:1064–1071. [PubMed: 24961607].

48. Van Wagner LB, Bhave M, Te HS, et al. Patients transplanted for nonalcoholic steatohepatitis are at increased risk for postoperative cardiovascular events. *Hepatology*. 2012; 56:1741–1750. [PubMed: 22611040].

49. Wang X, Li J, Riaz DR, Shi G, Liu C, Dai Y. Outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:394–402.e1.

50. Watt KD, Charlton MR. Metabolic syndrome and liver transplantation: a review and guide to management. *J Hepatol*. 2010; 53:199–206. [PubMed: 20451282].

51. Watt KD, Dierkhising R, Fan C, et al. Investigation of PNPLA3 and IL28B genotypes on diabetes and obesity after liver transplantation: insight into mechanisms of disease. *Am J Transplant*. 2013; 13:2450–2457. [PubMed: 23859071].

52. Watt KD, Pedersen RA, Kremers WK, et al. Evolution of causes and risk factors for mortality post-liver transplant: results of the NIDDK long-term follow-up study. *Am J Transplant*. 2010; 10:1420–1427. [PubMed: 20486907].

53. Watt KD. Metabolic syndrome: is immunosuppression to blame? *Liver Transpl*. 2011; 17:S38–S42. [PubMed: 21761552].

54. Williams CD, Stengel J, Asike MI, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. *Gastroenterology*. 2011; 140:124–131. [PubMed: 20858492].

55. Yalamanchili K, Saadeh S, Klintmalm GB, et al. Nonalcoholic fatty liver disease after liver transplantation for cryptogenic cirrhosis or nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Transpl*. 2010; 16:431–439. [PubMed: 20373454].

RINOSINUZITELE FUNGICE NON-INVAZIVE. COLONIZARE LOCALĂ CU FUNGI SAPROFIȚI ȘI FUNGUS BALL

Lucia Cojocari¹ – doctorand,
Alexandru Sandul^{1,2} – prof. univ., dr. hab. șt. med., șef clinica ORL SCR,
¹Catedra Otorinolaringologie, IP USMF „Nicolae Testemițanu”,
²Clinica Otorinolaringologie, Spitalul Clinic Republican

Rezumat

Fungus ball al sinusurilor paranazale are o prezentare clinico-patologică distinctivă. Clasic, acesta implică un singur sinus paranasal în peste 90% dintre cazuri, cel mai frecvent sinusul maxilar, și distrugerea osoasă asociată poate fi prezentă. Constatările caracteristice imagistice (calcificatele și/sau eroziunea peretelui interior al sinusului la scanarea prin TC) și histopatologice (agregarea luminală a hifelor fungice) confirmă diagnosticul. „Standardul de aur” este chirurgia funcțional endoscopică rinosinuzală, cu o rată de succes de 97%.

Cuvinte-cheie: rinosinuzitele fungice, diagnostic, chirurgia endoscopică rinosinuzală

Summary. Non-invasive fungal rhinosinusitis. Local colonization with saprophytic fungi and fungus ball

Fungus ball of paranasal sinuses has a distinctive clinical-pathological presentation. Classically, it involves a single paranasal sinus in over 90% of cases, most commonly the maxillary sinus, and associated bone destruction may be present. The characteristic imagistic (calcifications and / or erosion of the internal sinus wall during CT scan) and histopathological findings (luminal aggregation of fungal hyphae) confirm the diagnosis. The „gold standard” is functional endoscopic sinus surgery (FESS) with a 97% success rate.

Key words: fungal rhinosinusitis, diagnosis, rhinosinusal endoscopic surgery

Резюме. Грибковые неинвазивные риносинуситы. Сапрофитная колонизация и грибковое тело

Грибковое тело околоносовых пазух имеет отличительную клинико-патологическую презентацию. Классически, поражает единичные околоносовые пазухи в более чем 90% случаев, наиболее распространенный является верхнечелюстная пазуха и может присутствовать разрушения костной ткани. Характерные КТ (кальцификаты и/или эрозия внутренней стенки пазухи) и гистопатологические результаты (агрегация грибных гифов), чтобы подтвердить диагноз. «Золотой стандарт» является функциональная эндоскопическая хирургия носа и ОНП, с вероятностью успеха в 97%.

Ключевые слова: грибковый риносинусит, диагностика, риносинусальная эндоскопическая хирургия

Introducere

Incidența rinosinuzitelor fungice (RSF) în populația imunocompetentă a crescut în ultimele decenii. Recentă creștere a incidenței RSF se datorează îmbunătățirii cercetărilor de diagnostic, în special, noilor tehnici radiografice (tomografiei computerizate – TC, imagisticii prin rezonanță magnetică - IRM) și creșterii condițiilor care favorizează infecțiile fungice (diabetul zaharat, tratamente farmacologice pe termen lung cu antibiotice, corticosteroizi și imunosupresoare, radioterapia, chimioterapia, afecțiunile cu imunodeficiențe). Cu toate acestea, mulți autori sugerează că infecțiile micotice din cavitățile paranazale sunt depistate mai frecvent la pacienții sănătoși. Acest lucru confirmă existența și persistența unor factori locali, care favorizează dezvoltarea RSF [1].

RSF sunt divizate în două categorii în baza constatărilor histopatologice – non-invazivă și invazivă. RSF non-invazive sunt subdivizate în infecții fungice saprofite, fungus ball, RSF alergică și RS mucin eozinofilică [2].

Colonizarea locală cu fungi saprofiți se referă la colonizarea asimptomatică a crustelor mucoasei în cavitatea nazală cu fungi, frecvent la pacienții care au suportat anterior o intervenție chirurgicală sinuzală.

Posibilitatea de creștere în continuare poate duce la formarea de fungus ball. Totuși, majoritatea pacienților cu colonizare locală cu fungi au o evoluție benignă și tratament nu este necesar [2].

Fungus ball, denumit și cu termenii vechi și nespecifici de „aspergiloză”, „aspergilom” și „mice-tom”, este o manifestare relativ mai puțin frecventă a RSF, localizată, non-invazivă, deloc sau puțin agresivă și extramucozală [3,4,5,6].

Epidemiologie. Fungus ball apare la persoanele imunocompetente normale, de obicei, la vârsta de 60-70 de ani, deși în unele studii retrospective vârsta a variat în limitele 14-87 de ani. Există o predilecție considerabilă și constantă de sex feminin de aproximativ 57-64%, cu un raport de 1,5-1,9:1 [7,8].

De obicei, afecțiunea este unilaterală cu afectarea doar a unui singur sinus (până la 90-96,5% din cazuri). Cea mai frecventă localizare este sinusul maxilar (78-88%), urmată de cel sfenoidal (5-15%). Implicarea sinusurilor etmoidale (1-15%) este frecvent adiacentă sinusului maxilar, iar implicarea sinusurilor frontale este mult mai rară, însă motivul pentru acest lucru rămâne neexplicat [3, 4, 5, 6]. Localizarea multi-sinuzală a fost constatată doar în 6-41% din cazuri, sinusurile fiind în mare parte învecinate, iar implica-

rea bilaterală (3,4-10,3%) sau triplă (5,8-17,2%) a sinusurilor a fost rară [5].

Conform datelor studiilor recente, fungus ball reprezintă 3,7% din toate cazurile de RSC inflamatorii care necesită o intervenție chirurgicală [7].

Etiologie. Agentul patogen cel mai frecvent implicat (în țările europene) este *Aspergillus* (în 90-96% din cazuri), în principal *Aspergillus fumigatus*, mai rar *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger* și *Aspergillus nidulans*. Pe locul doi se află speciile *Mucorales*. Mult mai rar sunt depistate alte specii de fungi: *Cephalosporium*, *Candida albicans*, *Scedosporium apiospermum*, *Cladosporium* [3,6,7].

Fiziopatologia fungus ball sinuzal rămâne necunoscută. Afecțiunea se dezvoltă în 2 condiții: pătrunderea hifelor și sporilor fungici într-un sinus paranasal și crearea mediului care contribuie la creșterea fungilor [7,9,10].

Au fost sugerate 3 posibile teorii de dezvoltare a fungus ball: aerogenă, odontogenă și mixtă. Conform teoriei aerogene, cantități mari de spori de fungi din aer pătrund în sinusuri prin ostiurile naturale, se înmulțesc și devin patogeni când sinusul devine un mediu anaerob. O cauză posibilă poate fi obturarea ostiomeatală, accentuată de factori anatomici, devierea septului, hipertrofia cornetelor, care contribuie la stază în interiorul sinusurilor cu dezvoltarea unui mediu hipoxic și anaerob cu diminuarea pH-ului - o condiție favorabilă și ideală pentru proliferarea fungilor și creșterea posibilității apariției reacțiilor alergice. Implicarea sinusului maxilar drept și a sinusului etmoid stâng anterior poate fi cauzată, cel puțin parțial, de extensia inferioară a *bullae ethmoidalis* bilateral și *concha bullosa* stângă [7,9,10]. Totodată, rezultatele unor studii nu confirmă asocierea fungus ball al sinusului maxilar cu obstrucția complexului ostiomeatal [11] sau cu unele variante anatomiche nazale (deviația septului nazal și *concha bullosa*) [12].

Calea odontogenă este o cale iatrogenă, în care colonizarea fungică a sinusului maxilar se produce printr-o comunicare oroantrală iatrogenă secundară la extracția dentară, prin leziuni parodontale, perforație de canal sau, cel mai frecvent, după tratament endodontic cu supraumplerea canalului dentar [7,9,10]. Metalele din materialul endodontic, îndeosebi oxidul de zinc, titanul, plumbul, sărurile de calciu, bariul și sulfurile, introduse accidental în sinusul maxilar în timpul tratamentului endodontic al dinților maxilari, are un rol esențial în creșterea fungilor, umplerea treptată a sinusurilor și în patogeneza RSF. Însă, teoria odontogenă nu explică apariția fungus ball în sinusurile etmoidale, sfenoidale, frontale sau în sinusurile maxilare ale pacienților care nu au nici un istoric de îngrijire dentară [7,10].

Teoria mixtă combină caracteristicile primelor

două, se bazează pe natura omniprezentă a sporilor fungici, care pot fi inhalați în orice moment și sunt prezenți ca saprofiți în sinusuri, dar în anumite condiții favorabile (tulburări de ventilație, corp străin) colonia fungică crește și cauzează sinuzită [10].

Tabloul clinic la pacienții cu fungus ball este nespecific, frecvent identic cu RSC bacteriană rezistentă la tratamentul cu antibiotice. Ceea ce trebuie să atragă atenția clinicianului este unilateralitatea simptomatologiei: o senzație de presiune cronică sau de dureri faciale care implică unul dintre sinusurile paranasale, acestea fiind completate de posibile simptome asociate (rinoree mucopurulentă sau purulentă antero-posterioară, cruste la nivelul foselor nazale, cacosmie sau disosmie). Ocazional pacienții pot prezenta simptome neobișnuite - epistaxis, tulburări vizuale, convulsii, febră, tuse și proptosis. În cazul unei localizări sfenoidale a fungus ball, sunt frecvente cefaleea și algiile faciale. Simptomele sunt, de obicei, de lungă durată, pot fi prezente luni sau chiar ani, iar fungus ball poate fi depistat ocazional. Circa 18% din pacienți pot fi asimptomatici, iar 10% prezintă PN [3,4,6,7,13,14].

Examenul endoscopic nazal este nespecific în majoritatea cazurilor. Sinusoscopia (în cazul localizării maxilare) poate evidenția aspectul caracteristic de „minge de funghi” și ne permite să prelevăm material pentru analiza fungologică și histopatologică [3].

Așadar, tabloul clinic la pacienții cu fungus ball este nespecific și frecvent identic cu RSC bacteriană, evoluția afecțiunii este lentă și benignă, însă o reducere ocazională a imunității poate fi cauza transformării acesteia în formă invazivă.

Ca urmare a simptomatologiei nespecifice, frecvent depistarea imagistică a acestei forme localizate de RSF este întâmplătoare [3]. TC rinossinuzală reprezintă cea mai fiabilă metodă imagistică de diagnostic în cazul RSF. O opacitate sinuzală heterogenă, hiperdensă cu microcalcificate sau de aspect metalic pe scanogramele TC este foarte sugestivă pentru diagnostic. Mucoasa inflamată poate fi hipodensă periferic. În cazul examenului prin TC, evocatoare pentru etiologia fungică (dar fără a fi patognomonice) sunt câteva semne sau, mai degrabă, asocierea acestora:

- prezența unei imagini de „tonalitate metalică” la nivel intrasinusal, cu aspect de corp străin;
- existența calcificatelor multiple sau a microcalcificatelor de partea opacității sinuzale,
- conținut heterogen, unilateral sau, mai rar, la nivelul mai multor sinusuri;
- lipsa zonelor de osteoliză, eventual doar o eroziune osoasă, probabil, cauzată de compresia mecanică îndelungată, exercitată de fungus ball la nivelul pereților osoși (*fig.*) [3,4,6,7,13].

Conform rezultatelor unui studiu retrospectiv re-

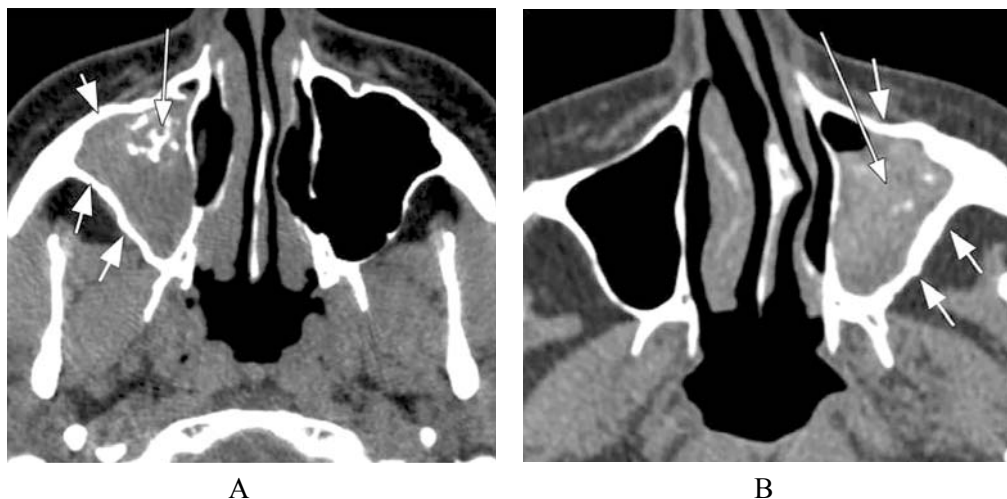


Fig. (A) Fungus ball la o femeie în vârstă de 49 de ani cu presiune sinuzală cronică și halitoză. TC fără contrast arată material izoatenuat sau hiperatenuat, care umple sinusul maxilar drept, cu zone de calcificare centrale care cresc atenuarea (săgeata lungă). Se observă îngroșarea circumferențială a pereților osoși ai sinusului (săgeți scurte) - constatare în conformitate cu un proces inflamator cronic. (B) Fungus ball la o femeie în vârstă de 60 de ani cu dereglări tisulare conjunctive mixte, istoric de crioglobulinemie și sindrom Gjorgen. TC axială fără contrast prezintă hiperatenuare tipică cu focare de calcificare în sinusul maxilar stâng (săgeata lungă). Se observă îngroșarea sclerotică a pereților osoși ai sinusului (săgețile scurte) cauzată de inflamația cronică a sinusurilor [6]

cent, în care autorii au estimat relația dintre constatările TC și fungus ball sinuzal în scopul creșterii acurateții diagnosticului preoperator, doar 2 caracteristici (calcificatele și/sau eroziunea peretelui interior al sinusului) s-au dovedit a fi indicatori mai concludenți și mai fiabili, care cresc acuratețea diagnosticării fungus ball [8].

Cu toate acestea, sensibilitatea clinică a TC este de aproximativ 62%, specificitatea – de 99%, rata cazurilor fals-pozitive – de 22% și rata cazurilor fals-negative – de 2%. Constatarea histopatologică este "standardul de aur" și testul esențial pentru confirmarea diagnosticului pozitiv de fungus ball [15].

Fungus ball rareori provoacă invazia fungică a mucoasei sinuzale și remodelare osoasă cu lărgirea sinusului afectat și distorsionarea anatomică, dar poate cauza inflamație cronică non-granulomatoasă la nivelul mucoasei și eroziuni osoase [6]. Eroziunea osoasă pe scanogramele TC, manifestată prin subțierea discontinuă sau îngroșarea peretelui sinuzal, este o manifestare frecventă în fungus ball și are o incidență de 31,43%, inclusiv 38,10% la bărbați și 27,68% la femei [5].

Examenul IRM este mult mai puțin util în cazurile de RSF, dar este indicat în forme complicate, cu zone de osteoliză și extindere în țesuturile adiacente (RSF invazivă). Conținutul sinuzal apare la IRM ca un semnal hipointens sau chiar semnal absent în T1 și T2 (imagine pseudotumorală), din cauza densității proteice crescute și a deshidratării acestor mase cazeoase, cu concentrații crescute de elemente feromagnetice [6,13].

Examenul anatomopatologic trebuie folosit siste-

matic, analizând fragmente de la nivelul masei cazeoase și a mucoasei sinuzale, utilizând colorații speciale (acid periodic Schiff sau impregnare Grocott-Gomori de argint) pentru vizualizarea filamentelor dense miceliene și, mai rar, pentru a identifica morfologia fungilor. Fungus ball, din punct de vedere anatomopatologic, este o acumulare extramucozală de conglomerate dense de hife fungice, presate sub formă de strat sau sferă în cavitatea sinusurilor. Hifele se ramifică în unghi de 45° și măsoară 3-6 micrometri în diametru, iar structurile sporulate ajung până la 30 de micrometri. Importante pentru diagnosticul pozitiv de fungus ball sunt lipsa invaziei fungice în mucoasa sinuzală, vasele sangvine sau os, lipsa mucinei alergice în sinusuri, lipsa reacției granulomatoase, deși inflamația cronică non-granulomatoasă poate fi observată la nivelul mucoasei [3,4,5,6,13].

Examenul micologic direct presupune examinarea pe lamă a masei cazeoase prelevate de la nivelul sinuzal, cu vizualizarea la microscop a filamentelor miceliene. Sensibilitatea acestei examinări este bună, fiind comparabilă cu cea a examenului anatomopatologic. În termeni de sensibilitate a examenului patologic, examenul micologic direct are rezultate pozitive în 62-94% din cazuri [3,4,5,6,13].

Tehnica moleculară PCR prin analiza de hibridizare și secvențiere este o metodă mai sensibilă și mai fiabilă pentru detectarea fungilor, decât metodele standard de cultură, și poate fi utilizată pentru a detecta diferite specii de agenți patogeni fungici viabili și neviabili în probele de țesut, obținute din sinusurile paranazale [17].

Diagnostic pozitiv de fungus ball al sinusurilor

paranasale se stabilește în baza unor criterii clinico-patologice, sugerate de deShazo:

1. Dovezi radiologice de opacifiere a sinusurilor cu sau fără asocierea calcificatelor floculante.

2. Material mucopurulent de tipul siropului sau argilos într-un sinus.

3. O conglomerată mată, densă de hife (mingea de fungus ball), separată de mucoasa respiratorie a sinusului.

4. Răspuns inflamator cronic de intensitate variabilă în mucoasa adiacentă elementelor fungice (răspunsul poate include limfocite, plasmocite, mastocite și eozinofile, mucina alergică sau granuloamele sunt absente).

5. Absența dovezii histologice de invazie fungică a mucoasei, vaselor sanguine sau osului, vizualizat microscopic în colorare pentru fungi [14].

Diagnosticul diferențiat al fungus ball se face cu RSF invazivă, RSC bacteriană, rinoscleromul, leziunile benigne ale sinusurilor (chist mucozal, polip antrocoanal, granulom de colesterol, mucocele, hematom, pseudotumoră inflamatorie), tumorile benigne ale sinusurilor (papilom sinonazal, leziune fibro-osoasă, tumorile glandei salivare, tumorile mezenchimale - fibrom, lipom, mixom etc.), tumorile maligne ale sinusurilor (carcinom, adenocarcinom, limfom) [16].

Tratamentul. Scopul tratamentului pacienților cu fungus ball este îndepărtarea chirurgicală a masei hifelor fungice cu restabilirea drenajului și ventilării sinusului afectat. Există multiple controverse în ceea ce privește gestionarea medicală și chirurgicală a fungus ball sinuzal. În majoritatea cazurilor, afecțiunea este gestionată prin tehnici endoscopice [6,7,16,18], iar intervenția chirurgicală deschisă (Caldwell-Luc), asociată sau nu cu tratamentul endoscopic, este necesară într-un număr mic de cazuri, determinate de imposibilitatea extracției complete a tuturor concrețiilor fungice sau corpurilor străine prin chirurgia sinuzală endoscopică funcțională [7,16]. Ambele tehnici - endoscopică și chirurgicală deschisă - au rezultate similare, însă chirurgia endoscopică nazală este considerată "standardul de aur", metodă mai puțin invazivă și intervenție chirurgicală de primă linie, având o rată de succes de 97% și o rată de complicații neglijabilă, iar procedura Caldwell-Luc trebuie evitată din cauza consecințelor negative pentru fiziologia sinusurilor [7,16,18].

Având de a face cu o formă localizată de RSF, tratamentul chirurgical constă în debridarea chirurgicală, presupunând îndepărtarea în totalitate a materialului fungic. Acest deziderat este cel mai bine realizat prin chirurgia sinuzală endoscopică funcțională, realizându-se, în funcție de localizare, diferite căi de abord:

- la nivelul meatului mijlociu – pentru localizările maxilare sau etmoidale (antrostmie, etmoidec-tomie);

- bimeatotomie (mijlocie și inferioară), necesară uneori pentru localizările de la nivelul sinusului maxilar, pentru a putea realiza îndepărtarea în totalitate a fungus ball de dimensiuni mari;

- la nivelul meatului superior – pentru localizările sfenoidale (sfenoidotomie) [6,18].

Atât intraoperator, cât și postoperator, este esențial de a realiza irigarea sinusurilor cu soluții saline, care cresc CMC, facilitează eliminarea secrețiilor mucoide și îndepărtarea eventualelor reziduuri fungice. Deoarece fungus ball este o formă non-invazivă de RSF, iar rezultatul tratamentului chirurgical este, de obicei, excelent, rareori este necesar un tratament antifungic sistemic sau local [19].

Concluzii

Diagnosticul FB este adesea întârziat, deoarece simptomele sunt similare cu cele ale rinosinuzitei cronice bacteriene, evoluția afecțiunii este lentă, oligosimptomatică și non-invazivă. FB tinde să apară într-un singur sinus, cel mai adesea sinusul maxilar, și persoanele afectate sunt, de obicei, imunocompetente și non-atopice. Sinusul conține material hiperatenuat și pot exista dovezi de afecțiune cronică a sinusurilor sau eroziuni osoase netede. Îndepărtarea chirurgicală este tratamentul de bază, iar recurențele sunt neobișnuite.

Istoricul medical, examenul clinic, examenul endoscopic și examenul imagistic prezintă informații valoroase doar pentru suspiciunea de fungus ball, diagnosticul definitiv se bazează pe evaluarea macroscopică, biopsia și examenul histopatologic ale pieselor chirurgicale [3,7,16].

Datorită acestor particularități clinice este absolut necesară anamneza minuțioasă, tabloul endoscopic și tomografia computerizată a sinusurilor paranasale pentru a stabili diagnosticul respectiv cât mai prompt.

Bibliografie

1. Mensi M., Salgarello S., Pinsi G. et al. Mycetoma of the maxillary sinus: endodontic and microbiological correlations. *Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol. Oral. Radiol. Endod.* 2004, vol. 98, no. 1, p. 119-123.
2. Chatterjee S., Chakrabarti A. Epidemiology and Medical Mycology of Fungal Rhinosinusitis. *Otorhinolaryngol. Clin.: An Int. J.*, 2009, vol. 1, no. 1, p. 1-13.
3. Patrascu E., Manea C., Sarafoleanu C. Difficulties in the diagnosis of fungal rhinosinusitis -Literature review. *Rom. J. Rhinol.* 2016, vol. 6, no. 21, p. 11-17.
4. Lop-Gros J., Gras-Cabrerizo J., Bothe-González C. et al. Fungus ball of the paranasal sinuses: Analysis of our serie of patients. *Acta. Otorrinolaringol.* 2015, vol. 6519, no. 15. [Epub ahead of print]

5. Zhu H., Zhang W., Guan J. et al. CT imaging and clinical features of sinus fungus ball with bone erosion. *J. Nat. Sci.* 2015, vol.1, no.4, article e69.
6. Aribandi M., McCoy V., Bazan C. Imaging features of invasive and noninvasive fungal sinusitis: a review. *Radiographics.* 2007, vol. 27, no. 5, p. 1283-1296.
7. Bosi G.R., de Braga G.L., de Almeida T.S. et al. Fungus ball of the paranasal sinuses: Report of two cases and literature review. *Int. Arch. Otorhinolaryngol.* 2012, vol. 16, no. 2, p. 286-290.
8. Chen J.C., Ho C.Y. The significance of computed tomographic findings in the diagnosis of fungus ball in the paranasal sinuses. *Am. J. Rhinol. Allergy.* 2012, vol. 26, no. 2, p. 117-119.
9. Oshima H., Nomura K., Sugawara M. et al. Septal deviation is associated with maxillary sinus fungus ball in male patients. *Tohoku. J. Exp. Med.* 2014, vol. 232, no. 3, p. 201-206.
10. Shin J.M., Baek B.J., Byun J.Y. et al. Analysis of sinonasal anatomical variations associated with maxillary sinus fungal balls. *Auris. Nasus. Larynx.* 2016, [Epub ahead of print].
11. Tsai T.L., Guo Y.C., Ho C.Y. et al. The role of ostiomeatal complex obstruction in maxillary fungus ball. *Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* 2006, vol. 134, no. 3, p. 494-498.
12. Tsai T.L., Lan M.Y., Ho C.Y. There Is No Structural Relationship between Nasal Septal Deviation, Concha Bullosa, and Paranasal Sinus Fungus Balls. *Sci. World. J.* 2012, vol. 2012, article 181246.
13. Klossek J., Serrano E., Péloquin L. et al. Functional endoscopic sinus surgery and 109 mycetomas of paranasal sinuses. *Laryngoscope.* 1997, vol. 107, no. 1, p. 112-117.
14. deShazo R., O'Brien M., Chapin K. et al. Criteria for the diagnosis of sinus mycetoma. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 1997, vol. 99, no. 4, p. 475-485.
15. Dhong H.J., Jung J.Y., Park J.H. Diagnostic accuracy in sinus fungus balls: CT scan and operative findings. *Am. J. Rhinol.* 2000, vol. 14, no. 4, p. 227-231.
16. Stephens J.C., Saleh H.A. Evaluation and treatment of isolated maxillary sinus disease. *Curr. Opin. Otolaryng. Head. Neck. Surg.* 2013, vol. 21, no. 1, p. 50-57.
17. Kim S.T., Choi J.H., Jeon H.G. et al. Comparison between polymerase chain reaction and fungal culture for the detection of fungi in patients with chronic sinusitis and normal controls. *Acta. Otolaryngol.* 2005, vol. 125, no. 1, p. 72-75.
18. Dupret-Bories A., Vergez S., de Bonnecaze G. et al. Surgical treatment options for maxillary sinus fungus balls. *B-ENT.* 2013, vol. 9, no. 1, pp. 37-43.
19. Nicolai P., Lombardi D., Tomenzoli D. et al. Fungus ball of the paranasal sinuses: experience in 160 patients treated with endoscopic surgery. *Laryngoscope.* 2009, vol. 119, no. 11, p. 2275-2279.
20. Pinar E., Imre A., Ece A. et al. Paranasal sinus fungus ball: analysis of clinical characteristics and surgical outcomes. *ENT Updates.* 2015, vol. 5, no. 3, p. 124-127.

DINAMICA MORBIDITĂȚII POPULAȚIEI REPUBLICII MOLDOVA PRIN MALFORMAȚII CONGENITALE ALE APARATULUI CIRCULATOR (Studiu descriptiv retrospectiv)

Oleg Repin¹ – dr. șt. med.,
Vasile Corcea¹ – dr. șt. med., conf. cerc.,
Galina Buta² – dr. șt. med., conf. univ.,
Zina Cobâleanu¹ – dr. șt. med.,
Oxana Malîga – dr. șt. med., conf. univ.,
Iurie Guzgan¹ – dr. șt. med., conf. cerc.,

¹IMSP Spitalul Clinic Republican,

²USMF „Nicolae Testemițanu”

tel.069618706, olegrepin@yahoo.com

Rezumat

În baza datelor statistice ale CNSP a fost studiată incidența și prevalența anomaliilor congenitale ale sistemului circulator în populația Republicii Moldova. S-a demonstrat, că incidența poartă un caracter oscilatoriu, pe când prevalența denotă tendințe spre stabilizare în timp.

Cuvinte-cheie: anomalii congenitale, sistemul circulator, R.Moldova

Summary. The dynamics of the morbidity of population from Republic of Moldova through the congenital malformations of the circulatory system

Based on the statistical data presented by the NCPH, the incidence and prevalence of congenital anomalies in the

circulatory system among the population of the Republic of Moldova was studied. It is established that the incidence of morbidity is of an oscillating nature, but with an, practically, stabilizing trend of prevalence.

Key words: congenital malformations, circulatory sistem, Republic of Moldova

Резюме. Динамика заболеваемости населения Республики Молдова врожденными пороками сердечно-сосудистой системы

На основе статистических данных представленных НПЦОЗ изучена заболеваемость и распространенность врожденных аномалий системы кровообращения среди населения Республики Молдова. Установлено, что заболеваемость имеет колеблющийся характер, но с тенденцией к стабилизации распространенности.

Ключевые слова: врожденные пороки, сердечно-сосудистая система, Республика Молдова

Introducere

Statisticile, privind bolile cardiovasculare, sunt de o importanță deosebită în măsura în care aceste boli sunt principala cauză de deces în cadrul UE. Bolile cardiovasculare continuă să atingă viețile a milioane de europeni în fiecare zi și rămân cea mai frecventă cauză de deces la nivel mondial: în anul 2013 – 17,3 milioane de decese, constituind 31,5% din totalul deceselor și 45% din decesele bolilor neinfecțioase, mai mult de două ori cea cauzată de cancer, precum și mai mult decât toate tulburările transmisibile, materne, neonatale și nutriționale combinate [4,5,8].

Atât bolile de inimă cât și accidentele vasculare cerebrale, au contribuit la creșterea numărului de persoane care se confruntă cu handicap, a redus calitatea vieții [6,7].

Printre principalele cauze de deces ale populației R. Moldova se evidențiază și malformațiile congenitale ale aparatului circulator [2,3].

Scopul studiului este estimarea dinamicii morbidității prin malformații congenitale ale sistemului circulator în populația Republicii Moldova.

Material și metode

În cadrul studiului retrospectiv au fost analizate datele statistice pentru anii 2004-2015, prezentate de Centrul Național de Management în Sănătate [1]. Cercetarea include studiarea morbidității (incidența și prevalența) populației Republicii Moldova prin malformații congenitale ale sistemului circulator. Datele primare au fost analizate: medii pe țară, la nivel de

municipii și raioane, cât și după contingentul de vârstă - copii, adulți. Prelucrarea statistică a materialelor primare s-a efectuat cu ajutorul pachetului programelor aplicative Microsoft Excel.

Rezultate

Datele statistice de care dispunem denotă că rata incidenței malformațiilor congenitale ale sistemului circulator în mediu pe țară manifestă un caracter practic oscilant cu o perioadă de trei ani și tendință de creștere până în anul 2012. Astfel, în primii trei ani de cercetare rata incidenței are tendință de descreștere lentă: 2,2‰ (2004), 2,1‰ (2005) și 1,9‰ (2006). A urmat o perioadă de trei ani (2007-2009) de stabilitate la nivelul ratei de 2,0‰. Următorii trei ani rata crește dinamic: 2,4‰ (2010), 2,5‰ (2011) și 2,9‰ (2012). În anii 2013 și 2014 ratele iarăși scad treptat la 2,2‰ și 2,1‰ respectiv. O mică creștere urmează în anul 2015 (2,3‰) (fig. 1).

Analizând evoluția ratei incidenței în dependență de mediul de reședință, constatăm, că la nivel de municipii, în primii șase ani de studiu (2004-2009), rata este mai joasă de cât media pe țară și cu o tendință lentă de creștere: 1,5‰ (2005), 1,6‰ (2006), 1,7‰ (2007), 1,9‰ (2008). După o mică scădere până la 1,7‰ în 2009, valorile ratei incidenței cresc atingând în anul 2010 valori mai înalte decât media pe țară (2,8‰), urmată de o scădere nepronunțată a nivelului până la 2,7‰ în 2011. Maximul valorii ratei (3,5‰) se înregistrează în anul 2012. În perioada următoare indicatorii scad la 3,2‰ (2013),

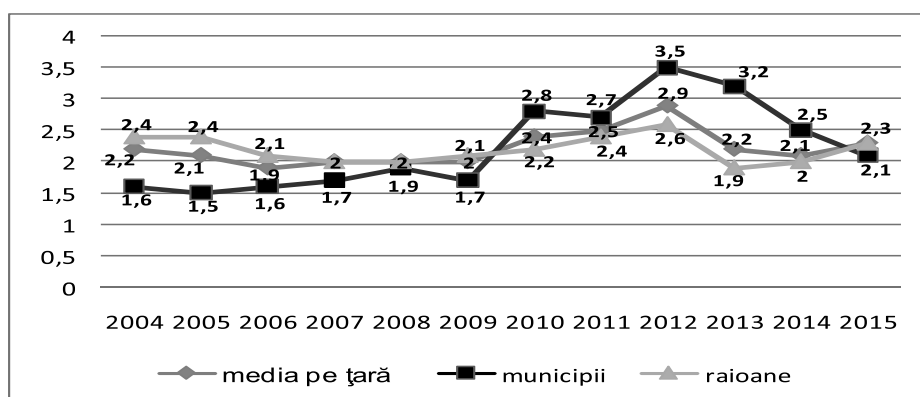


Fig. 1. Evoluția ratei incidenței malformațiilor congenitale ale aparatului circulator în populația Republicii Moldova, 2004-2015 (în dependență de mediul de reședință)

2,5‰ (2014). În anul 2015 rata incidenței scade la nivelul de 2,1‰, fiind mai joasă față de media pe țară. Astfel, incidența malformațiilor congenitale ale sistemului circulator, cu toate că în prima perioadă este mai joasă față de media pe țară, are o tendință de creștere până la sfârșitul anului 2012.

În primii șase ani ai studiului rata incidenței la nivel de raioane înregistrează valori mai înalte față de media pe țară, cu tendință de scădere dinamică a valorilor de la 2,4‰ în 2004 și 2005 la 2,0‰ și o stabilizare pe o perioadă de trei ani. În următorii cinci ani valorile sunt mai joase față de media pe țară, dar înregistrându-se o tendință de creștere a valorilor: 2,2‰ (2010), 2,4‰ (2011), 2,6‰ (2012). Dacă în anul 2013 valorile scad spectaculos până la 1,9‰, atunci în anul 2014 valorile cresc puțin (2,0‰), iar în anul 2015 ating valoarea de 2,3‰, fiind la nivelul mediu pe țară.

Analiza pe grupe de vârstă (fig. 2) denotă că rata incidenței prin malformații congenitale ale aparatului circulator în grupa de vârstă copii înregistrează valori mult mai înalte față de media pe țară. În perioada anilor 2004-2009 valorile cresc lent de la 7,1‰ la 7,7‰. Următorii trei ani sunt marcați printr-o creș-

tere la 9,8‰ (2010), 10,4‰ (2011), și 12,5‰ (2012) apogeul. Următorii trei ani evoluția practic se stabilizează: 10,0‰, 9,8‰ și 10,2‰ respectiv pentru anii 2013, 2014 și 2015.

Analizând valorile ratei incidenței prin malformații congenitale ale aparatului circulator în această grupă de vârstă, în dependență de mediul de reședință (fig. 3), constatăm, că la nivel de municipii, ca și pe țară valorile sunt mai înalte. Dacă în primii șase ani valorile au fost puțin mai înalte față de media pe țară pentru acest contingent cu tendință de creștere lentă și a variat între 6,8‰ (2005) și 9,3‰ (2008), urmate de o diminuare de până la 8,8‰ (2009). Atunci în anul 2010 valorile cresc spectaculos până la 15,0‰, urmată de o neînsemnată diminuare (14,9‰ - 2011). În anul 2012 valorile cresc spectaculos atingând nivelul de 19,8‰ - apogeul perioadei de studiu. În următorii ani valorile scad spectaculos: 17,7‰ (2013), 14,6‰ (2014), 11,8‰ (2015).

Dacă la nivel de raioane în primii șase ani (2004-2009), curba practic coincide cu media pe țară, atunci în următorii trei ani (2010-2012) valorile cresc (8,4‰, 9,2‰ și 10,5‰). În anul 2013 valorile scad până la 7,8‰, urmate de o creștere până la

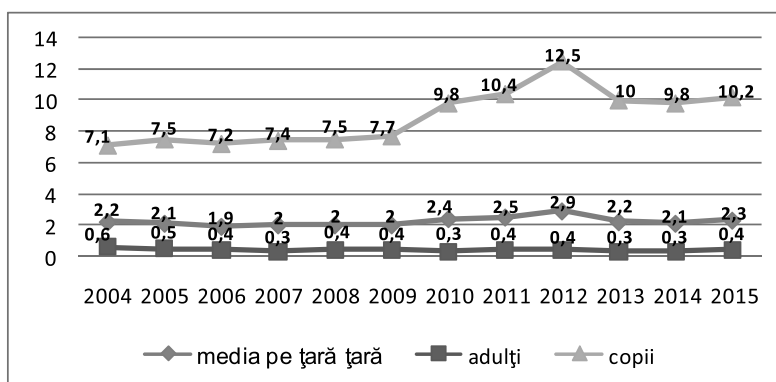


Fig. 2. Evoluția ratei incidenței malformațiilor congenitale ale aparatului circulator în populația Republicii Moldova, 2004-2015 în dependență de contingentul de vârstă

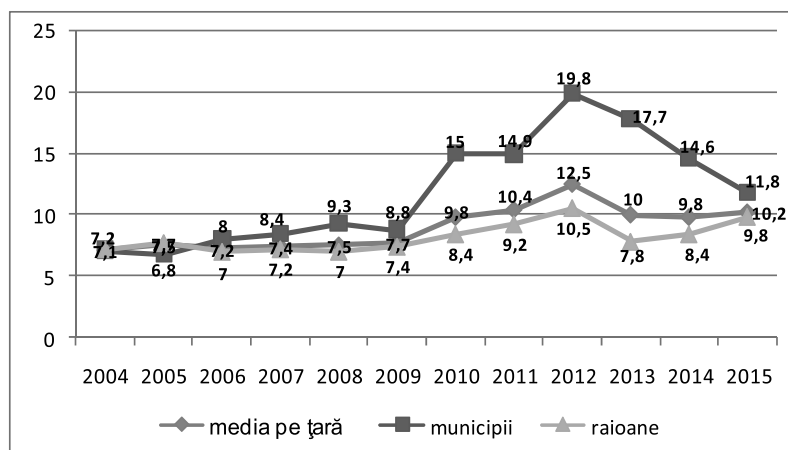


Fig. 3. Evoluția ratei incidenței malformațiilor congenitale ale aparatului circulator în populația Republicii Moldova sub 18 ani în dependență de mediul de reședință

8,4‰ (2014) și 9,8‰ (2015). Cu toate acestea, privind contingentul copii, variațiile valorilor la nivel de raioane sunt mai joase față de media pe țară.

În grupa de vârstă **adulți** valorile înregistrate sunt puțin mai joase față de media pe țară, variind între 0,3‰ și 0,6‰. Practic, cel mai des s-au înregistrat valorile 0,3 și 0,4‰ (fig. 2).

Dacă analizăm evoluția ratei incidenței la adulți după mediul de reședință constatăm că rata incidenței la nivel de municipii este mai joasă față de media pe țară la această categorie de vârstă, variind între 0,1‰ în 2007 (cel mai scăzut nivel) și 0,3‰ (fig. 4).

Rata incidenței la nivel de raioane este mai înaltă față de media pe țară. Dacă în primii patru ani de studiu valorile incidenței scad de la 0,7‰ în 2004 la 0,4‰ în anul 2007, atunci după o mică creștere cu 0,1‰ în anul 2008, indicatorul se stabilizează la valorile 0,4‰ (2009-2011). În anul 2013 valorile atât pe țară, cât și la nivel de municipii și raioane sunt aceleași (0,3‰).

Analiza evoluției în timp a prevalenței malformațiilor congenitale ale sistemului circulator (fig. 5) în mediu pe țară denotă practic o stabilizare a indicatorului (13,1‰-13,4‰). Începând cu anul 2010 creșterea este mai semnificativă (14,7‰-16,2‰).

La nivel de municipii rata prevalenței este mai

joasă față de media pe țară și variază între 9,3‰ (2009) și 15,1‰ (2013). La nivel de raioane indicatorul este mai înalt față de media pe țară variind între 14,1‰ (2007) și 17,2‰ (2015).

Analizând cum se comportă acest indicator la copii, constatăm că rata prevalenței este net superioară mediei pe țară. Dacă în anii în anii 2004-2009 valorile au o tendință lentă de creștere variind puțin între 38,2‰ (2005) și 40,2‰ (2008), atunci începând cu anul 2009 valorile prevalenței cresc de la 41,3‰ (2009) la 48,7‰ (2010), 52,0‰ (2011), 57,4‰ (2012). Valorile ating apogeul de 58,9‰ în anul 2013. Scade puțin la 57,4‰ (2014) apoi crește la 58,9‰ (l 2015) (fig. 6).

Din fig. 7 se vede că curbele prevalenței în anii 2004-2010 practic se suprapun. Începând cu anul 2011 valorile indicatorului la nivel de municipii cresc de la 48,7‰ la 57,1‰ (2012) 67,4‰ (2012). În anul 2013 valorile indicatorului ating apogeul de 72,3‰ apoi scad la 66,8‰ în 2014 și 62,6‰ - în 2015. La nivel de raioane valorile indicatorului sunt puțin mai joase față de media pe țară și scad de la 48,7‰ în 2010 la 50,6‰ - în 2011. În anul 2012 se înregistrează 54,7‰, apoi în anul 2013 - 55,1‰, 2014 - 54,7, iar în anul 2015 - 57,8‰.

La adulți indicatorii prevalenței s-au încadrat în limitele 5,3‰ (2009) și 5,9‰ (2015).

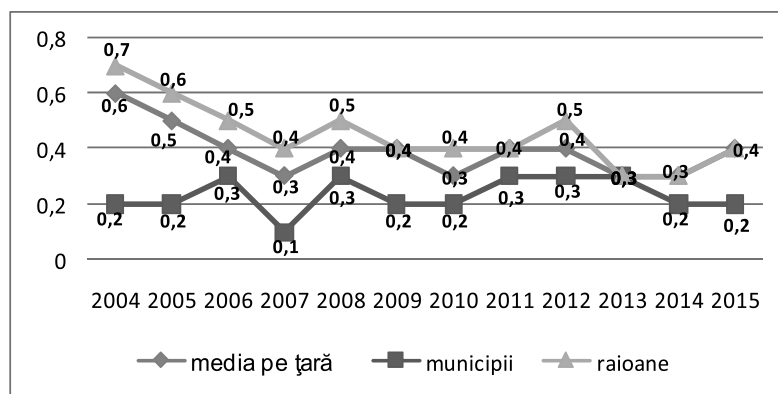


Fig. 4. Evoluția ratei incidenței malformațiilor congenitale ale aparatului circulator în populația Republicii Moldova peste 18 ani în dependență de mediul de reședință

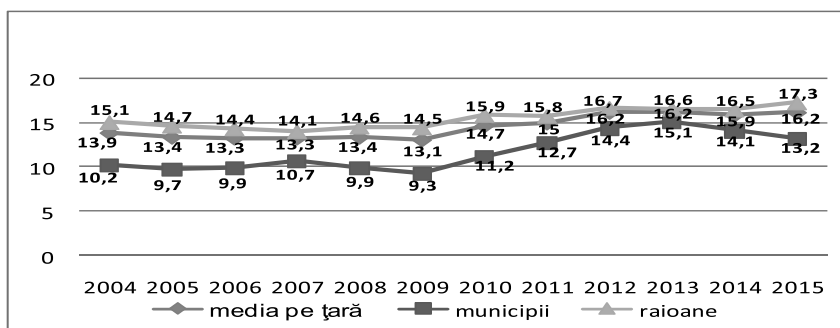


Fig. 5. Evoluția ratei prevalenței malformațiilor congenitale ale aparatului circulator în populația Republicii Moldova în dependență de mediul de reședință

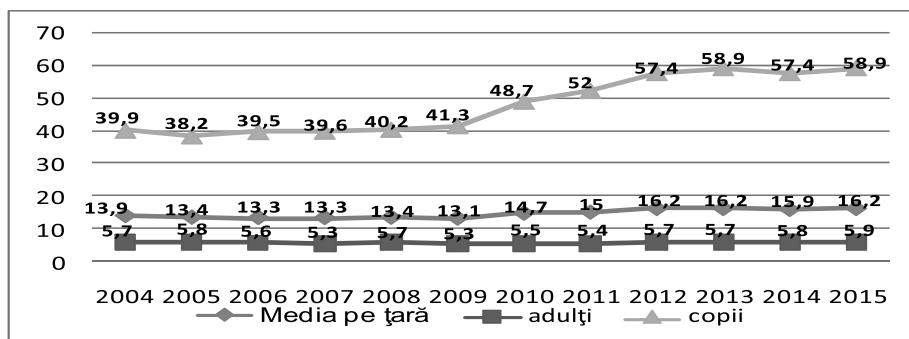


Fig. 6. Evoluția ratei prevalenței malformațiilor congenitale ale aparatului circulator în populația Republicii Moldova în dependență de contingentul de vârstă

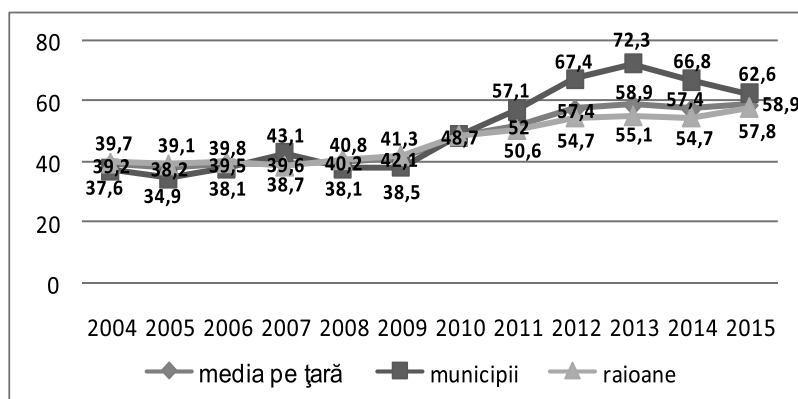


Fig. 7. Evoluția ratei prevalenței malformațiilor congenitale ale aparatului circulator în populația sub 18 ani din Republica Moldova în dependență de mediul de reședință

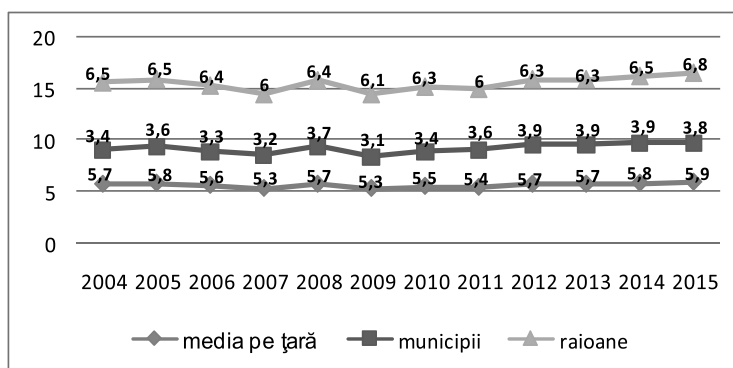


Fig. 8. Evoluția ratei prevalenței malformațiilor congenitale ale aparatului circulator în populația adultă în Republica Moldova în dependență de mediul de reședință

Indicatorii prevalenței la acest contingent de vârstă la nivel de municipii sunt mai înalți față de media pe țară, variind între 3,2‰ în anul 2007 și 3,9‰ în 2012, 2013 și 2014 (fig. 8).

Concluzii

1. S-a constatat că rata incidenței malformațiilor congenitale ale sistemului circulator în mediu pe țară manifestă un caracter practic oscilant cu o perioadă de trei ani și tendință de creștere.

2. Rata incidenței în grupa de vârstă copii înregistrează valori mult mai înalte decât media pe țară.

3. În grupa de vârstă adulți valorile înregistrate ale malformațiilor congenitale ale sistemului circulator sunt mult mai joase față de indicatorii la copii.

4. Evoluția în timp a prevalenței în mediu pe țară denotă practic o stabilizare a indicatorului pe toată perioada de studiu.

5. Rata prevalenței la copii este net superioară celei de la maturi.

6. Pentru depistarea factorilor care influențează aceste fenomene persistă necesitatea petrecerii de studii cauzale.

Bibliografie

1. Anuar statistic medical, 2004-2015. <http://www.cnms.md/ro/rapoarte/anuar-statistic-medical>
2. Ețco, C.; Buta, G.; Corcea, V.; Borș, P.; Cobăleanu Z.; Guzman, Iu. *Evoluția morbidității populației Republicii Moldova prin malformații congenitale*, Sănătate Publică,

Economie și Management în Medicină. 2016, nr. 1 (65), p. 16-19.

3. Ețco, C.; Buta, G.; Corcea, V.; Cobăleanu Z.; Guzman, Iu.. *Evoluția mortalității populației Republicii Moldova prin malformații congenitale*, Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină, Chișinău. 2016, nr. 2 (66), p. 221-225.

4. Townsend N., Wilson L., Bhatnagar P., Wickramasinghe K., Rayner M., Nichols M., *Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016*, Eur Heart J, 2016; 37 (42), p. 3232-3245.

5. Mitchell SC, Korones SB, Berendes HW. *Congenital heart disease in 56,109 births. Incidence and natural history*, Circulation, 1971; 43(3), p.323-32.

6. Sever LE. *Congenital malformations related to occupational reproductive hazards [review]*, Occup Med, 1994; 9: p.471-94.

7. Gadow EC, Otaflo, Lippold SE. *Congenital malformations*. Curr Opin Obstet Gynecol, 1996;8, p.412-16.

8. EUROCAT Working Group. *EUROCAT Report. 8. Surveillance of congenital anomalies in Europe 1980-1999*, Belfast, UK; Universty of Ulster; 2002. 234p.

DISECȚIA DE AORTĂ (Revista literaturii)

Vladislav Morozan – dr. în șt. med.,
Sergiu Banaciuc, Alexandru Marginean,
Vitalie Moscalu, Ghenadie Bostan,
IMSP, Spitalul Clinic Republican
08vladmorozan@gmail.com, tel. 069167361

Rezumat

Disecția de aortă este o tulburare rară, dar potențial fatală, care apare atunci când sângele pătrunde prin leziunea creată în tunica internă, și se inseră între aceasta și tunica medie (musculară). Se crează astfel două canale: unul adevărat prin care sângele curge în condiții normale și unul fals, produs prin disecția peretelui arterial. Disecția aortică acută este o urgență medico-chirurgicală majoră, amenință viața pacientului. Alături de infarctul miocardic acut, contribuie la rata crescută a mortalității cardiovasculare. Dezvoltările din ultimii ani în domeniul imagistic și terapeutic au subliniat importanța majoră a diagnosticării precoce a disecției aortice acute, care continuă să aibă o mortalitate crescută. Cu toate acestea, diagnosticarea și managementul acestei patologii rămâne o problemă. Atât afecțiunile congenitale cât și cele dobândite vor altera integritatea intimei aortice. Mecanismele care slăbesc straturile mediei aortice vor determina creșterea stresului de perete și, ulterior, dilatarea și formarea anevrismului aortic, cu apariția hemoragiei intramural, a disecției de aortă sau a rupturii aortice.

Cuvinte-cheie: anevrism de aortă, disecție de aortă

Summary. Dissection of the aorta

Dissection of the aorta is a rare disorder, but potentially fatal, occurs when an injury to the innermost layer of the aorta allows blood to flow between the layers of the aortic wall, forcing the layers apart. In an aortic dissection, blood penetrates the intima and enters the media layer. The blood travels through the media, creating a false lumen (the true lumen is the normal conduit of blood in the aorta). Acute aortic dissection is a medical emergency major surgery, life-threatening. Along with acute myocardial infarction, contributing to the high rate of cardiovascular mortality. Developments in recent years in the field of imaging and therapeutic emphasized the great importance of early diagnosis of acute aortic dissection, which continues to have a high mortality. However, diagnosis and management of this condition remains a problem. congenital disorders and acquired will alter the integrity of the aortic intima. Mechanisms that would weaken the layers of the aortic wall will cause an increase in stress, and thereafter, the expansion and aortic aneurysm formation, with the advent of intramural bleeding, aortic dissection or aortic rupture

Key words: aortic aneurysm, aortic dissection

Резюме. Расслоение аорты (обзор литературы)

Расслоение аорты является редкой, но потенциально опасной патологией, которая возникает когда через дефект возникший в интима аорты, кровь проникает между интимой и средним слоем (мышечный слой). Это создает два просвета: один истинный, через который кровь протекает нормально и другой ложный просвет. Острое расслоение аорты угрожает жизни пациента и нуждается в неотложной медицинской помощи. Наряду с острым инфарктом миокарда, острое расслоение аорты приводит к высокой сердечно-сосудистой смертности. Прогресс последних лет в области диагностики и лечения подчеркивает огромную важность ранней диагностики острого расслоения аорты, которая продолжает иметь высокую смертность. Тем не менее диагностика и лечение этой па-

тологии остается проблемой. Врожденные и приобретенные расстройства изменяют целостность интимы аорты. Механизмы, приводящие к ослаблению стенки аорты, приводят к увеличению стресса на стенку аорты, и далее к расширению и формированию аневризмы аорты, с появлением интрамурального кровотечения, расслоения или разрыва аорты.

Ключевые слова: аневризма аорты, расслоение аорты

Disecția de aortă este o tulburare rară, dar potențial fatală, care apare atunci când sângele pătrunde prin leziunea creată în tunica internă, și se inseră între aceasta și tunica medie (musculară). Se crează astfel două canale: unul adevărat prin care sângele circulă în condiții normale și unul fals, produs prin disecția peretelui arterial. Disecția aortică acută este o urgență medico-chirurgicală majoră, amenință viața pacientului. Alături de infarctul miocardic acut, contribuie la rata crescută a mortalității cardiovasculare.

Disecția de aortă pentru prima dată a fost descrisă de F.Nichols în anul 1760, doctorul regelui englez George II, care la necropsie a stabilit că cauza morții a fost "pătrunderea sîngelui între structurile aortei", care a provocat ruptura aortei în pericard cu tamponada cordului. Abordarea chirurgicală cu succes a fost efectuată abia în ultimii 50 de ani, odată cu introducerea circulației extracorporeale în arsenalul practicii cardiovasculare. Abordul modern al acestei patologii a fost făcut de către DeBakey, în anul 1955, care a resectat segmentul disecat la nivelul aortei descendente și cu aplicarea unei anastomoze termino-terminale. A urmat un progres rapid cu abordarea valvei aortice implicate în procesul de disecție fie prin reparare, fie prin înlocuire cu conduit graftul, operația introdusă de Bental - DeBono în 1967, iar abordarea leziunilor arcului aortic a fost posibilă prin perfecționarea tehnicii de oprire circulatorie totală în hipotermie profundă, cu metode moderne de protecție cerebrală. Toate acestea au dus la abordarea de rutină a cazurilor de disecție aortică, în majoritatea centrelor de chirurgie cardiacă, cu scăderea mortalității operatorii până la 5-10%.

Dezvoltările din ultimii ani în domeniul imagistic și terapeutic au subliniat importanța majoră a diagnosticării precoce a disecției aortice acute, care continuă să aibă o mortalitate crescută. Cu toate acestea, diagnosticarea și managementul acestei patologii rămâne o problemă. Atât afecțiunile congenitale cât și cele dobândite vor altera integritatea întimei aortice. Mecanismele care slăbesc straturile mediei aortice vor determina creșterea stresului de perete și, ulterior, dilatarea și formarea anevrismului aortic, cu apariția hemoragiei intramural, a disecției de aortă sau a rupturii aortice.

Etiologie. Afecțiunile ce duc la slăbirea rezistenței peretelui aortic, pot fi dobândite în cadrul bolilor genetice sau câștigate în cursul vieții (sindrom infla-

mator vascular, ateroscleroza, traumatismele și factorii iatrogeni).

Bolile congenitale - trei afecțiuni congenitale majore sunt cuprinse în acest grup: sindromul Marfan, sindromul Ehler-Danlos, ectzia anulo-aortică și disecția aortică familială.

Sindromul Marfan cel mai frecvent întâlnit și studiat. Numit în onoarea medicului pediatru francez, care pentru prima dată a unit modificările scheletului, modificările cutanate și manifestările oculare în o singură patologie în a.1896. Prezintă o semnificativă variabilitate clinică. Au fost identificate un număr de mutații, în particular ale genei fibrilinei-1 (FBN-1). Criteriile genetice sunt utile în identificarea formelor incomplete de sindrom Marfan.

Sindromul Ehler-Danlos. Interesarea aortică este tipică sindromului Ehler-Danlos, o afecțiune a țesutului conjunctiv caracterizată prin hipermobilitate articulară, hiperextensibilitate tegumentară și fragilitate tisulară. Această afecțiune este determinată de către defectele structurale ale lanțului proalfa 1 (III) al collagenului tip III.

Ectazia anulo-aortică și disecția aortică familială. Au fost identificate până acum cinci mutații ale genei FBNI la pacienți prezentând atât forme sporadice cât și familiale de anevrisme și disecții ale aortei toracice. Alte gene pot fi de asemenea implicate. Examenul histologic al peretelui aortic evidențiază pierderea fibrelor elastice, depozite de material asemănător mucopolizaharidelor și anomalii chistice ale mediei așa cum se întâlnesc în sindromul Marfan.

Îmbătrânirea aortei. Riscul de ruptură al anevrismului de aortă pare a fi legat de diametrul aortei. Aceasta face ca hipertensiunea arterială și necroza chistică a mediei să conducă la apariția afecțiunii arteriale. Rata de expansiune a anevrismului aortei ascendente este de aproximativ $1,3 \pm 1,2$ mm/ani și al anevrismului abdominal de $3,1 \pm 3,2$ mm/ani. Aceeași constatare a fost făcută și în cazul sindromului Marfan: diametrul aortei ascendente a fost 7,4 cm (5,6 - 10,0 cm) în cazurile cu disecție de aortă și 6,9 cm (5,3-9,0 cm) în cazurile fără disecție. Dacă este prezentă disecția de aortă, se estimează o rată de expansiune de 5-20 mm în 3 ani. Rata este de 1 mm/an pentru disecțiile non-comunicante și de 2-3 mm/ani pentru disecțiile comunicante.

Ateroscleroza este cauza principală a anevrismului aortic. Ateroscleroza conduce la îngroșarea

importantă a intimei. Intima prezintă fibroză masivă și calcificări precum și creșterea cantității de acizi grași extracelulari. Integritatea acestui strat poate fi alterată prin degradarea matricei extracelulare de către histiocite. Modificările degenerative adiționale pot evolua către țesut de fibroză. Aceste modificări sunt reprezentate de reducerea celularității și hialinizarea fibrelor de colagen. Ambele mecanisme pot determina ruptura intimală care se produce cel mai frecvent la nivelul marginilor plăcii de aterom.

Principalul factor de risc pentru formarea anevrismelor de etiologie aterosclerotică este hipertensiunea arterială care este întâlnită la 85% dintre cazurile de ruptură și la 52% dintre cazurile fără ruptură anevrismelor. Factorii de risc, de exemplu tabagismul și hipercolesterolemia sunt asociați de asemenea cu o creștere a incidenței anevrismelor aortice. Totuși, 60% dintre pacienți prezintă valori nu prea înalte ale colesterolului.

Traumatismul. 15-20% dintre decese survin prin traumatisme aortice în condițiile accidentelor de circulație rutieră datorate excesului de viteză; căderi de la înălțime; traumatisme prin armă de foc, cuțit. Aproximativ 95% dintre leziuni survin la nivelul zonei de stres parietal înalt, respectiv în zona istmului aortei și doar 5% la nivelul aortei ascendente.

Afecțiunile inflamatorii (arterita cu celule gigante, arterita Takayasu, boala Behcet, sifilis) pot să distrugă media peretelui arterial și să conducă la scăderea rezistenței peretelui aortic declanșând expansiunea și producând creșterea stresului parietal. Aortita supurativă bacteriană sau fungică este rară. Ea poate produce distrucția focală a peretelui vascular cu formarea consecutivă a anevrismului și/sau ruptură.

Afecțiunile autoimune ale aortei pot afecta sever vasa vasorum și reduce aportul sanguin la nivelul mediei.

Factori iatrogeni. Disecțiile aortice pot apărea și în urma unor proceduri chirurgicale cardiace, intervenționale (angioplastii), masaj cardiac. Disecția aortică poate apărea imediat după chirurgia cardiacă (locul de canulare aortică, femural, construcția anastomozelor proximale), sau la distanță de momentul chirurgical dar legat de acesta.

Toxice – o clasă etiologică nou asociată cu disecția aortică este efectul toxic al cocainei și amfetaminelor asupra peretelui aortic.

Mecanisme fiziopatologice

1. **Disecția de aortă.** Clasic, disecția de aortă începe printr-o lacerare a intimei aortice și a stratului intern al mediei formând poarta de intrare, prin care sângele intră și diseacă media aortică. Disecția mediei aortice determină formarea unui dublu lumen, flapul de disecție devizând lumenul aortei într-un lumen

fals și unul adevărat. Intima și partea internă a mediei formează flapul intimomedial. Flapul este format în majoritatea cazurilor, din media aortei desprinsă de peretele aortic. Partea externă a mediei aortice formează, împreună cu adventicea, lumenul fals. De obicei, există mai multe porți de intrare la nivelul intimei, care creează mai multe comunicări între lumenul fals și cel adevărat, la nivelul aortei, distal. Inițial, se credea că necroza cistică a mediei și alte boli ale țesutului conjunctiv sunt responsabile de apariția degenerescenței mediale și, ulterior, a disecției de aortă. Dar s-a demonstrat că doar o mică parte din disecțiile de aortă prezentau și degenerescență a mediei.

S-a observat că la majoritatea pacienților, evenimentul inițial este reprezentat de ruptura intimală, care permitea trecerea sângelui și disecarea mediei aortice. Când sunt prezente și modificările degenerative ale mediei aortice, cu pierderea elasticității, acestea sunt responsabile de scăderea rezistenței peretelui aortic la stresul hemodinamic, ceea ce poate determina disecția de aortă. Ruptura spontană a vasa vasorum datorită hipertensiunii arteriale, poate determina apariția hematomului intramural și, ulterior, ruptura intimei aortice. Hematomul intramural precede ruptura intimală deoarece hemoragia vasa vasorum determină scăderea rezistenței mediei aortei, permițând trecerea sângelui în medie de la nivelul lumenului aortic, datorită presiunii arteriale.

Ateroscleroza este un alt factor în etiologia disecției de aortă dar, și în acest caz, nu s-a putut stabili corelația între placa de aterom și locul disecției. Disecția situată în regiuni cu ateroscleroză severă este de obicei, limitată de fibroza și calcificările din jur. În timpul unui ciclu cardiac, cordul și aorta produc mișcări ritmice, care permit mișcarea tuturor segmentelor vasculare, mai puțin a celor fixe. Aceste puncte fixe ale aortei, sunt expuse celor mai semnificative forțe de flexie. Disecția de tip A și B constă în producerea unei rupturi intimale la nivelul zonelor cu cel mai mare stress hidraulic: peretele lateral drept al aortei ascendente sau la nivelul aortei descendente, în proximitatea ligamentului arteriosum. Datorită creșterii presiunii sangvine, hipertensiunea arterială adaugă un stress mecanic la nivelul peretelui aortic și al forțelor de frecare care au loc longitudinal, de-a lungul peretelui aortic. De asemenea, scăderea numărului vasa vasorum la pacienții hipertensivi, poate crește duritatea mediei aortice externe ischemice și poate determina apariția forțelor de frecare interlaminare, care pot contribui la apariția disecției de aortă.

2. **Hematomul aortic intramural.** Hematomul intramural poate apărea ca prim eveniment în evoluția pacienților hipertensivi, ale căror vasa vasorum sângează spontan în media aortei sau ca un eveniment

secundar în evoluția ulcerului aortic aterosclerotic penetrant. Acest hematoma intramural poate fi determinat și de un traumatism toracic închis cu lezarea peretelui aortic. Inițial, hematoma intramural începe prin ruperea vasa vasorum ale peretelui aortic și cu propagarea hematomului, care se rupe la nivelul mediei aortice. În consecință, hematoma intramural slăbește rezistența peretelui aortic și poate evolua spre ruptura în interiorul intimei, ceea ce va determina disecția de aortă, sau în exteriorul peretelui aortic. Hematomul intramural poate fi diferențiat de trombul mural prin identificarea intimei; trombul mural se află deasupra intimei și, frecvent, este calcificat, în timp ce hematoma intramural este subintimal. Tipul A de hematoma intramural este asociat cel mai frecvent cu complicații și, de aceea, ar trebui intervenit chirurgical. Tipul B, foarte rar se asociază cu complicații și, frecvent, regresează complet.

3. *Ulcerul aterosclerotic penetrant al aortei.* În ulcerul aortic penetrant, o placă aterosclerotică ulcerază și se rupe la nivelul laminei elastic interne, penetrând adânc prin intimă, până la nivelul mediei. Când o placă aterosclerotică penetrează până la nivelul mediei, media este expusă fluxului aortic pulsatil, determinând apariția hemoragiei la nivelul peretelui și a hematomului intramedial. Placa poate favoriza o disecție intramedială localizată, asociată cu un grad variabil de hematoma al peretelui aortic, ce poate progresa spre adventice și va forma un pseudoanevrism sau se poate rupe. Rata rupturii este de 42%, mai mare decât la hematoma intramural aortic –35% - sau decât în disecția de aortă. Ulcerația unei plăci de aterom aortic are loc la pacienții cu ateroscleroză avansată. În același timp, prezența leziunilor aterosclerotice limitează extensia afecțiunii.

4. *Anevrismul aortic rupt.* Stresul de perete datorat presiunii sangvine în cazul aortei non-anevrismale este relativ scăzut și uniform distribuit comparativ cu aorta anevrismală, unde există zone de distribuție a stresului, mai puternic sau mai scăzut. Creșterea tensiunii stresului determină dilatarea vasculară progresivă și slăbirea mediei aortei. Conform formulei lui LaPlace, tensiunea de perete este direct proporțională cu raza corespunzătoare unei anumite presiuni sangvine. În momentul apariției unei zone slabe a peretelui aortic, acesta se dilată, crescând raza estimată. Această dilatare va determina creșterea presiunii asupra peretelui deja slăbit, care va continua să se dilate. Un punct slab bine determinat la nivelul peretelui arterial, s-ar putea să obțină o scădere temporară a tensiunii, prin extinderea către o formă sferică, știut fiind faptul că o membrană sferică prezintă jumătate din tensiunea de perete estimată pentru o rază dată. Din nefericire, într-un anevrism în expansiune, nu

este posibilă o scădere suficientă a tensiunii de perete, chiar dacă forma este aproape sferică. Ruptura anevrismelor aortice are loc când stresul mecanic îl depășește pe cel de perete. În cazul anevrismelor aortei abdominale, rata de creștere este de 2-4 mm pe an pentru anevrismele mai mici de 4 cm, 2-5 mm pentru anevrismele de 4-5 cm și 3-7 mm pentru cele peste 5 cm. Riscul de ruptură la 4 ani este de 2, 10 și, respectiv, 22%.

5. *Transsecția post-traumatică de aortă.* Unul dintre mecanismele acceptate ale rupturii post-traumatice de aortă prin decelerare rapidă implică o combinație de tracțiune, torsiune și forțe hidrostatice create prin decelerarea diferențiată a structurilor intratoracice. Forțele de forfecare orizontale, inegale, aplicate în timpul decelerării cu mare viteză determină reținerea părților mobile ale aortei ascendente și descendente la nivelul arcului aortic transversal, care este relativ fixat prin intermediul vaselor brahiocefalice. Forțele de decelerare plasează stresul maxim la nivelul acelor segmente aortice și la nivelul emergențelor marilor vase din aortă, la nivelul istmului aortic și al rădăcinii aortice.

O altă ipoteză implică teoria prinderii aortei între coloana vertebrală și stern în timpul compresiunii toracice cauzate de decelerarea abruptă. Forțele compressive determină rotirea postero-inferioară a manubriului, claviculei și primelor coaste, cu impact asupra structurilor osoase anterioare ale coloanei vertebrale. Acest lucru permite structurilor osoase să lezeze structurile vasculare. Cea mai frecventă leziune este localizată imediat distal de artera subclavie stângă. Ligamentul arterial și vasele intercostale fixează porțiunea descendentă a arcului aortic și aorta toracică descendentă, în apozitie cu corpurile vertebrale. Porțiunea superioară a arcului aortic este fixată prin intermediul marilor vase care se îndreaptă spre gât. De aceea, segmentul proximal al aortei toracice descendente nu se poate feri de corpurile vertebrale în momentul impactului și o lezează.

Spectrul leziunilor aortei cuprinde: ruptura incompletă (hematomul intramural fără ruptură, cu ruptură intimală, cu ruptură intimo-medială cu pseudo-coarctatie sau pseudoanevrism) sau ruptura completă. Cele mai comune locuri ale lezării aortei sunt: numai ruptura aortei (81%), ruptura doar a ramurilor arcului aortic (16%), ruptura aortei și a ramurilor sale (3%). 96% din leziunile aortei au loc la nivelul istmului aortic, distal de emergența arterei subclavii stângi, 1% la nivelul istmului și aortei ascendente proximale, 1% doar la nivelul aortei ascendente proximale, 1% doar la nivelul aortei ascendente distal și, mai puțin de 1% la nivelul aortei descendente.

Evoluția naturală și prognosticul disecției de aortă.

Prevalența disecției de aortă este de 0,5- 4/100000/an, rata cea mai înaltă fiind în Italia (4,04/100000/an). Mortalitatea variază între 3,25 și 3,6/100000/an. Datorită mortalității crescute în faza acută a disecției de aortă, rata de supraviețuire în ambele tipuri A și B (tipurile I-III) este foarte redusă. În urmă cu 40 de ani mortalitatea la 24 de ore era de 21%; supraviețuirea la 30 de zile era de 8%, iar la un an era de doar 2%. Zece ani mai târziu, mortalitatea la 48 de ore continuă să fie 50% sau 1%/oră. Până la 20% dintre decese au survenit înainte ca pacienții să ajungă la spital. Recent, un studiu populațional longitudinal cu urmărire a supraviețuirii pe o perioadă de 27 de ani raportează o incidență a disecției de aortă de 2,95/100000/an și o mortalitate de 68% la 24 de ore sau de 1,4%/oră. Un element de remarcă este faptul că diagnosticul disecției de aortă a fost stabilit pre-autopsie în doar 15% dintre cazuri. Cauza cea mai frecventă de deces a fost ruptura aortică în 80% din cazuri.

După datele L.Svensson, E.Crawford, în 65% de cazuri disecția de aortă are loc la nivelul aortei ascendente, de obicei puțin mai sus de valva aortică, cu dezvoltarea disecției de aortă tip A; disecția tip B în 20% de cazuri are loc la nivelul istmului aortei; 10% - arcul aortei, 5% - aorta abdominală.

În ultimii 30 de ani se observă un important progres datorat terapiei medicale și chirurgicale. Grupul de Studiu Cooperativ European a raportat o rată de supraviețuire la 1 an de 52%, 69% și 70% în disecția de aortă tip A (tip I, tip II) și respectiv tip B (tip III); la 2 ani cifrele descresc: 48%, 50% și respectiv 60%. Rezultate similare au fost raportate și de alți autori, respectiv un prognostic mai bun pentru tipul B de disecție; supraviețuirea la 1 an a fost de 34%, respectiv 85%, fiind corelată cu gradul comunicării, deci cu stressul parietal la nivelul lumenului fals. Cel mai bun prognostic îl are disecția de aortă tip B (tip III) noncomunicantă și cea retrogradă, limitată la aorta descendentă (o rată de supraviețuire la 2 ani de 80%, respectiv 86%).

Clasificarea disecției de aortă

Clasificarea Stanford

Tip A – disecția aortei ascendente și descendente

Tip B – disecția aortei descendente

Clasificarea De Bakey (fig. 1)

Tip 1 – disecția întregii aorte

Tip 2 – disecția aortei ascendente

Tip 3 – disecția aortei descendente

Pentru a aprecia stadia de disecție a aortei este folosită clasificarea M.W.Wheat (1965), stadia acută de disecție pînă la 2 săptămâni, subacută – pînă la 3 luni, cronică – după 3 luni.

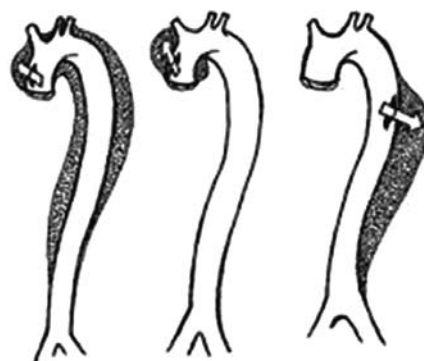


Fig. 1. Reprezentarea schematică a tipurilor de disecție de aortă

În funcție de prezența sau absența fluxului prin lumenul fals sau a breșelor în fald intimal, se pot distinge două tipuri de disecție de aortă: comunicantă și necomunicantă. Comunicarea este prezentă atunci când în lumenul fals se decelează flux anterograd, retrograd sau tardiv. În disecțiile comunicante acute faldul intimal poate prezenta mișcări ample în cursul ciclului cardiac. Aceste mișcări, precum și fluxul sunt reduse sau absente când nu există comunicare. În funcție de gradul comunicării, poate fi observată și formarea de trombi.

Noile studii efectuate demonstrează faptul că hemoragia intramurală, hematumul intramural și ulcerările aortice pot fi semne ale evoluției disecției sau subtipuri ale disecției. Ca urmare a acestora o nouă clasificare (fig. 2) a fost propusă:

clasa 1: disecția de aortă clasică cu fald intimal între lumenul adevărat și cel fals;

clasa 2: ruptura mediei cu formarea hematumului/hemoragiei intramurale;

clasa 3: disecție discretă/minimă fără hematom, bombare excentrică la nivelul rupturii;

clasa 4: ruptura plăcii care duce la ulcerarea aortică, ulcer aterosclerotic penetrant cu hematom circumscris, de obicei subadventiceal;

clasa 5: disecție iatrogenă și traumatică.

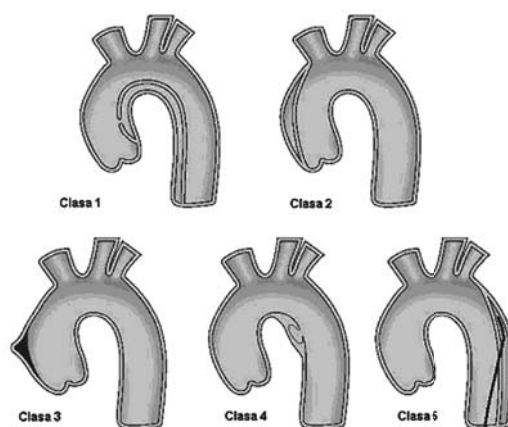


Fig. 2. Clasificarea în clasele 1-5 a disecției de aortă

Manifestările clinice a disecției de aortă

Disecția aortică prezintă o gamă largă de manifestări clinice. Suspiciunea clinică e necesară stratificării rapide a riscului și a managementului. Scopul principal în abordarea disecției aortice este să o suspectezi clinic și astfel să pui diagnosticul cât mai precoce posibil. *Simptome.* Pacienții cu disecție acută de aortă se prezintă – tipic – cu un debut brusc al unei dureri toracice severe, acute și care iradiază sau nu, aceasta putând fi singura și principala manifestare. Odată cu extensia procesului de disecție, durerea poate să-și modifice localizarea. Durerea este descrisă mai frecvent ca fiind „ascuțită” decât sfâșietoare, „îngrozitoare” sau „lovitură de pumnal”. Aceasta spre deosebire de durerea asociată cu infarctul miocardic acut care începe progresiv și câștigă în intensitate în timp. Este de obicei mai apăsătoare. Totuși, 4,5% dintre disecții nu acuză nici un fel de durere la debut. Durerea toracică este semnificativ mai des întâlnită în disecțiile de tip A (79% vs 63% în tipul B), în timp ce durerea de spate (64% vs 47%) sau durerea abdominală (43% vs 22%) sunt mult mai frecvente în tipul B de disecție aortică. Hipertensiunea arterială este cel mai frecvent implicat factor de risc al disecției acute de aortă. Sincopa este o altă manifestare frecventă a disecției acute de aortă, adesea indicând apariția complicațiilor: tamponada cardiacă, AVC. Deficitele neurologice (pierderea conștienței, pareza ischemică) se produc până la 40% din pacienții cu disecție aortică proximală. Acești pacienți au un risc crescut de deces intrahospitalicesc (34% vs 23%). Deficitului de puls – descris în 19-30% din disecțiile acute tip A, comparativ cu 9-21% din disecțiile tip B. Și acești pacienți au un risc crescut de apariție a complicațiilor și a mortalității, comparativ cu cei fără deficit de puls. În timp ce deficitul de puls a fost găsit la 50% dintre pacienții în vârstă de 70 ani cu disecție aortică proximală. La vârstnici simptomatologia este mult mai silențioasă. Mortalitatea intrahospitalicească este mai crescută la vârstnici (43% vs 28%). Sexul feminin (32%) erau semnificativ mai în vârstă și cu o prezentare întârziată, cu mai frecvente manifestări de alterare a statusului cerebral și cu o frecvență scăzută a deficitului de puls. Pacienții care au prezentat o simptomatologie atipică au avut un risc crescut de deces și s-a observat o întârziere a diagnosticului.

În cazuri rare pot fi întâlnite simptome precum: paralizia corzilor vocale (cauzată de compresia nervului laringeu recurent), hemoptizie sau hematemeză (datorită hemoragiei în arborele bronșic sau perforației în esofag), sindrom de venă cavă superioară, obstrucția căilor respiratorii superioare prin compresie, sindrom Horner (datorită compresiei ganglionului simpatic cervical superior), semne sugestive de em-

bolie pulmonară (dacă extravazarea sângelui din lumenul fals în adventicea comună a aortei ascendente și arterei pulmonare conduce la compresie severă a arterei pulmonare sau semne de ischemie mezenterică sau renală.

Dacă bifurcația iliacă este complet obstruată va apărea simptomatologia sindromului Leriche cu absența pulsului la ambele membre inferioare, care de obicei este nedureros.

Un suflu diastolic de regurgitare aortică este prezent la aproximativ jumătate din pacienții cu disecție proximală.

Semnele implicării pericardului cum ar fi prezența freazătului pericardic, distensia venelor jugulare sau a pulsului paradoxal trebuie să alerteze medicul pentru intervenție chirurgicală de urgență.

Pleurezia poate fi cauzată de ruptura aortei în spațiul pleural, mai frecvent pe partea stângă. Dacă la puncția pleurală se extrage sânge, atunci se impune intervenția chirurgicală de urgență. Totuși, uneori, un revărsat lichidian pleural poate fi doar expresia unei reacții inflamatorii exsudative din partea aortei disecate și nu necesită alt tratament.

Până la 30% din pacienții diagnosticați cu disecție de aortă au fost inițial suspectați ca având alte afecțiuni precum sindrom coronarian acut, anevrisme nondisecante, embolie pulmonară, stenoză aortică.

În consecință, diagnosticul diferențial de disecție aortică acută trebuie luat în considerare întotdeauna la pacienții prezentând sincope neexplicate, accident vascular cerebral, episoade acute de insuficiență cardiacă cronică și ischemie acută a extremităților sau viscerelor, chiar și atunci când durerea toracică tipică disecției aortice nu este simptomul principal. La acești pacienți, o metodă imagistică trebuie utilizată cât mai repede posibil pentru infirmarea sau confirmarea prezenței disecției.

Metodele necesare diagnosticului

ECG. Electrocardiogramă trebuie efectuată tuturor pacienților. Acest test ajută în diagnosticul diferențial cu infarctul miocardic acut, al cărui tratament necesită anticoagulare, care este contraindicată în disecția acută de aortă. Ambele patologii pot coexista și pot fi diagnosticate prin explorare mai amănunțită. ECG normal poate fi întâlnit până la o treime din pacienții cu afectare simultană coronariană – cu modificări nespecifice de segment ST, undă T.

Radiografia toracică poate evidenția o lărgire a mediastinului sau a aortei. Alte modificări ar putea fi: lărgirea conturului aortic, calcificări. Este modificată în 60-90% din cazurile suspectate de disecție acută de aortă. Datorită sensibilității limitate, vor fi necesare investigații imagistice suplimentare, care au drept scop confirmarea diagnosticului, localizarea porții de

intrare, extensia disecției de aortă, clasificarea disecției aortice și indicatorii stării de urgență: hemoragie pleurală, pericardică, mediastinală sau implicarea a vaselor arcului aortic.

Ecocardiografia transtoracică TTE/ Ecocardiografia transesofagiană TEE.

TTE și TEE sunt examene utile în luarea deciziei terapeutice în urgență, sau chiar intraoperator, cu condiția cunoașterii posibilelor capcane. ETT are o valoare limitată în evaluarea întregii aorte toracice pentru excluderea disecției, dar este foarte importantă în evidențierea disecției aortei proximale la pacienții în șoc. Este limitată în vizualizarea aortei ascendente distale, a arcului aortic și a aortei descendente. Totuși ea rămâne un mijloc dev diagnostic foarte important în evaluarea complicațiilor disecției, care pot include insuficiența aortică, tamponada cardiacă și disfuncția de VS.

Tomografia computerizată (CT). CT este tehnica diagnostică cea mai frecvent folosită la pacienții cu disecție de aortă. Sensibilitatea sa depășește 90%, iar specificitatea 85%. Ea permite evaluarea extensiei și localizării disecției de aortă, a implicării colateralelor și a indicatorilor de gravitate, având în schimb o utilitate redusă în diagnosticul regurgitării aortice, detectarea și localizarea rupturilor intinale și a disecțiilor de aortă minime (clasa 3).

Imagistica prin rezonanța magnetică (MRI). Dintre toate tehnicile imagistice, MRI are cea mai înaltă precizie, sensibilitate și specificitate (aproape 100%) în detecția tuturor formelor de disecție de aortă (clasele 1, 2, 4 și 5), cu excepția celei de clasă 3. Posibilitatea de a apela la această metodă este limitată, în special în urgență, tehnica fiind cel mai des utilizată la pacienții stabili hemodinamic și în urmărirea disecției cronice de aortă. MRI permite vizualizarea în condiții excelente a localizării rupturii, a regurgitării aortice, a extensiei la colaterale și a complicațiilor.

Aortografia este deosebit de valoroasă pentru diagnosticul disecției aortice clasice, dar limitele sale sunt evidente în anumite subtipuri de disecții, ca disecția aortică non-comunicantă, hematomul intramural, apariția hemoragiilor (clasa 2) sau în cazul rupturii plăcilor (clasa 4). Aortografia este tehnica standard pentru ghidarea intervențiilor în disecția de aortă.

Coronarografia este o investigație importantă înaintea intervenției chirurgicale. Existența concomitentă a leziunilor coronariene cu disecția aortică este de 25%.

Diagnosticul diferențiat

De asemenea trebuie să se acorde atenție prezențelor mai puțin comune. Durerea toracică poate fi absentă, aceasta indicând de obicei disecția aortică cronică. Până la 20% din pacienții cu disecție acu-

tă de aortă se pot prezenta cu sincope fără istoric de durere tipică sau manifestări neurologice. Insuficiența cardiacă succede durerii și poate deveni simptomul principal fiind de obicei corelată cu severitatea insuficienței aortice. Tamponada cardiacă poate duce la hipotensiune și sincopă. Sincopa poate apare ca urmare a durerii severe, obstrucției vaselor cerebrale sau activării baroreceptorilor aortici. Manifestările cerebrovasculare și ischemia unui membru (însoțită de deficit de puls) sunt produse de obliterarea vasului colateral prin prinderea originii vasului în disecție sau obliterarea adevăratului lumen de către dilatarea lumenului fals. Paraplegia se dezvoltă brusc deoarece arterele intercostale sunt izolate de lumenul aortic prin procesul de disecție.

Când disecția este secundară unor manevre traumatice, chiar și iatrogene, circumstanțele, mai mult decât simptomele, trebuie să atragă atenția asupra posibilității unei disecții de aortă. Trebuie luate în considerare și diagnosticele diferențiale (*tab. 1*).

Tabelul 1

Disecția aortică – diagnostic diferențial

Sindrom coronarian acut cu și fără supradenivelare ST
Regurgitare aortică fără disecție
Anevrism aortic fără disecție
Durere musculoscheletală
Pericardită
Tumora mediastinală
Pleurezie
Embolie pulmonară
Colecistită
Embolie aterosclerotică sau colesterolică

Tratamentul chirurgical

Disecția acută de aortă care implică aorta ascendentă este considerată urgență chirurgicală. Scopul oricărei intervenții chirurgicale în tipul A (I, II) de disecție de aortă este prevenirea rupturii aortice sau a apariției sufuziunii pericardice ce conduce la tamponadă cardiacă - complicații amenințătoare de viață. Scopul tratamentului chirurgical este de a preveni apariția complicațiilor, adesea letale: ruptura aortică, AVC, ischemia viscerală, tamponada cardiacă și insuficiența circulatorie. Este, de asemenea, de primă importanță, eliminarea insuficienței aortice și evitarea ischemiei miocardice. Se realizează prin implantarea unei grefe compuse în aorta ascendentă cu sau fără reimplantarea arterelor coronare. Există o mare variabilitate de tehnici chirurgicale. Alegerea tehnicii chirurgicale optime de reconstrucție se face în funcție de statusul rădăcinii aortice. În absența dilatării rădăcinii este suficientă reunirea tunicilor disecate ale peretelui aortic și anastomozarea lor la o proteză tubulară la nivelul aortei ascendente. În funcție de poziția lor față

de linia de sutură valvulară, urgențele coronariene pot fi anastomozate direct la proteza aortică sau după prealabila lor excizie în butonieră. De asemenea, resuspendarea cuspelelor aortice sau înlocuirea valvei aortice la pacienții cu insuficiență aortică acută este esențială.

În disecția de aortă tip B (tip III) prevenirea rupturii aortice este țelul principal. Indicația intervenției chirurgicale în disecția aortică de tip B (tip III) este limitată la următoarele situații: durere toracică persistentă, recurentă; expansiunea aortică; hematom periaortic; hematom mediastinal.

Tratamentul chirurgical atât al disecțiilor acute cât și cronice de aortă descendentă include înlocuirea porțiunilor afectate cu o grefă tubulară de lungime și calibru potrivite. La momentul actual, al dezvoltării spectaculoase a intervențiilor endovasculare și a tehnicilor hibride, tratamentul intervențional al disecțiilor de tip B este destinat complicațiilor, deoarece intervenția chirurgicală nu s-a dovedit superioară tratamentului intervențional sau medical al pacienților stabili hemodinamic. Acești pacienți pot fi considerați candidați – în viitor – ai procedurilor hibride și endovasculare.

Urmărirea pacienților cu disecție de aortă

Vindecarea spontană a disecției de aortă în cursul tratamentului medical este posibilă, dar în cazuri rare, cu dispariția lumenului fals și îngroșarea peretelui vascular circumferențial. Această îngroșare a peretelui vascular ca semn de vindecare a fost semnalată în Studiul Cooperativ European la doar 4% dintre pacienți, majoritatea prezentând disecții de tip A (tip II) și tip B (tip III).

În jur de 25% dintre pacienții operați pentru disecție de aortă pe parcursul vieții au nefericirea de a mai suporta o altă disecție, de obicei, în altă porțiune a aortei. Din aceste considerente este necesară supravegherea lor pe tot parcursul vieții pentru a urmări dimensiunile aortei și eventual de a indica tratamentul chirurgical planificat la dimensiuni avansate a diametrului aortei pentru prevenirea disecției și/sau rupturii.

Rata pentru reintervenție la 5 ani după intervenția inițială este de aproximativ 10% pentru ambele tipuri de disecție (tipul I și II), ajungând până la 40% la 10 ani; riscul crește la pacienții cu sindrom Marfan.

Ritmul de urmărire periodică a aortei cuprinde determinări la 1, 3, 6 și 12 luni după evenimentul acut, urmate de examinări anuale; parametrii esențiali de cuantificat sunt diametrul aortei și semnele de transformare anevrismală; de asemenea, trebuie detectate hemoragiile la nivelul anastomozelor.

Este necesar de efectuat EcoCG și/sau tomografia computerizată. În opinia a mai multor autori, totuși explorarea de elecție pentru urmărirea pacienților cu

disecție acută de aortă tratată medical sau chirurgical este imagistica prin rezonanță magnetică (MRI).

Urmărire atentă necesită pacienții din grupul de risc pentru dezvoltarea disecției de aortă și mai cu seamă cei cu maladii congenitale (sindromul Marfan, sindromul Ehlers-Danlos, ectazia anuloaortică).

Bibliografie

1. Bartolomeo R, Marco L, Armaro A et al. *Treatment of complex disease of the thoracic aorta: the frozen elephant trunk technique with the E-vita open prosthesis*. Eur J Cardiothorac Surg 2009; 35 (4), p. 671-76.
2. Biddinger A, Rocklin M, Coselli J, Milewicz DM. *Familial thoracic aortic dilatations and dissections: a case control study*. J Vasc Surg 1997; 25, p.506-11.
3. Borst HG, Lass J, Haverich A. *A new look at acute type-A dissection of the aorta*. Eur J Cardiothorac Surg 1987; 1, p. 186-9.
4. Crawford ES, Svensson LG, Coselli JS, et al. *Surgical treatment of aneurysm and/or dissection of the ascending aorta, transverse aortic arch, and ascending aorta and transverse aortic arch. Factors influencing survival in 717 patients*. J Thorac Cardiovasc Surg 1989; 98, p. 659-74.
5. De Paepe A, Devereux R, Dietz H, Hennekam R, et al. *Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome*. Am J Med Genet 1996; 62, p. 417-26.
6. Eagle KA, Brukman D, Isselbacher E et al. *Predictive of mortality in patients with type A acute aortic dissections – results from the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD)*. J Am Coll Cardiol 2000; 35, p. 323.
7. Erbel R., F. Alfonso, C. Boileau, O. Dirsch, et al. *Diagnosis and management of aortic dissection. Recommendations of the Task Force on Aortic Dissection, European Society of Cardiology*. European Heart Journal 2001; 22, p. 1642-81.
8. Eva S. Krähenbühl, Franz F. Immer, Mario Stalder et al. *Technical advances improved outcome in patients undergoing surgery of the ascending aorta and/or aortic arch: ten years experience*. Eur J Cardiothorac Surg 2008; 34 (3), p. 595-99.
9. Gott VL, Greene PS, Alejo DE et al. *Replacement of the aortic root in patients with Marfan's syndrome*. N Engl J Med 1999; 340, p. 1307-13.
10. Hagan PG, Nienaber CA, Isselbacher EM et al. *The international registry of acute aortic dissection (IRAD): new insights into an old disease*. JAMA 2000; 283, p. 897-903.
11. Meszaros I, Morocz J, Szilvi J et al. *Epidemiology and clinicopathology of aortic dissection*. Chest 2000; 117, p. 1271-8.
12. Oliver CW, Kreitner K.F. and Vahl C. *True-lumen collapse of the ascending aorta in acute type A aortic dissection*, Eur J Cardiothorac Surg, 2010; 37 (4), p. 955.
13. Olsson C, Eriksson N, Ståhle E. And Thelin S. *Surgical and long-term mortality in 2634 consecutive patients operated on the proximal thoracic aorta*, Eur J Cardiothorac Surg, 2007, 31 (6), p. 963-69.
14. Sarasin FP, Louis-Simonet M, Gaspoz JM, Junod

AF. *Detecting acute thoracic aortic dissection in the emergency department: time constraints and choice of the optimal diagnostic test*, Ann Emerg Med, 1996; 28, p. 278–88.

15. Sommer T, Fehske W, Holzknicht N et al. *Aortic dissection: a comparative study of diagnosis with spiral CT, multiplanar transesophageal echocardiography, and MR imaging*, Radiology, 1996; 199, p. 347–52.

16. Sueotsch G, Jenni R, von Segesser L, Turina M. *Predictability of aortic dissection as a function of aortic diameter*, Eur Heart J, 1991; 12, p. 1247–56.

17. Tsai T.T., Evangelista A, Nienaber CA., Trimarchi S, et al. *Long-Term Survival in Patients Presenting With Type A Acute Aortic Dissection: Insights from the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD)*. Circulation, 2006; 114 [Suppl I], p.350 – 6.

18. Trimarchi S, Nienaber CA., Rampoldi V, *Role and Results of Surgery in Acute Type B Aortic Dissection: Insights From the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD)*, Circulation, 2006; 114 [Suppl I], p.357 - 64.

EPIDEMIOLOGIA ȘI ASPECTUL CLINICO-IMAGISTIC ÎN CANCERUL DE COL UTERIN

Andrei Cealan – asist. univ., IP USMF „Nicolae Testemițanu”,

Nina Sameț – IMSP Institutul Oncologic, clinica imagistică Nr.1,

Dumitru Sofroni – dr. hab. șt. med., prof. univ.,

IP USMF „Nicolae Testemițanu”, șef laborator științe în onco-ginecologie, IMSP Institutul Oncologic

e-mail: andrei.cealan@usmf.md, +37369420528

Rezumat

Cancerul de col uterin are un impact mondial major, indicii morbidității fiind în continuă creștere. Este al doilea tip de cancer, după cancerul mamar, demonstrând o curbă progresiv ascendentă pînă în jurul vârstei de 55 de ani. Articolul prezintă o sinteză a aspectelor clinico-imagistice prin IRM în diagnosticul și stadializarea cancerului de cervix. Familiarizarea medicului ginecolog cu aceste principii va permite o alegere mai exactă a tacticii de tratament

Cuvinte-cheie: cancer de col uterin, aspectele clinico-imagistice prin IRM, stadializarea CCU

Summary. Epidemiology and clinical-imaging aspect in cervical cancer

Cervical cancer has a major global impact, with signs of morbidity steadily rising. It is the second type of cancer after breast cancer, showing a progressive ascending curve up to the age of 55 years. The article presents a synthesis of clinical-imaging aspects by MRI in the diagnosis and staging of cervical cancer. Familiarizing the gynecologist with these principles will allow for a more precise choice of treatment tactics.

Key words: cervical cancer, clinical-imaging aspects by MRI, CCU staging.

Резюме. Эпидемиология и клинико-визуальный аспект при раке шейки матки

Рак шейки матки имеет большое глобальное влияние, при этом признаки заболеваемости неуклонно растут. Это второй тип рака после рака молочной железы, показывающий прогрессирующую восходящую кривую до возраста 55 лет. В статье представлен синтез аспектов клинической визуализации с помощью МРТ в диагностике и постановке рака шейки матки. Ознакомление гинеколога с этими принципами позволит более точно выбрать тактику лечения.

Ключевые слова: рак шейки матки, аспекты клинической визуализации с помощью МРТ, стадирование

Introducere

Definiții și evoluția globală a cancerului de col uterin (CCU)

Cancerul de col uterin presupune apariția la nivelul cervixului (prima parte a uterului care se deschide în vagin, denumit și col uterin) a unor celule atipice care se multiplică necontrolat. CCU este un neoplasm malign al colului uterin sau cervixului cum mai este numit [2].

CCU are un impact mondial major, indicii morbidității fiind în continuă creștere. Spre deosebire de alte tipuri de cancer care sunt mult mai agresive, cancerul cervical este curabil în majoritatea cazurilor, dacă este descoperit într-un stadiu incipient [1].

CCU se află pe locul șase în ierarhia principalelor localizări canceroase la scara mondială, constituie un sector prioritar de acțiune și cercetare în domeniul sănătății publice. Anual – 500.000 femei

dezvoltă cancerul de col uterin, dintre care 250.000 decedează [8].

În țările subdezvoltate sau aflate în curs de dezvoltare, CCU este prima localizare la femeia adultă. În statisticile anului 2008, din totalul celor 460.000 de cazuri noi înregistrate, 370.000 sau 80,43% dintre ele au aparținut acestor țări. În Europa anual – 60.000 femei dezvoltă cancerul de col uterin, dintre care 30.000 decedează din cauza acestuia. În România, 6 femei continuă să moară în fiecare zi din cauza CCU [3,4,6].

Conform datelor cancer-registru, în Republica Moldova, CCU reprezintă o problemă de sănătate publică de severitate particulară, dominată de doi factori statistici deosebit de elocvenți: diagnosticul tardiv și gradul de mortalitate, incidența fiind de 248,9‰000 în anul 2014, mortalitatea de 167,9 248,9‰000 [3]. Este al doilea tip de cancer, după cancerul mamar, demonstrând o curbă progresiv ascendentă pînă în jurul vârstei de 55 de ani [5,7].

Impactul imagistic în diagnosticarea și stadializarea cancerului de col uterin

Stadializarea reprezintă măsurarea gradului de extensie a cancerului. Cu cît stadiul este mai mic, cu aît probabilitatea că tratamentul să fie complet este mai mare.

Diagnosticul CCU, stadializarea și monitorizarea postterapeutică este făcută în prezent după criteriile stabilite de către Federația Internațională de Ginecologie și Obstetrică (FIGO), care clasifică clinic cancerul de col uterin în 5 stadii [4,6,9].

Dacă pentru stadiile incipiente examenul clinic și stadializarea clinică se pot dovedi eficiente pentru un număr mare de cazuri, pentru stadiile mai avansate – cu invazie locală sau determinări ganglionare secundare - utilizarea metodelor imagistice secționale (US, CT, IRM, PET-CT) oferă date mai precise pentru aprecierea extinderii bolii.

Cea mai importantă investigație radio-imagistică care este folosită pentru stadializarea CCU este: Imagistica prin Rezonanță Magnetică (IRM) – acest tip de scanare utilizează cîmpuri magnetice puternice și unde de radiofrecvență pentru a produce imagini detaliate și de înaltă rezoluție ale interiorului corpului; de asemenea, această metodă este folosită pentru a verifica extensia cancerului [11].

Se utilizează secvențele de înaltă rezoluție sagitală și axială T2, secvențele T1. Secvența sagitală T2 facilitează evaluarea tumorii primare de col uterin și a extensiei tumorale în corpul uterin, vagin, vezică urinară sau rect. Imaginile axiale sunt critice pentru evaluarea gradului de penetrare stromale și pentru detectarea invaziei parametruului.

Administrarea unui gel vaginal, duce la eviden-

țierea și distincția între perețele anterior și posterior a pereților vaginali și între colul uterin și vagin. Este ușor de evaluat în T1 și T2. O astfel de distincție este importantă în formarea stadializării imagistice a cancerului de cervix. Tehnic: se utilizează aproximativ 60 ml de lubrifiant. Lubrifiantul este steril, solubil în apă, este neiritant pentru piele sau mucoase. Gelul este plasat într-o seringă 60 ml, și un cateter standard de aspirare și este plasat perfect deasupra vârfului cateterului. Pentru a minimiza introducerea aerului, seringile sunt pregătite în prealabil și depozitate în poziție verticală cu cateterul orientat în sus. Procedura durează mai puțin de 3 minute și este bine tolerată de către pacienți. Pe imagini IRM, gelul e prezentat prin hipersemnal ușor mai mare decît apa [10].

IRM-ul cu gel transvaginal a fost demonstrat a fi mult mai precis decît examinarea prin IRM-ul fără gel sau CT sau clinică în organizarea cancerului de col uterin, cu o precizie generală de 86% [10].

Tabelul I

Raportul reușitei IRM în evaluarea imagistică a gradului de invazie a cancerului de col uterin [5]

IRM cu gel vaginal	Sensitivitate	Specificitate
Invazia parametriului	71%	94%
Invazia vaginală	100%	90%
Extensia în perețele bazinului	71%	94%
Invazia în vezica urinară	83%	100%

Aspectul normal al colului uterin la IRM

Detaliile anatomice normale ale colului uterin sunt cel mai bine vizualizate pe secvențele T2. Epiteliul și mucusul din canalul endocervical apar împreună, ca o zonă centrală în formă de ax, cu o intensitate mare a semnalului, care este similară cu cea a endometrului. Stroma înconjurătoare de col uterin este descrisă ca o bandă relativ largă, cu o intensitate a semnalului predominant scăzută, ceea ce reflectă preponderența generală a țesutului fibros. Stroma cervicală exterioară este caracterizată printr-un semnal de intensitate intermediară, care reflectă preponderența mușchiului neted în această regiune a stromei [9].

Pe secvențele T1 – colul uterin normal are un semnal intermediar omogen de intensitate scăzută; cu toate acestea, detaliile anatomice interne descrise mai sus nu sunt perceptibile.

Secvențele T2 descriu mucoasa vaginală cu o intensitate mare a semnalului și perețele vaginal, cu o intensitate a semnalului intermediar. Secvențele T1 descriu mucoasa vaginală și perețele ca o singură structură cu un semnal omogen, intermediar, de intensitate scăzută [7].

Aspectul prin IRM a carcinomului de col uterin

Carcinomul de col uterin are un T1 lung și T2 lung, care fac această patologie relativ hiperintensă pe imagini, în care intensitatea semnalului tumorii este aproximativ similară cu cea a endometrului. Aspectul hiperintens pe imaginile T2 se datorează vizibilizării tumorii primare pe fondul hipointens a stromei cervicale normale. Tumora are o intensitate medie a semnalului pe secvențele T1. Carcinomul de col uterin prezintă contrastare variabilă după administrarea intravenoasă a gadoliniului [8].

Vizualizarea directă a neoplasmului de col uterin primar permite IRM să fie precisă în evaluarea dimensiunii tumorii și gradul de invazie stromală. Invazia parțială a stromei se caracterizează prin prezența unui strat intact al stromei-semnal de intensitate scăzută la periferia colului uterin, care este vizualizată pe secvențele T2 ca o dungă de culoare închisă sau inel care înconjoară tumora hiperintens; această constatare exclude practic răspandirea tumorii în parametrium.

Grosimea totală a invaziei stromei este de obicei reprezentată pe imagini secvențele T2 ca perturbare hipointensă, care apar ca benzi stromale anormale, cu semnal de intensitate mare, care se extinde prin întreaga adâncime stromală la marginea cervicală exterioară [8].

Stadializarea prin IRM

Stadiu I – constatările imagistice prin IRM

Stadiul IB este confirmat când tumora este complet înconjurată de bolta fibroasă intermediară (hipo-

intens în ponderație T2) și mai estimată în plan axial transversal.

Manifestările determinate prin IRM includ următoarele (fig. 1):

- aspectul normal al colului uterin
- inelul stromal cervical hipointens este intact, înconjoară complet tumora, hiperintens în T2
- perturbarea hipointensă a grosimii totale a stromei cervicale de tumora, cu păstrarea normală a morfologiei și intensitatea semnalului parametrium și vaginului
- contururi cervicale periferice netede, bine definite și intacte.

Stadiu II – constatările imagistice prin IRM

Stadiul II este sigur dacă semnalul tumoral este direct vizualizat în parametru. În stadiul II poate fi evocat în cazul prinderii stromei cervicale după bolta fibroasă intermediară fără semn macroscopic de invazie a parametrumului. În stadiul II, tumora răspîndită în vagin poate fi descrisă ca o masă tumorală cu semnal de intensitate mare care perturbă sau înlocuiește perețele vaginal hipointens, ca o perturbare segmentară a intensității scăzute a semnalului peretelui vaginal sau ca o îngroșare hiperintensă a vaginului.

Dificultăți cu interpretare sunt întâlnite în determinarea prezenței sau absenței invaziei vaginale minime. Erori sunt cauzate de tumori relativ mari, care extind fornixul vaginal și întind perețele vaginal fără să-l invadeze. În această setare, fornixul vaginal întins și subțire nu poate fi recunoscut ca fiind intact, chiar dacă nu este perturbat de tumora.

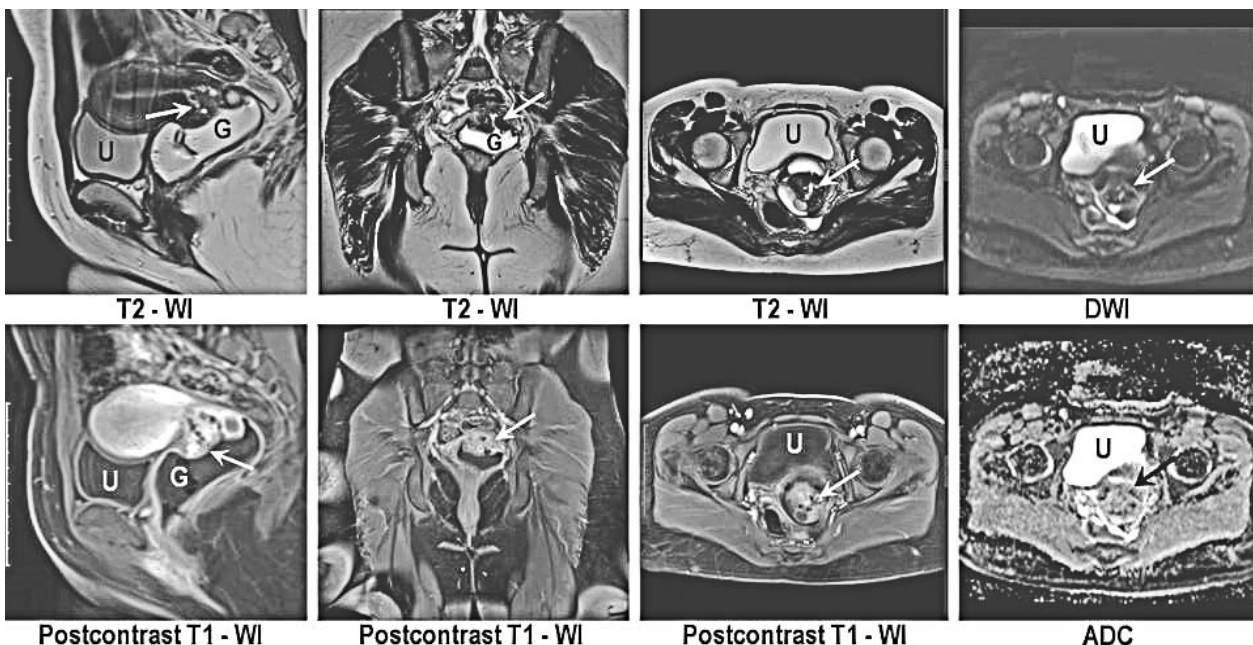


Fig. 1. Imaginile au fost obținute la IRM 3.0 Tesla. IRM cu gel transvaginal, secțiuni axiale și sagitale în ponderație T2 cu evidențierea unei mase cervicale în hipersemnal, fără întreruperea inelului stromal (în hiposemnal) și fără extensie parametrială – stadiu IB, tratament chirurgical; G - gel în vagin pentru o mai bună delimitare a peretelui vaginal, U - vezica urinară

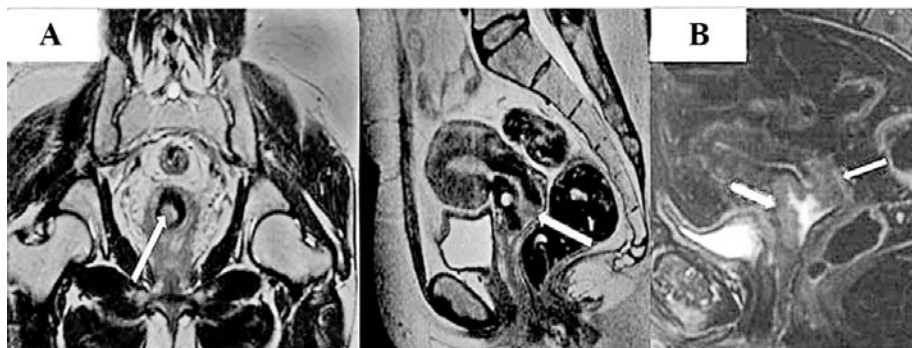


Fig. 2. (A) IRM fără gel transvaginal, secțiuni axiale și sagitale în ponderație T2 cu evidențierea unei mase cervicale în hipersemnal, fără întreruperea inelului stromal (în hiposemnal) și fără extensie parametrială – stadiu IB, tratament chirurgical; (B) același pacient, IRM cu gel, secțiune sagitală în ponderație T2 cu evidențierea masei cervicale în hipersemnal (>4 cm), cu extensie în treimea superioară a vaginului – stadiu IIA, radioterapie

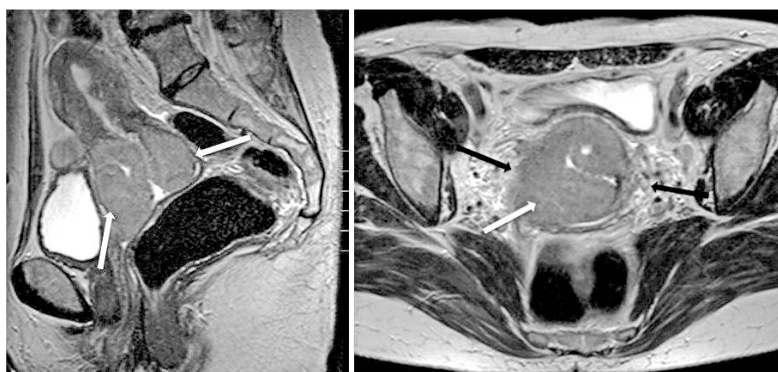


Fig. 3. IRM secțiuni sagitale și axiale în ponderație T2, cu evidențierea unei mase tumorale (săgeți albe) la nivelul colului uterin, în hipersemnal, cu infiltrația în benzi a grăsimii peritumorale, interfață spiculată tumoare parametru, și extindere tumorală nodulară în parametru (săgeți negre) – stadiu IIB, radioterapie

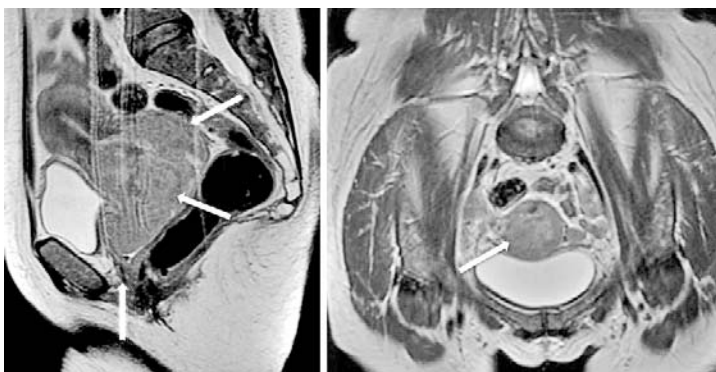


Fig. 4. IRM secțiuni sagitale și axiale în ponderație T2 la nivelul uterului, cu evidențierea unei mase tumorale (săgeata albă) în hipersemnal la nivelul colului, extinsă la nivelul peretelui pelvin (săgeți galbene) – stadiu IIIB, radioterapie

Manifestările determinate prin IRM includ următoarele (fig. 2,3):

- Conturul cervical neregulat, pierderea definirii sale
- invazie stromală
- îngroșarea totală a peretelui stromal, însoțit de neregularități în spațiul dintre tumoră și parametrium, proeminența asimetrică a tumorii
- invazie stromală în grosimea parametriumului.

În plus față de extensia tumorii dincolo de colul uterin, fornixul vaginal ar trebui să fie invadat înainte

de invazia parametriului este suspectată la pacienții cu tumori din porțiunea vaginală a colului uterin.

Stadiu III – constatările imagistice prin IRM

Manifestările determinate prin IRM includ următoarele (fig. 4):

- tumora din parametriu, se extinde dincolo de marginile laterale ale ligamentului cardinal sau cu 2-3 mm de peretele lateral pelvin
- țesuturilor moi confluențe sau neregulate, îngroșate, care se extind prin parametrium la mușchiul obturator intern sau piriformis

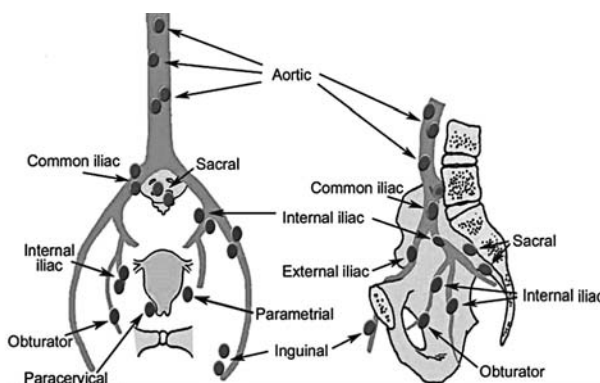


Fig. 5. Schema ganglionilor limfatici locoregionali a cancerului de col uterin

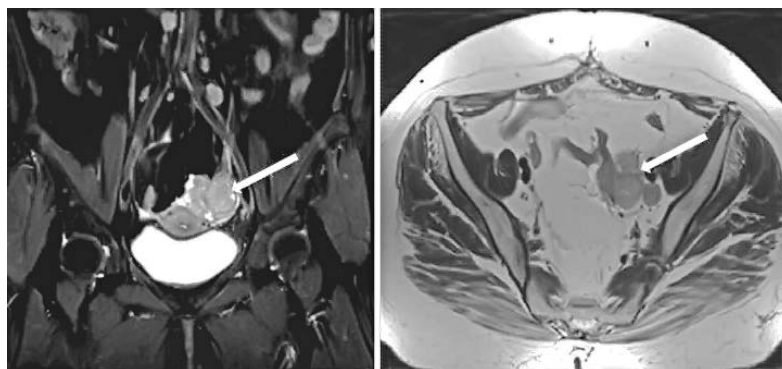


Fig. 6. Pacientă depistată cu CCU, IRM secțiuni axiale și coronale în ponderație T2, evidențiază adenopatii abdomino-pelvine – stadiu IIIB

- Pierderea intensității normale, scăzute a semnalului mușchiului peretelui lateral pelvin, care este adiacent tumorii

- O formațiune de volum care încorporează mușchii pelvieni a peretelui lateral și invadează straturile grăsoase adiacente

- incapsularea vaselor iliace de tumoare.

Stadiu IV – constatările imagistice prin IRM

Manifestările determinate prin IRM includ următoarele:

- invazia focală a grăsimii perivezicale sau perirectale

- perturbarea segmentară a intensității semnalului scăzut al vezicii urinare sau a peretelui rectal, care este adiacent tumorii

- extensia intraluminală a formațiunii de volum

- îngroșarea excentrică sau asimetrică a peretelui, care poate fi uniformă, nodulară, sau zimțată.

Evaluarea ganglionilor limfatici se bazează pe criterii de mărime morfologice (fig. 5). Ei au fost detectați cel mai bine în imagini ponderate T2, la care au demonstrat o intensitate a semnalului intermediar și au fost bine diferențiați de mușchi și vase de sânge. Diagnosticul de adenopatie pelvină, lomboaortică, inghinală sau retroperitoneală poate fi pus când: un ganglion de formă ovală prezintă un diametru ≥ 10 mm sau un ganglion de formă rotundă prezintă un diametru ≥ 8 mm [9] (fig. 6). La unii pacienți, planificarea

tratamentului poate necesita o biopsie a ganglionilor limfatici care apar măriți pe IRM.

IRM are un rol primordial pentru aprecierea dimensiunilor tumorii, care este un factor de prognostic important: supraviețuirea pacienților cu cancerul de col uterin cu dimensiuni mai mici de 3 cm este de 85% și de 65% dacă tumora este mai mare de 3 cm cu un risc mai ridicat de afectare a ganglionilor limfatici [17].

Distincția între stadiul IB și IIB este o etapă importantă în bilanțul preterapeutic, deoarece se modifică strategia de tratament: cancerul în stadiile IB și IIA (CCU < 4 cm) beneficiază de un tratament chirurgical, pe când stadiile IIA (CCU > 4 cm)-IV de o radioterapie de prima intenție, asociat cu un tratament complementar chirurgical sau chimioterapic în dependență de stadiul maladiei.

În plus față de furnizarea de informații detaliate cu privire la invazia tumorii în organele adiacente și peretele pelvin, modalitate dovedită, de asemenea e utilă pentru evaluarea metastazelor nodale (sensibilitate 89%).

Limitarea stadializării prin IRM

IRM are limitări legate de evaluarea modificărilor morfologice în organe sau regiuni anatomice care pot fi implicate în răspândirea tumorii, care sunt similare cu limitările CT. Limitele suplimentare pentru stadializarea IRM a cancerului de col uterin includ următoarele:

- Hipersemnal a leziunii cervicale pe secvențele T2 nu este specific pentru carcinom; leiomiom de col uterin, modificări postbiopsie, chist nabothian și boala inflamatorie poate avea un semnal similar.

- Constatări fals pozitive din cauza edemului hiperintens și modificări inflamatorii, din jurul tumorii primare sau prezente în organele adiacente, duc la supraestimarea dimensiunii tumorii sau invazia ei.

- Dificultate în vizualizarea stromei rămase normală de col uterin și fornix vaginal.

- Dificultăți în evaluarea stării parametrium sau a vaginului în stabilirea de invazie în grosimea totală a stromei cervicale, în special atunci când o tumoare voluminoasă este prezentă.

Concluzii

IRM-ul este modalitatea imagistică de alegere pentru evaluarea mărimii tumorii, stadializarea tumorii cervicale, evaluarea răspunsului la tratament și detectarea reapariției tumorii și potențiale complicații. Are o sensibilitate deosebit de ridicată și specificitate pentru detectarea invaziei vaginale și urinare. Pentru a răspunde la diverse întrebări legate de strategia terapeutică, este necesar aplicarea tehnicii ponderat T2 sagital și transversal (perpendicular pe axul colului) și un studiu în T1 transversal pelvisului. Distensia vaginului cu gel este un procedeu ieftin, bine tolerat, care ar putea îmbunătăți evaluarea prin IRM a cancerului de col uterin.

Bibliografie

1. Benedet JL, Bender H, Jones H, Ngan HY, Pecorelli S. *FIGO staging classifications and clinical practice gui-*

delines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Int J Gynaecol Obstet 2006; 20: p. 209–262.

2. Bipat S, Glas AF, van der Velden J, Zwinderman AH, Bossuyt PMM, Stoker J. *Computed tomography and magnetic resonance imaging in staging of uterine cervical carcinoma: a systematic review. Gynecol Oncol* 2006;91: p. 59–66.

3. Chen NJ. *Vagina invasion by cervical carcinoma. Acta Med Okayama* 1984;38: p. 305-13.

5. Colletini F, Hamm B. *Uterine cervical cancer: Preoperative staging with magnetic resonance imaging. Radiology* 2011; 51: p. 589-595.

6. Eifel PJ, Berek JS, Markman, M. *Cancer of the cervix, vagina, and vulva. Principles and Practice of Oncology 9th ed. Philadelphia.* 2011: p. 1311-1344.

7. Ferlay F, Bray F, Pisanni P, Parkin DM. *Globocan 2002: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. IARC Cancer Base No. 5, version 2.0. Lyon: IARC Press, 2007.*

8. Hricak H, Mendelson E, Bohm-Velez M, et al. *Role of imaging in cancer of the cervix. American College of Radiology. Radiology* 2006; 215: p. 925–930.

9. Jena A, Oberoi R, Rawal S, Das SK, Pandey KK. *Parametrial invasion in carcinoma of cervix: Role of MRI measured tumour volume. Br J Radiol* 2005;78: p. 1075-1077.

10. Ozsarlak O, Tjalma W, Schepens E, et al. *The correlation of preoperative CT, MR imaging, and clinical staging (FIGO) with histopathology findings in primary cervical carcinoma. Eur Radiol* 2006; 13: p. 2338–2345.

11. Stenstedt K, Hellström AC, Fridsten S, Blomqvist L. *Impact of MRI in the management and staging of cancer of the uterine cervix. Acta Oncologica* 2011;50: p. 420-426.

FIXAREA SEGMENTARĂ INTERNĂ A COLOANEI VERTEBRALE CU ȘURUBURI PEDICULARE TRASCORTICALE

Revista literaturii

Serghei Borodin – doctorand,

Catedra de neurochirurgie,

USMF „Nicolae Testemițanu”

tel.: 069308347, borodin.serghei@gmail.com

Rezumat

Scopul studiului a fost de a prezenta traiectoria prin osul cortical a șuruburilor transpediculare, o tehnică chirurgicală nouă, de fixare a coloanei vertebrale. *Metodologia studiului.* Datele analizate în acest studiu au fost colectate din articole aparținând bazelor de date Ovid Medline, Pubmed și Cochrane, publicate pînă în Decembrie 2016. Au fost selectate studii originale și recenzii critice relevante pentru tehnica transcorticală și fixarea cu șuruburi transpediculare. *Rezultatele obținute.* Tehnica transcorticală a fost propusă pentru prima dată în anul 2009 ca metodă nouă de fixare a coloanei vertebrale lombare. Am analizat conceptul, datele studiilor morfometrice, caracteristicile biomecanice și aplicațiile clinice ale tehnicii transcorticale. Traiectoria prin osul cortical urmează o direcție laterală în plan transvers și o angulare caudală în plan sagital. Această tehnică este mai puțin invazivă, îmbunătățește puterea de ancorare osoasă a șurubului și reduce

riscul leziunilor neuro-vasculare. *Concluzie.* Tehnica transcorticală este o opțiune alternativă sigură a fixării vertebrale cu șuruburi transpediculare.

Cuvinte-cheie: șurub transpedicular, traiectoria osoasă corticală, osteoporoza, chirurgie minimal invazivă

Summary. Cortical bone trajectory for pedicle screw fixation of the lumbar spine: a Review of published reports

The purpose of this study was to demonstrate the pedicle cortical bone trajectory (CBT) screw fixation technique, a new fixation technique for lumbar surgery. *Methods.* The data analyzed in this review are from articles reported in Ovid Medline, PubMed and Cochrane databases, published up to December 2016. Original articles and critical reviews relevant to CBT technique and lumbar pedicle fixation were selected. *Results.* CBT technique was introduced as a new fixation method for lumbar pedicle surgery in 2009. We reviewed the concepts, morphometric study, biomechanical characteristics and clinical applications of CBT technique. This technique is reportedly less invasive, improves screw–bone purchase and reduces neurovascular injury risk. *Conclusion.* CBT technique is a safe alternative option of the lumbar pedicle fixation, especially for patients with osteoporosis and obesity.

Key words: pedicle screw, cortical bone trajectory, osteoporosis, minimally invasive surgery

Резюме. Кортикальная траектория винтов для фиксации поясничного отдела позвоночника: обзор опубликованных отчетов

Целью данного исследования было продемонстрировать новую технику фиксации позвоночника при помощи транскортикальных винтов. Данные, проанализированные в этом обзоре, получены из статей, опубликованных до декабря 2016 года в базах данных Ovid Medline, PubMed и Cochrane. Были выбраны оригинальные статьи и критические обзоры, относящиеся к методу транскортикальной траектории и транспедикулярной фиксации поясничного отдела позвоночника. Транскортикальный метод был впервые представлен как новый метод фиксации для хирургии позвоночника в 2009 году. Мы рассмотрели концепции, морфометрическое исследование, биомеханические характеристики и клинические применения транскортикальной траектории. Эта методика менее инвазивна, улучшает костную фиксацию винтов и уменьшает риск повреждения нейро-сосудистых структур. Заключение: Транскортикальный метод является безопасным альтернативным вариантом транспедикулярной фиксации позвоночника, особенно для пациентов с остеопорозом и ожирением.

Ключевые слова: транспедикулярная фиксация, транскортикальная траектория, остеопороз, малоинвазивная хирургия

Introducere. Timp de câteva decenii, spondilozinzeza cu șuruburi transpediculare a fost principala tehnică de stabilizare a coloanei vertebrale, proprietățile sale biomecanice fiind superioare altor tipuri de fixare [1]. Fixarea transpediculară oferă avantaje multiple, oferind o corecție mai bună a diformităților spinale, o rată redusă a slăbirii fixării și a non-uniunii [2,3]. Prin urmare, această tehnică a fost folosită în tratamentul diferitor patologii ale coloanei vertebrale, cum ar fi fracturile, tumorile, boala degenerativă etc.

Calea tradițională de inserție a șurubului în pedicul implică o traiectorie din lateral spre medial, cu punctul inițial de inserție localizat la joncțiunea apofizei transverse și a peretelui lateral al fațetei articulare [4,5]. Tehnica tradițională de fixare transpediculară este asociată cu unele complicații specifice. Rata de malpoziție a șuruburilor variază între 21%-40% în diferite studii, chiar și cu utilizarea tehnicilor de neuronavigație [6-8]. Este posibilă slăbirea șuruburilor și pierderea stabilității construcției, în special în cazul pacienților cu osteopenie sau osteoporoză [9]. Alte dezavantaje includ disecția musculară excesivă, necesară pentru inserția șuruburilor în pediculi din cauza traiectoriei latero-mediale [10,11] și riscul crescut de lezare a structurilor neurovascu-

lare din cauza plasării incorecte a șuruburilor transpediculare [12,13].



Fig. 1. Traiectoria prin osul cortical, profil lateral

Recent, au fost propuse o serie de inovații în design-ul și în tehnica de implantare a șuruburilor, inclusiv și propunerea unei traiectorii alternative, care vizează inserția șurubului în țesutul osos cu o densitate mai înaltă. Santoni et al. au fost primii care au raportat traiectoria prin osul cortical (TOC), în care

șuruburile urmează o cale laterală în planul axial și o orientare caudo-cefalică în plan sagital (fig. 1-2). În contrast cu tehnica tradițională de fixare cu șuruburi transpediculare, șuruburile cu TOC nu penetrează spațiul trabecular al corpului vertebral [14]. Deși mai multe studii morfometrice și biochimice susțin utilizarea TOC [5,12,14-20], există puține studii clinice care ar investiga reușita acestei tehnici în cazul pacienților cu patologii ale coloanei vertebrale lombare [5,12,14-29]. Traectoria șurubului cu TOC este demonstrată în fig. 1. Vom analiza în continuare istoricul, dezvoltarea, dovezile clinice și cele biomecanice pentru TOC, ca pe o tehnică alternativă inserției transpediculare a șurubului.

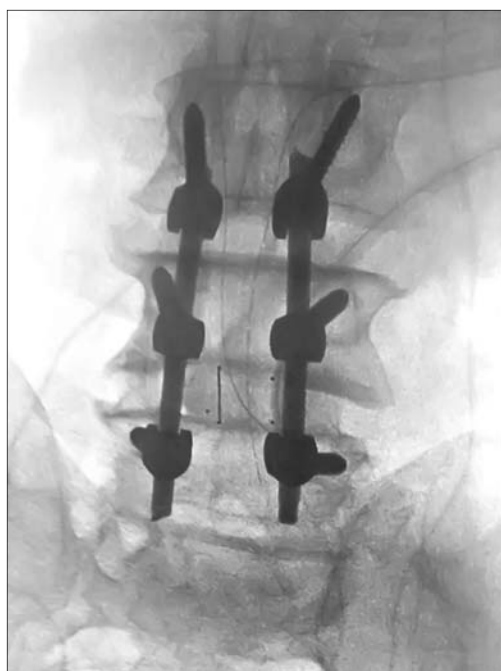


Fig. 2. Traectoria prin osul cortical, incidentă antero-posterioară

Metode

Au fost selectate studiile relevante, publicate până în Decembrie 2016, din bazele de date electronice: Ovid Medline, PubMed, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews [31]. Pentru a crește la maxim sensibilitatea căutării, termenii „cortical bone”, „cortical bone trajectory”, „CBT”, „media-lateral superior trajectory”, „spine”, „pedicle screw”, „MIDLF”, „midline lumbar fusion” au fost combinați atât ca cuvinte cheie, cât și ca termeni MeSH. Listele de referințe bibliografice ale articolelor selectate au fost revizuite pentru a identifica studii adiționale potențial relevante. Au fost incluse studiile biomecanice, morfometrice sau clinice, care raportau complicațiile, tehnica, eficacitatea, anatomia sau studiile animale sau cadaverice pe fixarea coloanei vertebrale cu șuruburi cu TOC.

Rezultate

Dovezile biomecanice și morfometrice

De la studiul biomecanic al lui Santoni et al. [14], au fost realizate câteva studii morfometrice și biomecanice care compară proprietățile șuruburilor tradiționale cu șuruburile cu TOC.

În anul 2013, Matsukawa et al. a realizat un studiu morfometric în care au analizat 100 de investigații CT ale pacienților adulți, care au beneficiat de examinare imagistică spinală, oferind primele măsurări ale noii traiectorii corticale [15]. Ulterior, Perez-Orribo et al. au efectuat teste non-distructive de flexibilitate pe coloanele vertebrale cadaverice [18]. Nu au fost constatate diferențe în diapazonul de mișcare sau în zona laxă, între șuruburile tradiționale și șuruburile cu TOC, în timpul testelor de flexiune sau extensie. Cu toate acestea, s-a observat că TOC a permis un diapazon mai vast al „zonei rigide” față de șuruburile transpediculare tradiționale, în timpul testelor de rotație axială. Într-un alt studiu de evaluare a variabilelor similare, Calvert et al. a demonstrat că șuruburile cu TOC oferă o rigiditate similară șuruburilor transpediculare tradiționale în timpul testelor de flexiune, extensie, flexiune laterală și rotație axială, în cazul construcțiilor cu șurub de salvare [16]. Acest studiu oferă dovezi pentru extinderea aplicabilității șuruburilor cu TOC ca alternativă pentru șuruburile transpediculare tradiționale în repararea construcțiilor transpediculare eșuate. Un studiu recent a comparat stabilitatea pe termen lung a șuruburilor cu TOC și a celor tradiționale în urma uzurii simulate *in vivo* a coloanei vertebrale [19]. Testele de flexibilitate la flexiune-extensie, flexiune laterală și rotație axială au avut rezultate statistice echivalente pentru șuruburile cu TOC și șuruburile tradiționale. Astfel, există tot mai multe dovezi care sugerează că TOC oferă o stabilitate cel puțin comparabilă șuruburilor transpediculare tradiționale.

Pentru a evalua puterea de fixare a șuruburilor corticale sub acțiunea sarcinilor fiziologice, Baluch et al. a realizat un studiu uman cadaveric în care au fost inserate șuruburi corticale pe de o parte și șuruburi transpediculare tradiționale pe partea controlaterală la 17 nivele vertebrale (Th11-L5) și apoi au fost efectuate scanări CT cantitative [17]. După ciclul de basculare cranio-caudală cu creștere progresivă a încărcăturii fiziologice, ei au demonstrat că șuruburile cu TOC au fost asociate cu o rezistență mai bună la testul cu basculare (184 cicluri față de 102 cicluri) și o forță de rezistență mai mare (398N față de 300N) comparativ cu șuruburile cu traiectorie tradițională. Astfel, acești cercetători au demonstrat că TOC oferă o stabilitate superioară celei tradiționale. Matsukawa et al. au măsurat intraoperator cuplul forței de inserție

a șurubului cu TOC și a șurubului transpedicular la 48 de pacienți și a demonstrat că cuplul forței de inserție al șurubului are o valoare robustă de precizie a rezistenței la smulgere [5,32]. De asemenea, ei au demonstrat că cuplul forțelor de inserție a șuruburilor corticale a fost de 1,71 ori mai mare decât cea a tehnicii tradiționale, ceea ce sugerează un avantaj pentru TOC. Cu toate acestea, trebuie remarcat faptul că această diferență favorabilă nu poate fi atribuită doar traiectoriei corticale: lungimea mai scurtă a șurubului și diametrul mai mic al șurubului cu TOC poate contribui, de asemenea, la forța de smulgere și respectiv la stabilitatea șurubului. Dovezile biomecanice pentru șuruburile cu TOC sunt rezumate în *tab. 1*.

Dovezi clinice

Există o lipsă de dovezi clinice cuprinzătoare și robuste pentru șuruburile cu TOC. În analiza noastră a rapoartelor publicate, am identificat 10 studii relevante care raportează rezultatele clinice pentru șuruburile cu TOC.

În anul 2004, Steel și colab. au raportat utilizarea unei traiectorii medio-laterale și superioare pentru plasarea șuruburilor corticale la 18 pacienți cu fracturi toraco-lombare cominutive [21]. Toți pacienții au fost mobilizați în termen de 10 zile de la intervenția chirurgicală și au avut fuziune stabilă la 6 luni postoperator. Un pacient a raportat dureri lombare la 12 luni postoperator și a fost diagnosticat cu non-uniune. În ceea ce privește complicațiile, a existat un caz de infecție a plăgii, dar nici un caz de deficit neurologic, diformitate cifotică tardivă sau eșec al fixării. Autorii au ajuns la concluzia că TOC este sigură și efektivă pentru fixarea și stabilizarea segmentelor fracturate.

În 2014, Gonchar și colab. au raportat un studiu comparativ retrospectiv a 100 de pacienți cu TOC și 63 cu șuruburi transpediculare tradiționale, care sufereau de boală degenerativă, diformități spinale, colaps vertebral osteoporotic sau traumatism al coloanei vertebrale [24]. Durata intervenției chirurgicale a fost similară pentru ambele grupuri (162 min față de 177 min respectiv). S-a înregistrat o hemoragie semnificativ mai mică în grupul TOC (177 ml față de 334 ml), dar ameliorare similară a punctajului durerii în ambele grupuri, apreciat după Scala Vizuală Analogă (VAS), Indicele de Incapacitate Oswestry (ODI) și Chestionarul de Evaluare al Asociației Japoneze a Durerii Lombare (JOABPEQ). Cel mai notabil, a existat un singur caz (1%) de slăbire a șuruburilor în grupul TOC față de 16 cazuri (25%) în grupul tradițional. Gonchar și colegii săi au raportat ulterior rezultatele unui studiu comparativ prospectiv care a inclus 30 de cazuri cu utilizarea de șuruburi cu TOC și 30 de cazuri cu implicarea șuruburilor transpediculare tradiționale, la pacienți care au fost supuși inter-

venției chirurgicale de fuziune intervertebrală la nivel lombar [23]. Indicațiile au inclus spondilolisteza la nivel L3-L5. În timp ce ambele tehnici de fixare au ameliorat semnificativ scorurile durerii, o mai mare îmbunătățire a fost observată în grupul TOC. Slăbirea șuruburilor a apărut mai frecvent în grupul cu traiectorie tradițională (șase cazuri față de un singur caz); în plus, au existat 3 cazuri de non-fuziune în grupul transpedicular față de nici unul în grupul TOC. Autorii au ajuns la concluzia că intervențiile chirurgicale minimal invazive, la un singur nivel, cu utilizarea șuruburilor cu TOC, sunt asociate cu o rată mai mică de slăbire a șuruburilor și de pierdere a corecției și sunt mai puțin invazive decât abordările tradiționale.

Iwatsuki și colab. au realizat fixarea cu șuruburi cu TOC, ghidată de *isthmus*, la 8 pacienți. Această tehnică presupune utilizarea marginii laterale a istmului și marginea superioară a foramenului intervertebral la fluoroscopia laterală, ca puncte de referință pentru introducerea șurubului, rezolvând astfel problema folosirii în calitate de reper a apofizei articulare inferioare degenerate (așa ca în tehnica originară a TOC) sau a utilizării unui punct incorect de inserție a șurubului, rezultat din cauza alunecării laterale. Nu au fost observate așa complicații cum ar fi leziunea durei mater, afectarea rădăcinilor nervoase sau fracturi. Doar un singur șurub a fost plasat incorect la utilizarea tehnicii TOC modificate, demonstrând o precizie excelentă de inserție a șuruburilor.

Mizuno și colab. au raportat rezultatele dintr-o analiză retrospectivă a 12 pacienți cu spondilolistezis lombar la un singur nivel, care au suferit o intervenție chirurgicală de fuziune intervertebrală posterioară sau transforaminală, utilizând șuruburi cu TOC [26]. A fost observată o singură complicație și anume fractura cortexului osos la locul de compresie a șurubului. Nu au existat cazuri de leziuni iatrogene ale nervilor spinali sau deficit neurologic. La 20 de luni de supraveghere postoperatorie a cinci pacienți, a fost înregistrată fuzionarea vertebrală reușită, fără eșec al sistemului de fixare sau fracturi ale tijelor. Nu au fost detectate șuruburi slăbite. Cu toate acestea, s-a constatat ca patru șuruburi (8,3%) au perforat pereții pediculelor și corpurile vertebrale, fără de a provoca leziuni ale nervilor.

Într-un studiu comparativ retrospectiv, al pacienților cu spondilolistezis lombar la un singur nivel, supuși intervenției chirurgicale de fuziune intervertebrală lombară posterioară, care a inclus 16 șuruburi cu TOC față de 19 șuruburi tradiționale, Okudara și colab. au demonstrat că șuruburile transcorticale au fost asociate cu o durată mai scurtă a timpului operator (148 min față de 184 min), o hemoragie mai mică (132g față de 184g), o ameliorare a durerii și rezulta-

te funcționale similar cu șuruburile tradiționale [27]. În grupul TOC nu s-au observat careva complicații; totuși a existat un caz de infecție profundă a plăgii și leziuni ireversibile ale structurilor nervoase în grupul cu șuruburi transpediculare tradiționale. Per total, TOC s-a dovedit a fi mai puțin invazivă, a necesitat o expunere mai redusă și a dus la o recuperare postoperatorie mai rapidă, cu mai puține complicații.

Rodriguez și colab. au raportat rezultatele fixării coloanei vertebrale cu șuruburi cu TOC la 5 pacienți [28]. Nu au fost înregistrate complicații postoperatorii și toți pacienții au fost externati după o spitalizare medie de 2,8 zile. La vizitele postoperatorii toți pacienții au raportat ameliorarea simptomelor, trei au raportat reducerea dozei de analgezice. Astfel, acest studiu mic a demonstrat rezultate clinice bune pentru șuruburile cu TOC, plasate cu ajutorul ghidării CT.

Takata și colab. au raportat o durată medie a operației de 175,8 min, cu hemoragie intraoperatorie variind de la 70 ml până la 200 ml la șase pacienți cu spondilolistezis degenerativ [29]. Nici un pacient nu a necesitat hemotransfuzii. Nu au fost înregistrate complicații chirurgicale, cu excepția unei infecții ușoare de origine neidentificată, observată la vizita de 6 săptămâni postoperator. La 3 luni postoperator rata medie de alunecare a scăzut de la 19,8% până la 3,9%.

Discuție

Studii anterioare

Înainte de introducerea de Santoni și colab. a traiectoriei prin osul cortical [14], mai multe studii au propus traiectorii alternative pentru șuruburile transpediculare, care nu urmează axa anatomică a pediculului vertebral. În 1976 și 1992, Roy-Camille și colab. au descris o traiectorie verticală de inserție a șurubului, care intersectează axa pediculului și contactează o porțiune mai mare de os cortical la capătul șurubului decât în tehnicile tradiționale [33, 34]. Cu toate acestea, doar în anul 2007 Sterba și colab. au evaluat formal proprietățile biomecanice ale șuruburilor verticale paralele și au demonstrat că acestea sunt asociate cu o stabilitate și rezistență la smulgere superioare comparativ cu șuruburile cu orientare clasică [35].

În ultimii 10 ani au fost raportate mai multe cazuri clinice de aplicare a traiectoriei corticale pentru fixarea coloanei vertebrale [21,30]. Traiectoria prin osul cortical a fost numită inițial „traiectorie medio-latero-superioară” (MLST) (fig. 1) și a fost folosită la început pentru fixarea mono-segmentară a fracturilor cominutive toraco-lombare. Au fost obținute rezultate satisfăcătoare, fără nici un caz de deficit neurologic sau eșec al instrumentării. Aceste studii timpurii au pus bazele pentru dezvoltarea traiectoriilor alternative pentru șuruburile transpediculare.

Evoluțiile recente

Din momentul descrierii sale inițiale în 2009, au fost raportate mai multe progrese și variații ale TOC pentru fixarea transpediculară. La o mare parte din pacienți, procesul articular inferior nu poate fi folosit ca reper sigur pentru inserția șurubului cu TOC, din cauza modificărilor sale degenerative. Iwatsuki și colab. au descris o tehnică de inserție ghidată de *isthmus* a șuruburilor cu TOC [25]. Această modificare oferă repere alternative pentru inserția precisă a șuruburilor cu TOC și include fluoroscopia intraoperatorie pentru a evita malpoziția șuruburilor.

Ueno și colab. au raportat recent un singur caz în care a fost folosită tehnica cu traiectorie dublă; aceasta implică inserția în același pedicul, simultan a două șuruburi: unul pe cale transpediculară tradițională și altul cu TOC [22]. Convergența traiectoriilor ar trebui să crească rezistența la smulgere a șuruburilor și forța de prindere de corpul vertebral.

Matsukawa și colab. au extins utilizarea șuruburilor cu TOC și pentru pediculii sacrali, cu o traiectorie care penetrează platoul terminal al vertebrei S1, având un punct de intrare mai medial decât în abordul tradițional [20]. Punctul de inserție este situat la intersecția apofizei articulare superioare S1 și marginea inferioară a apofizei articulare inferioare L5; această tehnică realizează o creștere de 141% a cuplului forței de inserție față de tehnicile tradiționale.

Utilizarea navigației CT-ghidate în timpul inserției șuruburilor cu TOC pentru boala segmentului adiacent a fost recent descrisă de Rodriguez și colab. [28]. Avantajul principal oferit de această tehnică nouă este că elimină necesitatea de a expune, înlătura sau de a conecta instrumentația pre-existentă. Însă nu a fost determinat dacă această tehnică este potrivită pentru artrodezele lombare multi-nivelare.

Mizuno și colab. au raportat recent un abord nou, denumit „fuziune lombară mediană”, care are ca scop realizarea simultană a laminectomiei microchirurgicale și a fixării cu șuruburi transcorticale, prin intermediul unui abord chirurgical posterior median [26]. Avantajele oferite de această tehnică este că decompresia și fuziunea pot fi ambele realizate într-un singur acces chirurgical, evitându-se astfel daunele care pot rezulta din utilizarea abordărilor multiple, în intervenții chirurgicale separate. Autorii pledează pentru acest abord în cazul spondilolistezisului lombar care necesită decompresie mediană concomitentă.

Avantaje și dezavantaje

Noua tehnică de fixare transpediculară cu șuruburi cu TOC are mai multe avantaje față de abordările tradiționale.

1. Traiectoria corticală este considerată mai puțin

invazivă decât traiectoria tradițională de-a lungul axului pediculului. Punctul de inserție inițial este localizat medial de *pars interarticularis*, ce permite realizarea unor incizii mai mici, o disecție și o retracție musculară mai mică. Acest lucru este deosebit de relevant pentru pacienții obezi sau cu obezitate morbidă, la care incizia, expunerea și abordul chirurgical sunt deosebit de dificile. Perioperator acest avantaj se realizează teoretic printr-o reducere a hemoragiei intra și postoperatorii, a durerii postoperatorii și a duratei spitalizării cât și accelerarea recuperării postoperatorii.

2. TOC poate reduce leziunea sau traumatismul structurilor neurovasculare aflate în proximitatea pediculului vertebral. Având în vedere faptul că traiectoria este orientată lateral în planul transversal și caudo-cefalic în planul sagital, șurubul urmează o cale care se îndepărtează de rădăcinile nervoase, de sacul dural și de structurile vasculare anterioare. Prin urmare, există un risc redus de prejudiciu neurovascular, ceea ce înseamnă o modalitate mai sigură de inserție a șuruburilor transpediculare.

3. TOC poate evita, de asemenea, leziunea ramurilor mediane, care au originea de la ramurile dorsale ale fiecărui nerv spinal lombar. În mod normal, ramura mediană este susceptibilă de a fi lezată în timpul inserției șuruburilor transpediculare tradiționale, în special în apropierea apofizei mamelare [15,36]. Cu toate acestea, în cazul TOC, riscul redus de lezare a ramurii mediane se poate exprima într-un risc redus de radiculită postoperatorie [15].

Fixarea cu șuruburi transcorticale este asociată cu diverse dezavantaje și complicații. Există un risc crescut de fractură a pediculului în caz dacă este utilizat un șurub de dimensiuni necorespunzătoare. Adâncimea incorectă de penetrare a șurubului poate crește, de asemenea, riscul lezării rădăcinii nervoase superioare [26,37,38]. Aceste complicații potențiale evidențiază nevoia de înțelegere aprofundată a anatomiei atât pre cât și intraoperator [15]. Eșecul de a alinia șuruburile transpediculare într-o singură linie în plan sagital poate crește dificultatea plasării tijelor. La pacienții cu articulații distruse parțial sau complet, în special la cei cu artrodeza intervertebrală, reperele anatomice pentru inserția șuruburilor cu TOC nu mai sunt disponibile [25]. Noua tehnică ghidată de istm, propusă de Iwatsuki și colab. poate ajuta la rezolvarea acestei probleme. Ca și în cazul altor abordări chirurgicale care necesită imagistică intraoperatorie, există o expunere potențială crescută la radiațiile ionizante în cadrul intervențiilor cu TOC, în special în fazele inițiale ale curbei de învățare, cu durate mai îndelungate ale timpului operator [25]. Tehnicile hibrid ale TOC pot extinde, de asemenea, durata intervenției chirurgicale și a expunerii, ceea ce poate duce la rate

crescute ale infecției, ale hemoragiei și ale cheltuielilor aferente. Trebuie remarcat faptul că până în prezent cele mai multe studii clinice și biomecanice au fost eterogene în ceea ce privește tehnica de inserție, dimensiunile și diametrul șuruburilor cu TOC, acest lucru trebuie considerat în timpul planificării intervenției chirurgicale.

Neajunsurile dovezilor clinice

În general, evidențele clinice disponibile în prezent furnizează date preliminare promițătoare, care demonstrează că eficacitatea și siguranța șuruburilor cu TOC este cel puțin comparabilă cu cea a șuruburilor transpediculare tradiționale. Cu toate acestea, studiile clinice date au următoarele limitări:

1. Deoarece studiile raportate sunt mici, există o posibilă lipsă de putere statistică adecvată pentru detectarea complicațiilor asociate cu TOC.

2. Design-ul non-randomizat al studiului poate submina rezultatele și tendințele raportate, din cauza potențialei părtiniri în timpul selecției pacienților.

3. Deoarece există o eterogenitate printre studii în ceea ce privește tehnica chirurgicală a TOC, lungimea și diametrul șurubului, tehnicile de navigație și durata de supraveghere, rezultatele lor nu pot fi direct comparabile.

În consecință, datele publicate până în prezent sunt insuficiente pentru a emite concluzii definitive și recomandări oficiale. Trebuie luate în considerare o serie de alte limitări. Cu toate că studiile biomecanice sugerează că șuruburile cu TOC au o rezistență bună la smulgere, diametrul mediu al șurubului este de obicei mai mic decât în tehnica tradițională. Nu există date suficiente referitoare la rata de fractură a șuruburilor și frecvența fuziunilor tardive. În plus, din cauza că mulți chirurghi folosesc o tehnică free-hand de inserție a șuruburilor transpediculare tradiționale, durata inserției per șurub este de așteptat să fie mai scurtă decât în cazul șuruburilor cu TOC, deoarece nu este necesară ghidarea imagistică intraoperatorie.

Indicații și contraindicații

Pentru a furniza dovezi clinice robuste în favoarea utilizării șuruburilor cu TOC, sunt necesare studii prospective vaste, cu standardizarea tehnicii chirurgicale și a modalității raportării rezultatelor [31,39]. Pe baza dovezilor disponibile curent, indicațiile pentru inserția șuruburilor cu TOC includ: (I) fixarea posterioară în timpul artrodezei lombare; (II) laminectomie decompresivă în care este necesară fuziunea; (III) artrodeza lombară transforaminală care necesită instrumentație; (IV) pacienții obezi, care ar beneficia dintr-un abord mai puțin invaziv și (V) pacienții cu osteopenie sau osteoporoză, care ar beneficia din achiziționarea crescută a osului cu densitate înaltă și din stabilitatea șuruburilor cu TOC. Tehnica TOC

poate fi utilă în patologii cum ar fi osteogeneza imperfectă sau scolioza neuromusculară cu osteoporoză exprimată; totuși această posibilitate urmează încă a fi susținută de date clinice.

Contraindicațiile pentru șuruburile cu TOC includ: (I) construcții mai lungi de 3 niveluri sau scolioză la mai multe niveluri; (II) *pars interarticularis* îngust și pediculi mici congenital. Contraindicațiile absolute includ (III) defect congenital al *pars*-ului și lipsa osului cortical în regiunea *pars*-ului.

Concluzii

Tehnica de fixare a coloanei vertebrale cu șuruburi pediculare transcorticale oferă mai multe avantaje față de șuruburile transpediculare tradiționale. Studii biomecanice au confirmat avantajele TOC, inclusiv ancorarea sporită la țesutul osos și stabilitate, care sunt cel puțin comparabile cu traiectoriile tradiționale. Cu toate acestea, există încă o lipsă de date clinice robuste pentru susținerea utilizării TOC în chirurgia lombară. Sunt necesare studii clinice suplimentare, cu termen îndelungat de supraveghere a pacienților operați cu șuruburi transcorticale pentru stabilizarea coloanei vertebrale în diverse patologii ale coloanei vertebrale.

Bibliografie

- Roy-Camille R, Saillant G, Mazel C. Plating of thoracic, thoracolumbar, and lumbar injuries with pedicle screw plates. *Orthop Clin North Am*, 1986, 17: 147–159.
- Suk SI, Lee CK, Min HJ, Cho KH, Oh JH. Comparison of Cotrel–Dubouset pedicle screws and hooks in the treatment of idiopathic scoliosis. *Int Orthop*, 1994, 18: 341–346.
- Hart RA, Hansen BL, Shea M, Hsu F, Anderson GJ. Pedicle screw placement in the thoracic spine: a comparison of image-guided and manual techniques in cadavers. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2005, 30: E326–E331.
- Inceoglu S, Montgomery WH Jr, St Clair S, McLain RF. Pedicle screw insertion angle and pullout strength: comparison of 2 proposed strategies. *J Neurosurg Spine*, 2011, 14: 670–676.
- Matsukawa K, Yato Y, Kato T, Imabayashi H, Asazuma T, Nemoto K. *In vivo* analysis of insertional torque during pedicle screwing using cortical bone trajectory technique. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2014, 39: E240–E245.
- Weinstein JN, Spratt KF, Spengler D, Brick C, Reid S. Spinal pedicle fixation: reliability and validity of roentgenogram-based assessment and surgical factors on successful screw placement. *Spine (Phila Pa 1976)*, 1988, 13: 1012–1018.
- Laine T, Lund T, Ylikoski M, Lohikoski J, Schlenzka D. Accuracy of pedicle screw insertion with and without computer assistance: a randomised controlled clinical study in 100 consecutive patients. *Eur Spine J*, 2000, 9: 235–240.
- Gertzbein SD, Robbins SE. Accuracy of pedicular screw placement *in vivo*. *Spine (Phila Pa 1976)*, 1990, 15: 11–14.
- Wittenberg RH, Shea M, Swartz DE, Lee KS, White AA 3rd, Hayes WC. Importance of bone mineral density in instrumented spine fusions. *Spine (Phila Pa 1976)*, 1991, 16: 647–652.
- Mobbs RJ, Sivabalan P, Li J. Technique, challenges and indications for percutaneous pedicle screw fixation. *J Clin Neurosci*, 2011, 18: 741–749.
- Rao PJ, Maharaj MM, Phan K, Lakshan Abeygunasekara M, Mobbs RJ. Indirect foraminal decompression following anterior lumbar interbody fusion (ALIF): a prospective radiographic study using a new pedicle to pedicle (P-P) technique. *Spine J*, 2015, 15: 817–824.
- Matsukawa K, Yato Y, Hynes RA, *et al.* Cortical bone trajectory for thoracic pedicle screws: a technical note. *J Spinal Disord Tech*, 2014 Jul 29. [Epub ahead of print].
- Luther N, Iorgulescu JB, Geannette C, *et al.* Comparison of navigated versus non-navigated pedicle screw placement in 260 patients and 1434 screws: screw accuracy, screw size, and the complexity of surgery. *J Spinal Disord Tech*, 2015, 28: E298–E303.
- Santoni BG, Hynes RA, McGilvray KC, *et al.* Cortical bone trajectory for lumbar pedicle screws. *Spine J*, 2009, 9: 366–373.
- Matsukawa K, Yato Y, Nemoto O, Imabayashi H, Asazuma T, Nemoto K. Morphometric measurement of cortical bone trajectory for lumbar pedicle screw insertion using computed tomography. *J Spinal Disord Tech*, 2013, 26: E248–E253.
- Calvert GC, Lawrence BD, Abtahi AM, Bachus KN, Brodke DS. Cortical screws used to rescue failed lumbar pedicle screw construct: a biomechanical analysis. *J Neurosurg Spine*, 2015, 22: 166–172.
- Baluch DA, Patel AA, Lullo B, *et al.* Effect of physiological loads on cortical and traditional pedicle screw fixation. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2014, 39: E1297–E1302.
- Perez-Orribo L, Kalb S, Reyes PM, Chang SW, Crawford NR. Biomechanics of lumbar cortical screw-rod fixation versus pedicle screw-rod fixation with and without interbody support. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2013, 38: 635–641.
- Radcliff K, Klocke N, Harris J, *et al.* Simulating the long-term biomechanical performance of cortical screws: can a more MIS screw option provide equivalent stability as traditional pedicle screws? *Proceeding of SMISS Global Forum*, 2014.
- Matsukawa K, Yato Y, Kato T, Imabayashi H, Asazuma T, Nemoto K. Cortical bone trajectory for lumbosacral fixation: penetrating S-1 endplate screw technique: technical note. *J Neurosurg Spine*, 2014, 21: 203–209.
- Steel TR, Rust TM, Fairhall JM, Mobbs RJ. Monosegmental pedicle screw fixation for thoraco-lumbar burst fracture. *J Bone Joint Surg Br*, 2004, 86 (Suppl. IV): 458.
- Ueno M, Imura T, Inoue G, Takaso M. Posterior corrective fusion using a double-trajectory technique (cortical bone trajectory combined with traditional trajectory) for degenerative lumbar scoliosis with osteoporosis: technical note. *J Neurosurg Spine*, 2013, 19: 600–607.
- Gonchar I, Kotani Y, Matsumoto Y. Cortical bone trajectory versus percutaneous pedicle screw in minimally invasive posterior lumbar fusion. *Spine J*, 2014, 14: S114–S115.

24. Gonchar I, Kotani Y, Matsui Y, Miyazaki T, Kasemura T, Masuko T. Experience of 100 consecutive spine reconstructions using cortical bone trajectory (CBT) screws vs traditional pedicle screws. Proceeding of SMISS Global Forum, 2014.
25. Iwatsuki K, Yoshimine T, Ohnishi Y, Ninomiya K, Ohkawa T. Isthmus-guided cortical bone trajectory for pedicle screw insertion. *Orthop Surg*, 2014, 6: 244–248.
26. Mizuno M, Kuraishi K, Umeda Y, Sano T, Tsuji M, Suzuki H. Midline lumbar fusion with cortical bone trajectory screw. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2014, 54: 716–721.
27. Okudaira T, Konishi H, Baba H, Hiura K, Yamashita K, Yamada S. Comparison study of lumbar interbody fusion with cortical bone trajectory screws versus conventional open posterior lumbar interbody fusion. Proceeding of SMISS Global Forum, 2014.
28. Rodriguez A, Neal MT, Liu A, Somasundaram A, Hsu W, Branch CL Jr. Novel placement of cortical bone trajectory screws in previously instrumented pedicles for adjacent-segment lumbar disease using CT image-guided navigation. *Neurosurg Focus*, 2014, 36: E9.
29. Takata Y, Matsuura T, Higashino K, *et al.* Hybrid technique of cortical bone trajectory and pedicle screwing for minimally invasive spine reconstruction surgery: a technical note. *J Med Invest*, 2014, 61: 388–392.
30. Mobbs RJ. The “medio-latero-superior trajectory technique”: an alternative cortical trajectory for pedicle fixation. *Orthop Surg*, 2013, 5: 56–59.
31. Phan K, Tian DH, Cao C, Black D, Yan TD. Systematic review and meta-analysis: techniques and a guide for the academic surgeon. *Ann Cardiothorac Surg*, 2015, 4: 112–122.
32. Zdeblick TA, Kunz DN, Cooke ME, McCabe R. Pedicle screw pullout strength. Correlation with insertional torque. *Spine (Phila Pa 1976)*, 1993, 18: 1673–1676.
33. Roy-Camille R, Saillant G, Berteaux D, Salgado V. Osteosynthesis of thoraco-lumbar spine fractures with metal plates screwed through the vertebral pedicles. *Reconstr Surg Traumatol*, 1976, 15: 2–16.
34. Roy-Camille R. Posterior screw plate fixation in thoracolumbar injuries. *Instr Course Lect*, 1992, 41: 157–163.
35. Sterba W, Kim DG, Fyhrie DP, Yeni YN, Vaidya R. Biomechanical analysis of differing pedicle screw insertion angles. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*, 2007, 22: 385–391.
36. Bogduk N, Long DM. The anatomy of the so-called “articular nerves” and their relationship to facet denervation in the treatment of low-back pain. *J Neurosurg*, 1979, 51: 172–177.
37. Lonstein JE, Denis F, Perra JH, Pinto MR, Smith MD, Winter RB. Complications associated with pedicle screws. *J Bone Joint Surg Am*, 1999, 81: 1519–1528.
38. Schulze CJ, Munzinger E, Weber U. Clinical relevance of accuracy of pedicle screw placement. A computed tomographic-supported analysis. *Spine (Phila Pa 1976)*, 1998, 23: 2215–2220, discussion 20–21.
39. Phan K, Mobbs RJ. Systematic reviews and meta-analyses in spine surgery, neurosurgery and orthopedics: guidelines for the surgeon scientist. *J Spine Surg*, 2015, doi: 10.3978/jss.2015.06.01.

IMPACTUL BOLII FICATULUI GRAS NONALCOOLIC ÎN TRANSPLANT HEPATIC: ETAPA PRETRANSPLANT

Angela Peltec – dr. șt. med., conf. univ.,

Secția endoscopie, Echipa de Transplant Hepatic, IMSP Spitalului Clinic Republican

Disciplina de gastroenterologie, Departamentul Medicina Internă,

USMF „Nicolae Testemițanu”

E-mail: apeltec@yahoo.com, mob. 079435493

Rezumat

Boala ficatului gras nonalcoolic (BFGNA) afectează o proporție substanțială din populația generală la nivel mondial. În ansamblu, prevalența crescută a BFGNA în populație poate duce la o reducere a numărului de organe pentru donare, deoarece prezența steatozei moderate până la severă în ficatul donatorului poate influența în mod semnificativ viabilitatea alogrefei. Frecvența crescută a comorbidităților medicale la pacienții cu BFGNA explică rata crescută a decesului în lista de așteptare și riscul de excludere din listă a pacientului, în timp ce se așteaptă intervenția chirurgicală. Recunoașterea acestor comorbidități este esențială pentru îmbunătățirea supraviețuirii în etapa pretransplant. Această lucrare analizează implicațiile BFGNA în transplant hepatic – etapa pretransplant.

Cuvinte-cheie: boala ficatului gras nonalcoolic, transplant hepatic

Summary. Impact of nonalcoholic fatty liver disease in liver transplantation: pretransplant phase

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) affects a substantial proportion of the general population worldwide. The increasing prevalence of NAFLD in the population at large may lead to a reduced pool of suitable donor organs, because moderate to severe steatosis in the donor organ can significantly impact allograft viability. The increased frequency of medical comorbidities in patients with NAFLD make them especially susceptible to being delisted or dying while awaiting

surgery. Recognition of these comorbidities and their respective impact is essential for improving pretransplant survivorship. This paper reviews the implications of NAFLD in the pre-liver transplantation setting.

Key words: nonalcoholic fatty liver disease, liver transplantation

Резюме. Влияние неалкогольной жировой болезни печени на трансплантацию печени: этап перед трансплантацией

Значительная часть населения в мире страдает неалкогольной жировой болезнью печени (НЖБП). Высокая распространенность неалкогольного стеатоза печени имеет важные последствия в процессе отбора доноров для трансплантации печени. Увеличение распространенности РЖБП среди населения в целом может привести к уменьшению пула подходящих донорских органов, поскольку умеренный или тяжелый стеатоз в донорском органе может значительно повлиять на жизнеспособность аллотрансплантата. Повышенная частота сопутствующих заболеваний у пациентов с НЖБП, является причиной высокой смертности и исключения из листа ожидания операции по пересадки печени. Признание этих сопутствующих заболеваний и их соответствующих последствий имеет важное значение для улучшения выживаемости на этапе до трансплантации. В данной работе рассматриваются последствия влияния НЖБП на этапе перед трансплантацией печени.

Ключевые слова: безалкогольная жировая болезнь печени, трансплантация печени

Introducere. Prevalența bolii ficatului gras non-alcoolic (BFGNA) se află în creștere continuă, ce probabil poate fi explicat prin valul de epidemie a obezității și diabetului zaharat tip II (DZT2). Comparativ cu populația generală, pacienții cu steatohepatita nonalcoolică (SHNA) au un risc crescut de deces legat de patologia cardiovasculară, hepatică [17], mortalitatea generală și deces în asociere cu carcinom hepatocelular [36].

Transplantul hepatic (TH) este singura opțiune de tratament pentru pacienții cu afecțiuni hepatice în stadiu terminal. Impactul semnificativ asupra mortalității, amplificat de prevalența tot mai mare a bolii, a dus la faptul că SHNA a devenit a treia din cele mai comune indicații pentru transplant hepatic, cu o tendință de a deveni în timp cea mai comună indicație de transplant [8].

Cu toate acestea, lipsa de organe rămâne o problemă gravă, și rata anuală de deces este de 113,6 de pacienți de pe lista de așteptare la 1000 pacient-ani cu risc (United Network for Organ Sharing at www.unos.org). Multe centre de transplant de ficat au fost nevoite să modifice criteriile de acceptabilitate pentru donatori pentru a crește volumul de organe donate. Modificarea criteriilor de donator a fost aplicat la transplant de ficat de la donator în moartea cerebrală, care au fost extinse și au inclus donatori mai în vârstă, donatorii cu ischemie prelungită, donarea după moartea cardiacă, cei cu ficat infectat cu anumite virusuri, donatori obezi, și cei cu steatoză hepatică. Cu toate acestea, din cauza deficitului de donatori de ficat disponibili, nu există o altă alternativă decât acceptarea donatorilor de ficat suboptimali, cum ar fi cei cu infiltrarea grăsoasă a ficatului. Mai mult decât atât, creșterea prevalenței BFGNA în populația generală poate duce la diminuarea pulului de organe potrivite pentru donare, deoarece prezența steatozei hepatice moderate până la severă la donator de organe poate avea un

impact semnificativ asupra viabilității alogrefei. Luat în ansamblu impactul de anvergură al BFGNA este necesar de dezvoltat noi considerente în managementul transplantului de ficat.

Impactul BFGNA – etapa pretransplant. Timpul mediu de așteptare a unui transplant hepatic a crescut în ultimii ani, împreună cu numărul de candidați eliminați din lista de așteptare pentru a fi prea bolnavi pentru a suporta un transplant hepatic [27]. Frecvența înaltă a comorbidităților medicale la pacienții cu BFGNA crește riscul de scoatere de pe listă sau de deces în timpul așteptării transplantului de ficat [35]. Recunoașterea acestor comorbidități și impactul lor în perspectivă este esențial pentru îmbunătățirea supraviețuirii pretransplant și minimizării complicațiilor posttransplant.

1. *BFGNA o cauză comună a cirozei hepatice și carcinomului hepatocelular.* Comparativ cu alte etiologii, ciroza indusă de BFGNA este diagnosticată la o vârstă mai înaintată, probabil, din cauza unui ritm mai lent de progresie a fibrozei (în medie, o etapă din evoluție naturală a BFGNA durează de peste 14 ani) și decompensarea survine mai târziu pe parcursul vieții. Datorită evoluției silențioase, insuficiența hepatică este adesea prima prezentare la diagnosticul de ciroză legate de BFGNA (38% -45% din cazuri). În stadiile incipiente (ciroza Child-Pugh A) ratele de mortalitate legate de patologia hepatică sunt mai mici la pacienții cu BFGNA. Odată cu decompensarea cirozei (Child-Pugh B și C), pacienții cu BFGNA au o deteriorare hepatică rapid progresivă, care duce la mortalitatea generală de cauză hepatică similară cu ciroza de alte etiologii. Principalele cauze de deces la pacienții cu BFGNA au fost aceleași: infecțiile și complicațiile legate de ciroză, principale fiind hemoragia variceală, insuficiența renală și carcinomul hepatocelular (CHC) [7]. Ceea ce diferențiază prognoza pe termen lung al BFGNA de celelalte etiologii ale

cirozei este mortalitatea cardiovasculară, care este mai mare la pacienții cu BFGNA [46].

Studii americane și europene atestă creșterea numărului de cazuri de CHC legat de BFGNA în ultimul deceniu. Hepatocarcinomul legat de BFGNA este caracterizat prin: 1) vârsta înaintată și prevalența mai mare a comorbidităților asociate; 2) apariție în absența cirozei în 23% - 50% din cazuri; 3) lipsa supraviețuirii a CHC specifice în aproape jumătate din cazuri; 4) stadiu mai avansat la diagnostic, și 5) accesibilitate mai mică pentru opțiuni terapeutice curative [13,32,41,60]. Diagnosticarea precoce a CHC legat de BFGNA la pacienții non-cirolici rămâne o problemă nerezolvată.

2. *BFGNA ca indicația pentru transplant hepatic.* Prevalența BFGNA ca indicație pentru TH în stadiul terminal a patologiei hepatice și CHC a crescut în mod semnificativ, atât în Europa, cât și în Statele Unite. Pe baza unei analize recente a registrului UNOS/OPTN (United Network for Organ Sharing/Organ Procurement and Transplantation Network), BFGNA este acum a doua cea mai frecventă etiologie a bolii hepatice cronice în rândul persoanelor listate pentru TH în Statele Unite ale Americii [26]. Remarcabil este faptul că în ultimii 10 ani, prevalența BFGNA ca indicație pentru TH a crescut cu 170%. În cursul aceleiași perioade, numărul de TH pentru ciroza hepatică de etiologie virală tip C și alcoolică a crescut doar cu 14% și 45% respectiv [57]. Procentul cazurilor de CHC care pot fi atribuite SHNA și cirozei criptogene a crescut de asemenea semnificativ, de la 8,2% în 2002 la 13,5% în 2012. Deși virus hepatic tip C (VHC) reprezintă încă etiologia primară a bolii hepatice la pacienții transplantați pentru CHC, BFGNA a devenit a doua cauză TH legat de CHC [58]. Mai mult de cât atât, BFGNA ca indicație de transplant de ficat-rinichi simultan a reprezentat o creștere semnificativă, de la 8,2% în 2002 la 22% în 2011, în timp ce proporția transplantului de ficat-rinichi simultan efectuat pentru VHC/boala hepatică alcoolică (BHA) a scăzut de la 52% la 40% în aceeași perioadă [45].

Spre deosebire de datele UNOS, în Registrul European a TH privind BFGNA ca indicație pentru transplant de ficat, există mai puține informații disponibile. În 145 de centre de transplant din 26 de țări europene s-au efectuat 93634 de TH din 1968 (în Franța 16366, Spania 15714, Marea Britanie 13684 și Italia 11697 de TH respectiv) [2]. De-a lungul ultimelor decenii, boala hepatică alcoolică a fost cauza principală a TH (20%), urmată de virusul VHC și hepatitei B (VHB), (14% și 5%), în timp ce ciroza criptogenă a reprezentat doar 4% din toate transplantele efectuate [2].

În următorii ani BFGNA va deveni, probabil, in-

dicația de bază pentru TH din cauză: 1) creșterii prevalenței BFGNA la nivel mondial, care va fi paralel cu creșterea tot mai mare a prevalenței sindromului metabolic (SM), diabetului și obezității; 2) lipsei instrumentelor valabile neinvazive pentru diagnostic precoce a BFGNA la stadiile precirolice; 3) absenței terapiilor care pot preveni în mod eficient progresia bolii; 4) apariției noilor medicamente antivirale cu acțiune directă pentru tratamentul VHC și posibilității de vindecare a hepatitei de etiologie virală tip C va rezulta o stabilizare sau o scădere a numărului de cazuri de patologie terminală hepatică cauzată de VHC.

3. *BFGNA în lista de așteptare pentru transplant hepatic.* La nivel global, pacienții cu BFGNA pe lista de așteptare pentru TH sunt mai în vârstă, au un indice de masă corporală mai mare (IMC), o prevalență mai înaltă a diabetului zaharat de tip 2, comorbidități metabolice și o rată de filtrare glomerulară mai mică [57]. Mai multe aspecte ar trebui să fie luate în considerare în mod special pentru pacienții cu BFGNA listate pentru TH.

3.1. *Impactul greutatei și compoziției corpului.* Un IMC crescut la pacienți cu ciroză hepatică poate duce la o creștere a ratei de decompensare clinică și riscul de deces sau delistare în timpul așteptării transplantului hepatic [6,35]. Obezitatea morbidă (IMC \geq 40 kg/m²) este adesea considerată o contraindicație pentru LT. Prin urmare, scăderea ponderală ar trebui să aibă un impact important asupra supraviețuirii pretransplant, precum și reducerii morbidității și mortalității postoperatorii. Supraponderalitatea și obezitatea, cauzele primare ale BFGNA, sunt de asemenea puternic asociate cu sarcopenie prin mecanisme comune, cum ar fi rezistența la insulină, sedentarismul, inflamația cronică, deficit de vitamina D și stresul oxidativ [22,25]. În plus, pacienții cu sarcopenie au un risc mai mare de infecție posttransplant, de durată mai mare a spitalizării postoperative și un risc neclar pentru deces posttransplant [15,28,33]. Mai multe instrumente au fost descrise pentru evaluarea sarcopeniei și malnutriției, inclusiv evaluarea imagistică a masei musculare scheletice, evaluarea funcțională a puterii musculare și măsurători antropometrice. Indiferent de metoda de diagnostic, recunoașterea și tratamentul sarcopeniei a fost asociat cu beneficii asupra supraviețuirii [55]. Deoarece sarcopenia a fost legată de malnutriția proteică și lipsa de activitate fizică la pacienții cu boală hepatică avansată, pilonii de tratament până în prezent s-au concentrat asupra suplimentării calorice/cu aminoacizi și creșterii activității fizice. Un regim moderat de exerciții, cum ar fi mersul pe jos a câte 5000 de pași pe zi, în combinație cu administrarea adecvată a energiei (35-40 kcal/kg corp pe zi) și proteinelor (1,2 - 1,5 g/kg corp pe zi), poate

creşte masa musculo-scheletică la pacienţii cu ciroză compensată [19]. La pacienţii obezi cu ciroză compensată se recomandă exerciţii fizice pentru pierderea în greutate, în combinaţie cu restricţie calorică şi suplimentarea cu aminoacizi ramificaţi. La pacienţii cu ciroză hepatică decompensată din cauza intoleranţei inerente la exerciţii a fost propusă o strategie nutriţională primară cu administrarea de aminoacizi ramificaţi şi suplimentarea calorică, ca opţiune pentru tratarea sarcopeniei [53].

3.2. Boală renală cronică. La pacienţii cu BFGNA s-a observat o prevalenţă şi incidenţă înaltă a bolii renale cronice (BRC) legată cu creşterea severităţii patologice hepatice şi apariţiei fibrozei avansate. Măsurarea directă a ratei de filtraţie glomerulară (RFG) cu markerii exogeni ai clireancelui aşa ca inulin, iotalamin sau iohexol sunt considerate standardul de aur în asistarea funcţiei renale. Datorită uşurinţei de testare şi disponibilităţii, creatinina serică este pe larg folosită pentru estimarea RFG, dar la pacienţii cu ciroză şi sarcopenie prin folosirea creatininei RGF este des subestimată, ce explică necesitatea aplicării altor markeri pentru această populaţie. Cystalina C reprezintă un astfel de marker, dar care necesită studii de validare pentru îmbunătăţirea prezicerii mortalităţii pretransplant, patologiei renale posttransplant şi necesităţii de transplant simultan de ficat-rinichi.

3.3. Patologia cardiovasculară (PCV). Asocierea BFGNA cu sindrom metabolic conduce la un risc ridicat de dezvoltare a bolii aterosclerotice la aceşti pacienţi. Asociaţia Americană pentru Studiul Patologiei Hepatice recomandă pentru pacienţii cu factori de risc pentru PCV tradiţionali (fumătorii cronici, vârstă > 50 de ani şi un istoric clinic sau familial de PCV sau diabet) efectuarea testării neinvazive cu stres ecocardiografie cu dobutamină, care va fi urmată de angiografia coronariană, dacă screening-ul preliminar este anormal sau neconcludent. *Raval şi coaut.* [42], bazându-se pe sensibilitatea slabă a testelor neinvazive la pacienţi cu ciroza hepatică, pledează pentru trecerea directă la angiografia coronariană la pacienţii cu boala coronariană cunoscută, diabet zaharat, sau doi ori mai mulţi alţi factori de risc cardiovascular. Cu toate acestea, deşi cateterismul cardiac poate fi efectuat la pacienţii cu boală hepatică în stadiu terminal în ciuda coagulopatiei, există în continuare un risc crescut de complicaţii hemoragice majore şi pseudoanevrisme. Având în vedere aceste limitări, biomarkerii serici pot avea un rol în punerea în aplicare a unei scheme de stratificare a riscului pentru complicaţii cardiovasculare postoperatorii.

În acest context pentru pacienţi cu BFGNA din lista de aşteptare pentru transplant hepatic sunt importante următoarele considerente: 1) pacienţii cu

obezitate morbidă au un MELD (model for end-stage liver disease) scor semnificativ mai mare şi necesită semnificativ mai multe resurse pentru recuperare (statutul funcţional şi fizic alterat din cauza obezităţii sarcopenice, care necesită spitalizare şi management specific) [46]; 2) în cazul includerii pe lista de aşteptare pentru transplant hepatic cu MELD mai mic de 15, pacienţii cu BFGNA par să aibă o perioadă mai lungă de aşteptare din cauza ratei mai scăzute a progresiei bolii (rata progresiei anuale de 1,3 faţă de 3,2 puncte MELD la pacienţii cu BFGNA vs. VHC) [35]; 3) la pacienţii cu BFGNA probabilitatea de eliminare din lista de aşteptare din cauza comorbidităţilor asociate este mult mai probabilă. În timp ce pacienţii VHC sunt eliminaţi din lista de aşteptare, în principal din motive psihologice şi din lipsa suportului social, pacienţii cu BFGNA sunt eliminaţi din cauza comorbidităţilor asociate, vârstei mai înaintate, afectării funcţiei renale şi scorului MELD mic [35]; 4) prevalenţa trombozei venei porta la pacienţii cu ciroza indusă de BFGNA este mai mare [50], aceasta se datorează probabil unui dezechilibru procoagulant la pacienţii cu BFGNA [54] (tromboza venei porta este asociată cu proceduri chirurgicale mai complicate, cu mortalitate şi morbiditate post-transplant crescută şi, dacă este extinsă, poate duce la abandonul pacientului din lista de aşteptare pentru TH [14,16]); 5) din cauza greutăţii excesive, pacienţii cu BFGNA au mai multe şanse de a dezvolta sindromul „small for size” şi, prin urmare, sunt mai puţin susceptibili de a fi eligibili pentru transplant hepatic de la donatori vii şi pentru TH tip ”split”. Ca o consecinţă a aspectelor discutate mai sus, probabilitatea de primire a TH timp de un an este semnificativ mai scăzută la BFGNA (40,5%) decât la HCV sau BHA (47% pentru ambele) [57].

4. Impactul BFGNA pentru pulul donatorilor potenţiali. Prevalenţa steatozei hepatice este în creştere în populaţie ce se reflectă asupra calităţii organelor pentru transplant. Datele recente bazate pe tendinţele demografice aşteptate în Statele Unite şi pe utilizarea precedentă a donatorilor indică o exacerbare a deficitului donatorilor pentru TH [40]. Vârsta înaintată a donatorilor, IMC ridicat şi prevalenţa mare a diabetului zaharat au fost predictorii independenţi pentru scăderea utilizării ficatului la 21% dintre donatorii de organe în Statele Unite în 2010 [37]. Considerând tendinţele actuale în prevalenţa diabetului zaharat şi a obezităţii, s-a estimat că utilizarea totală a grefei hepatice în 2030 va scădea de la 78% la 44% [38]. Dat fiind faptul că prevalenţa ficatului gras este în creştere, este de aşteptat ca o proporţie mai mare de potenţiali donatori să aibă steatoză sau steatohepatită şi ar putea fi refuzată pentru utilizarea în TH. Prevalenţa printre potenţialii donatori vii a BFGNA dove-

dită prin biopsie a variat de la 15% la 53% în diferite studii și a descalificat 3% - 21% din potențialele grefe hepatice [31].

Transplantul hepatic de la donator viu (THDV) a fost efectuat prima dată la copii, în 1989, ca răspuns la o lipsă de organe de la donatori pediatrici. Între timp, transplantul de ficat de la donator viu a fost acceptat și stabilit ca alternativă la transplant de ficat de la donator în moartea cerebrală nu numai pentru copii mici, ci și pentru adulți. Avantajele evidente al THDV sunt reducerea mortalității pacienților de pe lista de așteptare de transplant și furnizarea de timp de pregătire suficient, ceea ce este extrem de important în programarea transplantul.

Condiția atât donatorilor cât și a recipientilor este o problemă esențială în THDV. Evaluarea steatozelor hepatice este crucială pentru selecția donatorilor de ficat, deoarece steatoza hepatică semnificativă poate afecta rezultatele postoperatorii a recipientului și securitatea donatorului. În plus, prezența steatozei hepatice crește riscul disfuncției primare, disfuncției timpurii a alogrefei, scade supraviețuirea globală a grefei și crește riscul pentru alte complicații la recipient [9,47]. Rezecția hepatică majoră, inclusiv hemihepatectomia dreaptă are un potențial de a provoca morbiditate severă la donatorii vii de ficat.

Astfel, selectarea potrivită a donatorilor de ficat este foarte importantă pentru asigurarea securității donatorului și succesului transplantului la recipient. Cea mai importantă preocupare etică pentru THDV este riscul pentru donatorul sănătos, care va suferi o operație majoră fără nici un beneficiu potențial pentru sănătate. Prin urmare, este necesar să se păstreze sănătatea donatorilor și să se excludă candidații nepotrivii pentru a fi donatori. În acest context, o evaluare exactă cantitativă a steatozei hepatice la donatori este crucială pentru selectarea corectă a grefelor hepatice.

Ficatul gras este cea mai frecventă afecțiune hepatică difuză, care exclude că un pacient aparent sănătos să fie donator. Deși siguranța donatorilor ar trebui să aibă cea mai mare prioritate, există controverse considerabile în raport cu extinderea criteriilor de donare. În special, nu a fost bine elucidat dacă ficatul gras afectează siguranța donatorului, în timp ce grefele de ficat steatotice au fost bine analizate și există încă controverse cu privire la influența asupra recipientului. Din moment ce un donator viu cu steatohepatită non alcoolică a murit după ce a donat lobul drept, donație parțială a unui ficat excesiv steatozic poate fi acceptat ca un factor de risc pentru siguranța donatorului.

Cu toate acestea, lipsa critică de donatori de organe, în special în țările precum Japonia, unde donatorii cadaverici aproape niciodată nu sunt disponibili, provoacă necesitatea de folosire a acestor grefe. *Soejima*

Y și al. consideră că folosirea grefelor cu steatoza moderată este justificată pentru transplant de ficat de la donator viu, chiar dacă leziunile cauzate de ischemie de reperfuție sunt mai severe la aceste grefe. Supraviețuirea grefei în cazul steatozei de la ușoară până la moderată este comparabilă cu cea de la grea non-steatozică. Relația dintre steatoza macrovesiculară și regenerarea ficatului după hepatectomie rămâne neclară [34]. Datele actuale indică faptul că steatoza până la infiltrarea macrovesiculară ușoară nu afectează regenerarea ficatului după hepatectomie. Ficatul steatotice are toleranță redusă la ischemie datorită depozitelor de adenosin trifosfat (ATP) mai scăzute și prezintă un risc crescut de leziuni de reperfuție mediate de un răspuns inflamator complex care implică NFκB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), celule Kupffer, citokine și stres oxidativ [1]. Spre deosebire de steatoza macrovesiculară, steatoza microvesiculară nu are efecte dăunătoare asupra supraviețuirii grefei și nu predispune la ischemia hepatică din cadrul leziunii de reperfuție [18].

Complicații biliare sunt considerate în continuare "călcaiul lui Ahile" în transplantul de ficat. *Baccarani și al.* [4] au raportat că o grea steatozică cu mai mult de 25 % de infiltrare macrovesiculară este un factor de risc pentru dezvoltarea complicațiilor biliare. Ficatul steatotice se găsește în stare de hipoxie cronică. Printre mecanismele de formare se consideră obstrucția mecanică al fluxului sanguin sinusoidal și o multitudine de disfuncții intracelulare ale diferitor organite, ambele mecanisme sunt reglementate de factori chemotactici. Acest ficat are o toleranță scăzută pentru stres suplimentar oxidativ, ce provoacă creșterea severității leziunilor ischemice/de reperfuție. Consensul clinic curent recomandă că grea de la donator în moarte clinică cu steatoză severă nu poate fi folosită, întrucât grefe cu steatoză ușoară până la moderată pot fi utilizate selectiv. Însă, steatoza hepatică are un efect negativ mult mai mic privind leziunile de preservare și reperfuție în cazul THDV, decât la grea de donator în moartea clinică, în primul rând pentru că grea din THDV nu este supusă preservării reci îndelungate.

Până în prezent, nu există un consens cu privire la modul de evaluare a steatozei la potențialii donatori de ficat. Deși este necesară o evaluare exactă a steatozelor hepatice la potențialii donatori, nu există un protocol standard pentru această evaluare. Biopsia hepatică este un standard de aur; dar este o metodă invazivă, asociată cu durere, complicații potențiale și erori. Unele centre efectuează biopsia hepatică de rutină pentru toți donatorii potențiali, în timp ce alte centre efectuează doar biopsie hepatică la donatorii selectați cu risc crescut (vârstă înaintată, comorbidiități, teste anormale ale funcției hepatice). Evaluarea

steatozelor prin examinarea vizuală a grefei are o valoare predictivă pozitivă mai mică de 20% pentru steatoza ușoară și doar 70% pentru steatoza severă [24].

Ultrasonografia este o tehnică imagistică accesibilă pe scara largă pentru detectarea steatozei hepatice și permite aprecierea cu precizie a steatozei hepatice moderate – severe, comparativ cu examenul histologic [20]. Cu toate acestea, precizia și siguranța ecografiei în detectarea steatozei variază de la un studiu la altul [10,20]. Markerii de evaluare noninvazivă ai steatozelor, cum ar fi ultrasonografia hepatică care coexistă cu transaminazele normale, au fost de asemenea propuse. Cu toate acestea, în rândul celor 492 de donatori hepatici vii cu transaminaze normale și fără evidențierea steatozelor la ultrasunete, prevalența steatozelor moderate până la severe a fost de 10% și de 0,6% respectiv [3]. Rata de atenuare ficat-splină efectuată cu ajutorul tomografiei computerizate este o metodă sigură de detectare a steatozelor semnificative (mai mare de 30%) cu sensibilitate de 79% și specificitate de 97% [43]. Cu toate acestea, aceste metode nu permit evaluarea calitativă a steatozei și nu disting între steatoza microvesiculară și macrovesiculară.

Ultrasonografia și tomografia computerizată a ficatului au avut o sensibilitate limitată (80%) pentru detectarea steatozei hepatice mai mici de 30% în comparație cu biopsia hepatică. Rezonanța magnetică (RM) cu aplicarea metodei de cuantificare a steatozei arată corelații excelente cu gradarea histologică a steatozei [21, 23]. Până în prezent biopsia hepatică este o metodă de referință pentru aprecierea steatozei și excluderea donatorului. În viitorul apropiat biopsia hepatică va fi substituită pentru donatorii vii cu utilizarea RM. *Ahn JS și colab.* [3] sugerează că evaluarea preoperatorie neinvazivă pentru steatoza hepatică (examen ultrasonografic negativ și nivel normal al aminotransferazelor) este suficientă pentru a exclude macrosteatoza sau microsteatoza severă și macrosteatoza moderată, dar nu este suficientă pentru a exclude microsteatoza moderată sau microsteatoza totală în THDV. Dacă indicii masei corporeale (IMC) și nivelul trigliceridelor sunt ridicate, un număr considerabil de donatori cu examen ultrasonografic negativ și nivel normal al aminotransferazelor pot avea un grad moderat sau mai important de steatoză totală. La acești donatori se recomandă efectuarea biopsiei hepatice preoperator pentru evaluarea steatozei. *Sharma și al.* efectuează biopsia hepatică preoperator doar într-un subgrup de potențiali donatori ai lobului drept care au: (a) IMC ridicat, (b) suspjecție de steatoză la examene imagistice, și (c) nivelul crescut al aminotransferazelor [44]. *Akihiko Oshita și al.*, raportează că un candidat pentru a deveni donator viu cu un ficat gras la consultarea inițială în ambulator este examinat

pentru potențialul său ca donator după administrarea unei diete speciale [39] ce permite creșterea ratei de acceptare a donatorilor.

Dacă grefele hepatice cu steatoză <30% pot fi utilizate în siguranță pentru TH, ficatul cu steatoză > 60% este de obicei abandonat din cauza probabilității mai mari de non-funcționare primară (NFP). Utilizarea grefelor cu steatoză de 30-60% este controversată, deoarece există discrepanțe mari în ratele NFP raportate și supraviețuirea grefei pe 12 luni [30]. În cel mai mare studiu efectuat până în prezent, steatoza macrovesiculară de 20-30% în asocieră cu ischemia rece prelungită > 11 ore a fost un predictor independent pentru pierderea grefei [48].

Un studiu recent realizat în Hong Kong oferă o perspectivă asupra situațiilor în care, în anumite condiții, pot fi folosite grefe cu steatoza severă (> 60%). Nouăsprezece pacienți au primit grefe steatoase severe pe o perioadă de studiu de 24 de ani. Nu au existat episoade de NFP, iar ratele de supraviețuire de 1 și 3 ani au fost similare cu grupul de control. Totuși, recipienții în mediu au avut un scor MELD mai mic (mediana – 20 puncte) și timpul de ischemie rece a fost mai scurt (384 min) [59]. Nu este clar dacă astfel de rezultate excelente pot fi așteptate în cazul transplantului efectuat cu pacienți cu un scor MELD mai mare și timpul de ischemie rece mai îndelungat.

Au fost dezvoltate mai multe strategii pentru a optimiza rezultatele în cazul utilizării grefelor cu steatoza hepatică: scurtarea timpului de ischemie, precondiționarea ischemică și farmacologică a grefelor hepatice pentru îmbunătățirea microcirculației și a funcției mitocondriale [5] și utilizarea sistemelor automate de perfuzie hepatică [56]. În plus față de îmbunătățirea conservării grefei, mașinile hipotermice și normotermice ar putea, de asemenea, să favorizeze diminuarea gradului de steatoză. Progresele experimentale promițătoare au fost obținute cu perfuzia automată hipotermică, iar mai multe studii clinice randomizate sunt în prezent în curs de desfășurare pentru a valida prospectiv utilizarea lor în practica clinică [NCT01317342, NCT02584283, NCT01274520, clinicaltrials.gov] [12]. Așa cum este evidențiată de o experiență europeană recentă, este foarte probabil ca impactul recondiționării grefelor cu steatoza severă prin tehnicile de perfuzie automată să fie una dintre provocările primordiale ale TH în viitorul apropiat [51].

Concluzii

BFGNA este acum a doua indicație pentru LT în Statele Unite. Urmând tendințele actuale în prevalența obezității și a diabetului la nivel mondial, este probabil ca BFGNA să devină principala cauză a TH atât în Europa cât și în Statele Unite. Rezultatele pe termen

lung ale pacienților transplantați pentru ciroza cauzată de BFGNA nu sunt inferioare pacienților transplantați pentru alte etiologii. Cu toate acestea, pacienții cu BFGNA au anumite particularități - în special vârsta înaintată, obezitatea și alte comorbidități metabolice care, cel mai probabil, influențează fie perioada de așteptare, fie rezultatele pe termen scurt a transplantului hepatic. Atât rezultatele pe termen scurt, cât și cele pe termen lung ale pacienților cu BFGNA sunt marcate de un risc mai mare de a dezvolta complicații cardiovasculare. Prin urmare, eforturile suplimentare ar trebui să se axeze pe evaluarea și gestionarea pacienților cu BFGNA pe lista de așteptare pentru a maximiza șansele lor de a avea acces la TH și pentru a minimiza riscul de complicații după TH.

BFGNA are un impact amplu asupra TH, care se extinde atât la primitorii de transplant, cât și la donatorii de organe. Creșterea prevalenței a BFGNA, împreună cu obezitatea și diabetul, va conduce probabil la creșterea proporției de ficat steatotic propus pentru TH. Prin urmare, comunitatea de TH va trebui să se confrunte cu alegerea fie de acceptare a ficatului steatotic de calitate inferioară cu rate mai mari de complicații post-transplant și de rezultate inferioare, fie de eliminare a ficatului steatotic, cu riscul accentuării în continuare a deficitului de organe, lungirii timpului de așteptare a unui transplant și probabil creșterii mortalității în lista de așteptare. Ambele scenarii vor provoca creșterea utilizării resurselor medicale și costurile legate de TH. Studiile de lungă durată trebuie efectuate în cadrul beneficiarilor TH pentru a permite o mai bună înțelegere a mecanismelor care stau la baza recurenței bolii și pentru a elabora strategii pentru îmbunătățirea rezultatelor.

Bibliografie

1. Abu-Amara M, Yang SY, Tapuria N, et al. Liver ischemia/reperfusion injury: processes in inflammatory networks—a review. *Liver Transpl.* 2010; 16:1016–1032. [PubMed: 20818739]
2. Adam R, Karam V, Delvart V, et al. Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). *J Hepatol.* 2012; 57:675–688. [PubMed: 22609307]
3. Ahn JS, Sinn DH, Gwak GY, et al. *Steatosis among living liver donors without evidence of fatty liver on ultrasonography: potential implications for preoperative liver biopsy.* *Transplantation.* 2013 Jun 15;95(11):1404-9. doi: 10.1097/TP.0b013e31828d1588.
4. Baccarani U, Isola M, Adani GL, et al. *Steatosis of the hepatic graft as a risk factor for post-transplant biliary complications.* *Clin Transplant.* 2010; 24: 631.
5. Bejaoui M, Pantazi E, Folch-Puy E, et al. Emerging concepts in liver graft preservation. *World J Gastroenterol.* 2015; 21:396–407. [PubMed: 25593455]
6. Berzigotti A, Garcia-Tsao G, Bosch J, et al. Obesity is an independent risk factor for clinical decompensation in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2011;54: 555–61.
7. Bhala N, Angulo P, van der Poorten D, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease with advanced fibrosis or cirrhosis: an international collaborative study. *Hepatology.* 2011; 54:1208–1216. [PubMed: 21688282]
8. Charlton MR, Burns JM, Pedersen RA, et al. Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States. *Gastroenterology* 2011;141:1249–53.
9. Chu MJ, Dare AJ, Phillips AR, et al. Donor hepatic steatosis and outcome after liver transplantation: a systematic review. *J Gastrointest Surg.* 2015;19:1713–1724.
10. Dasarathy S, Dasarathy J, Khiyami A, et al. *Validity of real time ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis: a prospective study.* *J Hepatol* 2009; 51: 1061.
11. Dumortier J, Giostra E, Belbouab S, et al. *Non-alcoholic fatty liver disease in liver transplant recipients: another story of “seed and soil”.* *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 613-620 [PMID: 20040915 DOI: 10.1038/ajg.2009.717]
12. Dutkowski P, Schlegel A, de Oliveira M, et al. HOPE for human liver grafts obtained from donors after cardiac death. *J Hepatol.* 2014; 60:765–772. [PubMed: 24295869]
13. Dyson J, Jaques B, Chattopadhyay D, et al. Hepatocellular cancer – the impact of obesity, type 2 diabetes and a multidisciplinary team. *J Hepatol.* 2014; 60:110–117. [PubMed: 23978719]
14. Englesbe MJ, Schaubel DE, Cai S, et al. Portal vein thrombosis and liver transplant survival benefit. *Liver Transpl.* 2010; 16:999–1005. [PubMed: 20677291]
15. Englesbe MJ, Patel SP, He K, et al. Sarcopenia and mortality after liver transplantation. *J Am Coll Surg* 2010;211:271–8.
16. Francoz C, Valla D, Durand F. Portal vein thrombosis, cirrhosis, and liver transplantation. *J Hepatol.* 2012; 57:203–212. [PubMed: 22446690]
17. Hafliadottir S, Jonasson JG, Norland H, et al. Long-term follow-up and liver related death rate in patients with non-alcoholic and alcoholic related fatty liver disease. *BMC Gastroenterol* 2014;14:166.
18. Han S, Ha SY, Park CK, et al. Microsteatosis may not interact with macrosteatosis in living donor liver transplantation. *J Hepatol.* 2015; 62:556–562. [PubMed: 25450710]
19. Hayahi F, Matsumoto Y, Momoki C, et al. Physical inactivity and insufficient dietary intake are associated with the frequency of sarcopenia in patients with compensated viral liver cirrhosis. *Hepatol Res* 2013;43:1264–75.
20. Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S, et al. *Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a metaanalysis.* *Hepatology* 2011; 54: 1082.
21. Hines CD, Frydrychowicz A, Hamilton G, et al. *T(1) independent, T(2) (55) corrected chemical shift based*

- fat-water separation with multi-peak fat spectral modeling is an accurate and precise measure of hepatic steatosis.* J Magn Reson Imaging 2011; 33: 873-881. [DOI: 10.1002/jmri.22514]
22. Hong HC, Hwang SY, Choi HY, et al. Relationship between sarcopenia and nonalcoholic fatty liver disease: the Korean Sarcopenic Obesity Study. *Hepatology* 2014;59:1772-8.
23. Idilman IS, Aniktar H, Idilman R, et al. *Hepatic steatosis: quantification by proton density fat fraction with MR imaging versus liver biopsy.* Radiology 2013; 267: 767-775 [PMID: 23382293 DOI: 10.1148/radiol.13121360]
24. Jun MJ, Shim JH, Kim SY, et al. Clinical implications of preoperative and intraoperative liver biopsies for evaluating donor steatosis in living related liver transplantation. *Liver Transpl.* 2014; 20:437-445. [PubMed: 24478019]
25. Kim TN, Park MS, Lim KI, et al. Relationships between sarcopenic obesity and insulin resistance, Inflammation, and vitamin D status: the Korean Sarcopenic Obesity Study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013;78:525-32.
26. Kim WR, Lake JR, Smith JM, et al. OPTN/SRTR 2013 Annual Data Report: liver. *Am J Transplant.* 2015; 15:1-28.
27. Kim WR, Smith JM, Skeans MA, et al. OPTN/SRTR 2012 Annual data report: liver. *Am J Transplant* 2014;14(Suppl 1):69-96.
28. Krell RW, Kaul DR, Martin AR, et al. Association between sarcopenia and the risk of serious infection among adults undergoing liver transplantation. *Liver Transpl* 2013;19:1396-402.
29. Lucey M, Terrault N, Ojo L, et al. *Long-term management of the successful adult liver transplant: 2012 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation.* *Liver Transpl.* 2013;19: 3-26. doi: 10.1002/lt.23566.
30. McCormack L, Dutkowski P, El-Badry AM, et al. Liver transplantation using fatty livers: always feasible? *J Hepatol.* 2011; 54:1055-1062. [PubMed: 21145846]
31. Minervini MI, Ruppert K, Fontes P, et al. Liver biopsy findings from healthy potential living liver donors: reasons for disqualification, silent diseases and correlation with liver injury tests. *J Hepatol.* 2009; 50:501-510. [PubMed: 19155086]
32. Mittal S, Sada YH, El-Serag HB, et al. Temporal trends of nonalcoholic fatty liver disease-related hepatocellular carcinoma in the veteran affairs population. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015; 13:594.e1-601.e1. [PubMed: 25148760]
33. Montano-Loza AJ, Meza-Junco J, Baracos VE, et al. Severe muscle depletion predicts postoperative length of stay but is not associated with survival after liver transplantation. *Liver Transpl* 2014;20:640-8.
34. Nagai S, Fujimoto Y, Kamei H, et al. *Mild hepatic macrovesicular steatosis may be a risk factor for hyperbilirubinaemia in living liver donors following right hepatectomy.* *Br J Surg* 2009; 96: 437.
35. O'Leary JG, Landaverde C, Jennings L, et al. Patients with NASH and cryptogenic cirrhosis are less likely than those with hepatitis C to receive liver transplants. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011; 9:700.e1-704.e1. [PubMed: 21570483]
36. Onnerhag K, Nilsson PM, Lindgren S. Increased risk of cirrhosis and hepatocellular cancer during long-term follow-up of patients with biopsy-proven NAFLD. *Scand J Gastroenterol* 2014;49:1111-8.
37. Orman ES, Barritt ASt, Wheeler SB, et al. Declining liver utilization for transplantation in the United States and the impact of donation after cardiac death. *Liver Transpl.* 2013; 19:59-68. [PubMed: 22965893]
38. Orman ES, Mayorga ME, Wheeler SB, et al. Declining liver graft quality threatens the future of liver transplantation in the United States. *Liver Transpl.* 2015; 21:1040-1050. [PubMed: 25939487]
39. Oshita A, Tashiro H, Amano H, et al. *Safety and feasibility of diet-treated donors with steatotic livers at the initial consultation for living-donor liver transplantation.* *Transplantation* 2012 May 27; 93(10):1024-30. doi: 10.1097/TP.0b013e31824c9e25.
40. Parikh ND, Hutton D, Marrero W, et al. Projections in donor organs available for liver transplantation in the United States: 2014-2025. *Liver Transpl.* 2015; 21:855-863. [PubMed: 25845830]
41. Piscaglia F, Svegliati-Baroni G, Barchetti A, et al. Clinical patterns of hepatocellular carcinoma (hcc) in non alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a multicenter prospective study. *Hepatology.* 2016; 63:827-838. [PubMed: 26599351]
42. Raval Z, Harrinstein ME, Skaro AI, et al. Cardiovascular risk assessment of the liver transplant candidate. *Cardiology* 2011;58:223-31.
43. Rogier J, Rouillet S, Cornelis F, et al. Noninvasive assessment of macrovesicular liver steatosis in cadaveric donors based on computed tomography liverto-spleen attenuation ratio. *Liver Transpl.* 2015; 21:690-695. [PubMed: 25761371]
44. Sharma A, Ashworth A, Behnke M, et al. *Donor Selection for Adult-to-Adult Living Donor Liver Transplantation: Well Begun Is Half Done* *Transplantation* 2013;95: 501-506
45. Singal AK, Salameh H, Kuo YF, et al. Evolving frequency and outcomes of simultaneous liver kidney transplants based on liver disease etiology. *Transplantation.* 2014; 98:216-221. [PubMed: 24621538]
46. Singhal A, Wilson GC, Wima K, et al. Impact of recipient morbid obesity on outcomes after liver transplantation. *Transpl Int.* 2015; 28:148-155. [PubMed: 25363625]
47. Song GW, Lee SG. Living donor liver transplantation. *Curr Opin Organ Transplant.* 2014;19:217-222.
48. Spitzer AL, Lao OB, Dick AA, et al. The biopsied donor liver: incorporating macrosteatosis into high-risk donor assessment. *Liver Transpl.* 2010; 16:874-884. [PubMed: 20583086]
49. Sprinzel MF, Weinmann A, Lohse N, et al. *Metabolic syndrome and its association with fatty liver disease after orthotopic liver transplantation.* *Transpl Int*

2013; 26: 67-74 [PMID: 23126674 DOI: 10.1111/j.1432-2277.2012.01576.x]

50. Stine JG, Shah NL, Argo CK, et al. Increased risk of portal vein thrombosis in patients with cirrhosis due to Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH). *Liver Transpl.* 2015; 21:1016–1021. [PubMed: 25845711]

51. Tandoi F, Salizzoni M, Brunati A, et al. Excellent outcomes of liver transplantation using severely steatotic grafts from brain-dead donors. *Liver Transpl.* 2016; 22:377–378. [PubMed: 26492164]

52. Testino G, Sumberaz A, Leone S, Borro P. *Recurrent hepatitis C and non-alcoholic fatty liver disease in transplanted patients: a review.* *Minerva Med* 2013; 104: 225-232 [PMID: 23514999]

53. Toshikuni N, Arisawa T, Tsutsumi M. Nutrition and exercise in the management of liver cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2014;20:7286–97.

54. Tripodi A, Fracanzani AL, Primignani M, et al. Procoagulant imbalance in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2014; 61:148–154. [PubMed: 24657400]

55. Tsien C, Shah SN, McCullough AJ, et al. Reversal of sarcopenia predicts survival after a transjugular intrahepatic portosystemic stent. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013;25:85–93.

56. Weeder PD, van Rijn R, Porte RJ. Machine perfusion in liver transplantation as a tool to prevent non-anastomotic biliary strictures: rationale, current evidence and future directions. *J Hepatol.* 2015; 63:265–275. [PubMed: 25770660]

57. Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology.* 2015; 148:547–555. [PubMed: 25461851]

58. Wong RJ, Cheung R, Ahmed A. Nonalcoholic steatohepatitis is the most rapidly growing indication for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma in the U.S. *Hepatology.* 2014; 59:2188–2195. [PubMed: 24375711]

59. Wong TC, Fung JY, Chok KS, et al. Excellent outcomes of liver transplantation using severely steatotic grafts from brain-dead donors. *Liver Transpl.* 2016; 22:226–236. [PubMed: 26359934]

60. Younossi ZM, Otgonsuren M, Henry L, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) with hepatocellular carcinoma (HCC) in the United States from 2004 to 2009. *Hepatology.* 2015; 62:1723–1730. [PubMed: 26274335]

CAZURI CLINICE

DETRESA RESPIRATORIE ACUTĂ CAUZATĂ DE FISTULA BILIOBRONȘICĂ (Caz clinic)

Olga Cușnir – dr. în șt. med., medic, șef secție reanimare septică Spitalul Clinic Republican,
Oxana Găina – medic, secție reanimare septică Spitalul Clinic Republican,
Doriana Cojocaru – dr. în șt. med., conf. univ., USMF „Nicolae Testemițanu”,
Victor Cojocaru – dr. hab. în șt. med., prof. univ.,
șef catedră Anesteziologie-Reanimatologie nr. 2, USMF „Nicolae Testemițanu”,
Alexandru Cornogolub – dr. în șt. med., conf. univ., USMF „Nicolae Testemițanu”

Rezumat

ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome) reprezintă forma cea mai severă de insuficiență respiratorie hipoxemică și una din marile provocări terapeutice pentru specialistul de anestezie-terapie intensivă, cu costuri fabuloase, eforturi enorme, deseori cu evoluție letală.

Cuvinte-cheie: ARDS, fistula biliobronșică

Summary. Acute respiratory disease caused by biliobronchial fistula (Clinical case)

ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome) is the most severe form of hypoxemic respiratory failure and one of the great therapeutic challenges for anesthesia-intensive care specialist, with fabulous costs, enormous efforts, often with lethal development.

Key words: ARDS, biliobronchial fistula

Резюме. Острый респираторный дистресс-синдром вызванный свищем

ОРДС (острый респираторный дистресс-синдром) является наиболее тяжелой формой гипоксической дыхательной недостаточности и одной из самых важных проблем в интенсивной терапии, с большими затратами, огромными усилиями, часто со смертельным исходом.

Ключевые слова: билиобронхиальный свищ, острый респираторный дистресс синдром

Actualitate. Sindromul de detresă respiratorie acută este o patologie severă cu un tablou clinic morfopatologic unitar, care se caracterizează prin evoluție fulminantă, hipoxemie, micșorarea complianței pulmonare, prezența infiltratelor pulmonare și insuficienței respiratorii acute [1,7].

Detresa respiratorie acută se caracterizează prin inflamarea parenchimului pulmonar, conducând la perturbarea schimburilor gazoase și eliberare sistemică a mediatorilor proinflamatori, hipoxemie care frecvent rezultă cu insuficiență multiplă de organe.

Incidența sindromului de detresă respiratorie acută este influențată de bolile clinice subiacente; cota cea mai ridicată se înregistrează la pacienții cu sepsis, sepsis sever și șoc septic, iar nivelul cel mai scăzut, la cei cu traumatisme. Se pare că măsura în care factorii precipitanți influențează direct sau indirect plămânul afectează atât complianța pulmonară cât și, permeabilitatea alveolelor colabate.

Factorii agresivi care contribuie la declanșarea de-

tresei respiratorii sunt multipli și variați. G. Litarczek [6] în 1990 admite că plămânul de șoc poate fi produs atât de factori agresori hematogeni (pol vascular) cât și de agresiuni inițiate pe calea arborelui traheo-bronșic (pol aerian). În această din urmă categorie sunt citate leziunile create de aspirația de soluții acide (suc gastric), care generează sindromul Mendelson, de gaze toxice (clor, fosgen), care realizează plămânul gazat sau de combustie a gazelor din căile respiratorii existente la bolnavii arși în cadrul unor incendii sau explozii. În prima categorie intră, în primul rând, situații ca în șocul cu evoluție primar hemodinamică; factorii agresivi provin din aria splanhică, de cele mai multe ori intestinul și ficatul de șoc preced plămânul de șoc [8]. În leziunea pulmonară acută, factorii etiologici afectează toate trei straturi ale membranei alveolo-capilare: endoteliul, interstițiul, epiteliul alveolar. Strategia și tactica tratamentului intensiv al bolnavilor cu sindrom de detresă respiratorie reiese din mai multe principii și sunt privite și descrise în literatură

în mod diferit. Unii autori [8,3] susțin că măsurile terapeutice trebuie să atace fenomenul patologic general văzut ca variantă de sindrom inflamator generalizat pentru menținerea homeostaziei mediului intern și a funcțiilor organice, dar să se adreseze și plămânului în mod direct cu măsuri terapeutice care să recupereze cât mai mult țesut funcțional și să favorizeze vindecarea leziunilor locale. SDRĂ cauzat de ingerare de bilă în tractul traheobronșic este o complicație rară, dar dramatică prin manifestări clinice spectaculoase cu evoluție până la stare de șoc. Acest fenomen este cauzat de activitatea proteolitică a bilei, care provoacă leziuni difuze, extinse pe toată suprafața arborelui traheobronșic.

Bila ajută la emulsionarea grăsimilor. Anionii sării biliare sunt hidrofilii pe o parte și hidrofobi pe cealaltă; astfel ea are tendința să se alăture grăsimilor și să formeze micelle, cu partea hidrofobică în spre grăsimi și cu cea hidrofilică în cealaltă parte. Părțile hidrofilice sunt încărcate negativ, asta nepermițând grăsimii să se cupleze, creând particule de grăsime mai mari. Normal, micellele formate în duoden au o dimensiune de 14–33 μm . Precum bila mărește absorbția lipidelor, ea ajută și la extragerea substanțelor solubile în grăsimi, ca vitaminele D, E, K și A. În afară de funcția sa în digestie, bila reprezintă modul de excreție a bilirubinei, produsă de celulele roșii reciclate de ficat. Bila este alcalină, având și funcția de a neutraliza acidul în plus al stomacului înainte de a trece în duoden. Sărurile biliare sunt bactericide, eliminând potențialii microbi din mâncare. Sărurile biliare posedă efecte citotoxice asupra mucoaselor, atât intestinale, cât și bronșice.

Caz clinic: pacientul O. G în vârstă de 48 de ani a fost internat în secția Terapie intensivă septică prin serviciul SMURD de la Spitalul municipal Bălți cu diagnosticul: Sepsis mixt (colangiogen-pulmonar). MODS. ARDS f. II, Encefalopatie mixtă, disfuncție gastro-intestinală. Deficit imuno-nutritiv. Abces subdiafragmal erupt în cavitatea pleurală dreaptă. Fistulă biliobronșică, pe fondal de Ulcere gastroduodenale hemoragice suture. Anemie posthemoragică gr. I-II. CP mixtă, A.P. de efort cf. II, HTA gr. II, IC II NYHA. Anamneză: În septembrie 2016 internat în Polonia cu clinică de Icter mecanic, pe parcurs s-a efectuat colangiopancreatografie retrogradă cu litextracție, octombrie 2016 - colecistectomie tradițională, postoperator dezvoltă hemoragie digestivă superioară profuză – s-a aplicat tratament chirurgical prin aplicarea suturilor, repetat se efectuează ERCP cu litextracție și stentare. Starea generală se complică cu clinică de pleurezie masivă pe dreapta (drenată). În luna noiembrie 2016 este externat la domiciliu. Peste două luni (03.01.2017) internat în S.M. Bălți cu diagnosticul:

Bronșită cronică purulentă, iar la 2 săptămâni starea pacientului se complică cu hemoragie digestivă superioară, care este rezolvată prin hemostază chirurgicală.

La internare în secția terapie intensivă pacientul prezintă expectorații cu conținut bilios abundent, dispnee mixtă, xerostomie, dureri la nivelul plăgii postoperatorii, fatigabilitate, subfebrilitate, pierdere ponderală. Auscultativ pulmonar – respirația aspră, diminuată bazal, raluri umede bazal pe dreapta. FR-19/min, SpO₂-95% la FiO₂ 0,5 l/min. Zgomotele cardiace-ritmice, FCC-86/min, T/A-125/80 mmHg. Abdomenul - moderat sensibil la nivelul plăgii postoperatorie. Examen biologic: Anemie gr. I (Er-3,45x10¹²/l, Hb-93 mg/dl, Ht-0,31/l), leucocitoză (L-25,5x10⁹/l, Ns-2, Seg-94), limfopenie marcată (Limf-3), sindrom inflamator, hipoxemie moderată cu dereglări de microcirculație cu șunt periferic (paO₂ - 59 mmHg, pvO₂ - 26 mmHg; paCO₂-37, pvCO₂-47, SvO₂ - 49%). Radiografia cutiei toracice – supra-diafragmal pe dreapta infiltrație neomogenă a țesuturilor pulmonare, pleurezie reactivă, hipoventilație, atelectazii discoidale. ECG – ritm sinusal, FCC-100/min, schimbări difuze pronunțate a proceselor de repolarizare în miocard, cu accent în regiunea apicală laterală VS. Ecografie abdominală – SPCE cu intervenție biliodigestivă, pneumobilie. Modificări difuze în parenchimul pancreasului. FEGDS – Bulbul deformat cu îngustarea ieșirii, imediat postbulbar pe perețele medial – anterior se determină o fistulă biliară. Colangiopancreatografie retrogradă ghidată – papilotomie canulară – se determină duodenul deformat din contul ulcerărilor și suturilor postoperatorii. CT abdominal – date sugestive pentru abces subdiafragmal pe dreapta, cu erupere în cavitatea pleurală? Infiltrație pneumonică bilaterală. S-au inițiat măsurile complexe de diagnostic și tratament intensiv polimodal: Oxigenoterapia, tratament infuzional cu cristaloide, coloide, alimentație parenterală, antibioticoterapie cu spectru larg, profilaxia ulcerelor de stress, spasmolitice, bronhodilatatoare, vitaminoterapie. Următoarele 72 ore sub acțiunea tratamentului, starea generală cu dinamică negativă prin progresarea insuficienței respiratorii manifestată: tahipnee cu dispnee FR – 24/min, SpO₂ - 87% la FiO₂ - 0,4 l/min, pacientul agitat, tusă frecventă cu conținut bilios abundent, s-a luat decizia de a trece la ventilație artificială în regim BIPAP cu parametri: Pins - 20 mbar, FR - 16/min, PEEP - 5 mbar, SpO₂ - 98% la FiO₂ - 0,5 l/min. Având în vedere datele imagistice, starea generală cu dinamică negativă a fost luată decizia de a interveni chirurgical pentru sanarea abcesului subdiafragmal drept și lichidarea fistulei biliobronșice, cu coledocotomie cu drenarea coledocolului tip Kerh, sub protecția TIVA.

Pe parcursul anesteziei indicii hemodinamici și respiratori relativ stabili, la sfârșitul intervenției este transferat în secția de reanimare septică. Postoperator evoluția pacientului este negativă, prin instalarea stării de șoc cu lactat 4,2 mmol/l, tabloul pulmonar – prezintă dinamică negativă, cu creșterea în intensitate și mărime a infiltrăției țesuturilor lobului inferior pulmon drept, pleurezia reactivă. A fost continuat tratamentul polimodal intensiv, terapie respiratorie, deșocare, infuzională, bronhodilatatoare, antiedem, profilaxia atelectaziilor de novo, antibioticoterapia țintită. Peste 72 ore de la intervenția chirurgicală este efectuat sevrajul de ventilator. Radiografia cutiei toracice de control denotă o evoluție trenantă, cu abces pulmonar, lob inferior pulmon drept, eșapament pleural în sinusul costo-diafragmal drept cu ascensionarea diafragmului până la nivelul coastei IV, pneumonie secundară pulmonul stâng. La a 7-a zi de la internare în secția de reanimare starea generală cu dinamică negativă, prin progresarea MODS-ului, ARDS gr.II, pneumonie biliară bilaterală, encefalopatie mixtă, insuficiență gastrointestinală, carență imunonutritivă, pacientul conștient, periodic agitat, acuze tuse muco-purulentă în cantități moderate. Respirația compensată, FR-19/min, SpO₂-96-97% la FiO₂ - 0,3 l/min, auscultativ pulmonar - respirația înăspriată diminuată bazal. Hemodinamic relativ stabil TA-140/85 mmHg, FC – 89-95/min. S-a continuat tratamentul respirator cu ventilație neinvazivă, bronhoscopie, kinetoterapie respiratorie, expectorante, bronhodilatatoare. La a 18 zi pacientul a fost externat din terapie intensivă, iar la a 28 zi externat la domiciliu.

Discuții: Sindromul de detresă respiratorie acută este o patologie severă cu un tablou clinic morfopatologic unitar, care se caracterizează prin evoluție fulminantă, hipoxemie, micșorarea complianței pulmonare, prezența infiltratelor pulmonare și insuficienței respiratorii acute. Fl.Purcaru și aut. [8] în 2000 menționează că etiologia ARDS include o multitudine de factori, atât infecțioși cât și de altă natură. Printre factorii infecțioși se menționează: infecții pulmonare (bacterii, viruși, infecții micotice și parazitare); infecții extrapulmonare apărute în diverse circumstanțe cu diferiți germeni gram pozitivi și gram negativi. ARDS-ul apare și în cadrul altor agresiuni pulmonare sau extrapulmonare. Printre agresiunile extrapulmonare, ARDS apare frecvent în cadrul politraumatismelor severe, transfuzii sanguine mari, pancreatite necrotico-hemoragice, stări de șoc severe, fenomene de ischemie-reperfuție, arsuri întinse, toate cu potențial de a se complica septic. De asemenea, apare în cadrul emboliilor pulmonare, circulației extracorporale, eclampsiei și în diverse stări toxice. În această înșiruire de cauze se asociază, foarte frecvent, compo-

nenta septică. Sepsisul rămâne factorul cel mai frecvent, după majoritatea studiilor, în producerea ARDS. Concomitent este necesar de a efectua măsurile de menținere a organismului în stare compatibilă cu viața. Acești autori determină 7 obiective principale în tratamentul bolnavilor cu leziuni pulmonare acute: normalizarea circuitului sanguin pulmonar; suportul respirator; ameliorarea funcției membranei alveolo-capilare; normalizarea mecanismelor de drenare a căilor respiratorii; asigurarea procesului de oxigenare și eliminare a CO₂ în cazul dereglărilor severe a schimbului de gaze; tratamentul dereglărilor sistemice concomitente; reabilitarea bolnavului în scopul profilaxiei fibrozării pulmonare. Tratamentul trebuie inițiat cu contracararea mai multor elemente patologice: evenimentul inițiator al detresei respiratorii; activarea proteinelor plasmatiche responsabile de inducerea leziunilor endoteliului capilar; creșterea edemului interstițial cu reducerea consecutivă a capacității reziduale pulmonare; scăderea debitului cardiac; declanșarea reacțiilor care duc la acumularea radicalilor oxidanți. Deși aceste fenomene se produc aproape simultan, tratarea lor este secvențială. Ținând cont că detresa respiratorie deseori este un sindrom secundar, nu există succes în tratament fără îndepărtarea bolii de bază care a declanșat leziunea pulmonară acută. Aceste măsuri vizează: imobilizarea fracturilor, rezolvarea leziunilor abdominale, digestive, vasculare, ginecologice, cura focarelor septice, eliminarea unor toxice, amortizarea sau blocarea unor reacții imune [1,2]. Insuficiența pulmonară în sepsis apare în rezultatul acumulării rapide și selective a neutrofilelor în plămâni: aceste neutrofile au defect de chemotaxism, în răspunsul la complement, ceea ce dereglează killing-ul bacterian.

Concluzii

1. SDRĂ cauzat de ingerare de bilă în tractul traheobronșic este o complicație rară, dar dramatică prin manifestări clinice spectaculoase cu evoluție până la stare de șoc. Acest fenomen este cauzat de activitatea proteolitică a bilei, care provoacă leziuni difuze, extinse pe toată suprafața arborelui traheobronșic.

2. Terapia acestei forme de SDRĂ poartă un caracter polimodal, care include normalizarea circuitului sangvin pulmonar, suportul respirator, ameliorarea funcției membranei alveolo-capilare, asigurarea procesului de oxigenare și eliminare a CO₂ în cazul dereglărilor severe a schimbului de gaze, tratamentul dereglărilor sistemice concomitente, reabilitarea bolnavului în scopul profilaxiei fibrozării pulmonare.

3. Detresa respiratorie este un sindrom secundar, iar succesul tratamentului afecțiunii pulmonare este rezultatul rezolvării afecțiunii primare ce a declanșat leziunea pulmonară.

Bibliografie

1. Ashbaugh, D.G., et al. *Acute respiratory distress in adults*. Lancet 1967. 2, p. 319-323.
2. Acalovschi, I. *Tratamentul unor forme particulare de insuficiență respiratorie acută*, în Acalovschi I-Manual de terapie intensivă. Litografia U.M.F."Iuliu Hațieganu", Cluj-Napoca 1997, p. 88-96.
3. Cojocaru V., Sofronie D. *Conduita perioperatorie în condițiile riscului chirurgical – anestetic avansat*. Chișinău 2003.
4. Cojocaru V. *The administration of washed erythrocytes – an element of reanimation in ARDS syndrome by patients with multiple disorders*. VIII european congress of international society of blood transfusion. Istanbul, 2003, p. 79.
5. Cojocaru V., Hotineanu V., Pîrgari B. *Leziunile pulmonare acute în stări inflamatorii severe*. Culegeri de lucrări ale primului congres internațional al Societății Anesteziologie/Reanimatologie din Republica Moldova, Chișinău 2007, p. 41-47.
6. Litarczek G. *Tratamentul ARDS*. Jurnalul Societății Române de Anestezie Terapie Intensivă. 1997, p.70-72.
7. Litarczek G. *Terapia intensivă a insuficienței pulmonare*. Editura medicală. București 1990, p. 143-149.
8. Plămădeală Svetlana, Pârgari B., Pivovarcic V., Clim A., Condrașov A., Rojnovceanu Gh. *Factorii de risc în evoluția ARDS/ALI*. Culegeri de lucrări ale primului congres internațional al Societății Anesteziologie/Reanimatologie din Republica Moldova, Chișinău 2007, p. 205-206.

COMUNICARE ANORMALĂ DINTRE ARTERA PULMONARĂ DREAPTĂ ȘI ATRIUL STÂNG

Nichifor Șciuca,
Oleg Repin – dr. șt. med.,
Liviu Maniuc,
IMSP Spitalul Clinic Republican

Rezumat

Raportăm un caz rar al unei fistule care formează o comunicare directă între artera pulmonară dreaptă și atriul stâng, detectată la tomografia computerizată, ecocardiografia Doppler coloră și prin cateterizarea cardiacă. Comunicarea directă între artera pulmonară și atriul stâng (AS) este o variație congenitală rară a fistulei arteriovenoase. Majoritatea cazurilor raportate sunt de origine congenitală, în timp ce alte cazuri par a fi de origine posttraumatică. Un șunt hemodinamic de la dreapta la stânga (D-S) poate duce la cianoză, dispnee, policitemie și embolizare sistemică paradoxală. În acest studiu, raportăm un caz anormal care implică o comunicare directă între artera pulmonară principală dreaptă și atriul stâng, care a fost diagnosticată prin tomografie computerizată (CT), ecocardiografie color Doppler și cateterism cardiac. Angiografia pulmonară selectivă demonstrează în mod direct evidențierea șuntului, opacificarea rapidă a AS și opacificarea slabă a plămânului ar putea fi observate la angiografia pulmonară selectivă. La cateterizarea cardiacă, saturația în AS O₂ a fost semnificativ redusă și a demonstrat un răspuns slab la O₂ suplimentar. Conform rapoartelor anterioare, chiar dacă această anomalie rezultă dintr-o comunicare anormală între artera pulmonară și venele pulmonare, care sunt ulterior încorporate în AS, nu suntem siguri de etiologia comunicării directe cu fistula dintre AP și AS. Este necesar un studiu suplimentar pentru a stabili etiologia, incidența și semnificația clinică a fistulei originare din artera pulmonară din dreapta. Pentru tratamentul acestei afecțiuni se recomandă ligaturarea sau diviziunea chirurgicală.

Cuvinte-cheie: artera pulmonară, fistulă, cianoză, atriul stâng, șuntare, diagnostic, corecție chirurgicală

Summary. Abnormal communication between the right pulmonary artery and the left atrium

We report a rare case of a direct communication-forming fistula between the right main pulmonary artery and left atrium detected on computed tomography and color Doppler echocardiography and cardiac catheterization. Direct communication between the pulmonary artery and the left atrium (LA) is a rare congenital variation of arteriovenous fistula. Most cases reported are of congenital origin, while some other cases appear to be of posttraumatic origin. A hemodynamic right-to-left (R-L) shunt may result in cyanosis, clubbing, dyspnea, polycythemia, and paradoxical systemic embolization. In this study, we report an anomalous case involving direct communication between the right main pulmonary artery (RMPA) and the left atrium, which was diagnosed by computed tomography (CT), color Doppler echocardiography and cardiac catheterization. Selective pulmonary angiography directly demonstrates evidence of the shunt: rapid opacification of the LA and poor opacification of the lung. Upon cardiac catheterization, LA O₂ saturation was markedly reduced and showed poor response to the extra O₂. According to previous reports, even though this anomaly results from an abnormal

communication between the pulmonary artery and the pulmonary veins, which are subsequently incorporated into the LA, we remain unsure of the etiology of the direct communication with the fistula between the RMPA and the LA. Further study will be required to establish the etiology, incidence, and clinical significance of right-sided pulmonary artery-originated fistula. For treatment of this condition, surgical ligation or division is recommended.

Key words: pulmonary artery, fistula, cyanosis, left atrium, shunt, diagnosis, surgical correction

Резюме. Аномальная коммуникация между правой легочной артерией и левым предсердием

Мы сообщаем о редком случае прямой соединительной фистулы, связывающей правую основную легочную артерию с левым предсердием, обнаруженной при компьютерной томографии и цветной доплер-эхокардиографии и катетеризации сердца. Прямая связь между легочной артерией и левым предсердием (ЛП) является редким врожденным изменением артериовенозного свища. Большинство сообщаемых случаев имеют врожденное происхождение, в то время как некоторые другие случаи, по-видимому, имеют посттравматическое происхождение. Гемодинамический шунт справа-налево (П-Л) может приводить к цианозу, блужданию, одышке, полицитемии и парадоксальной системной эмболизации. В этом исследовании мы сообщаем об аномальном случае прямой связи между правой основной легочной артерией (RMPA) и левым предсердием, которая была диагностирована с помощью компьютерной томографии (КТ), цветной доплер-эхокардиографии и катетеризации сердца. Селективная легочная ангиография непосредственно свидетельствует о шунте: быстрое замутнение ЛА и плохое помутнение легких. После катетеризации сердца насыщение O₂ было заметно снижено и наблюдался слабый ответ на дополнительный O₂. Согласно предыдущим сообщениям, даже несмотря на то, что эта аномалия возникает из-за аномальной коммуникации между легочной артерией и легочными венами, которые впоследствии включены в ЛП, мы по-прежнему не уверены в этиологии прямой связи со свищей между ЛА и ЛП. Требуется дальнейшее изучение для установления этиологии, заболеваемости и клинического значения фистулы с правосторонней легочной артерией. Для лечения этого состояния рекомендуется хирургическая перевязка коммуникации или ее разделение.

Ключевые слова: врожденный порок, легочная артерия, левое предсердие, шунтирование, диагностика, хирургическое лечение

Introducere. Comunicarea directă între artera pulmonară dreaptă și atriul stâng este o malformație cardiacă rară. Diagnosticul clinic este dificil, iar EchoCG cu Doppler color, tomografia computerizată și cateterismul cardiac cu angiopulmonografia selectivă sunt esențiale. Am tratat cu succes această anomalie prin intervenția chirurgicală și utilizarea by-passului cardiopulmonar la o tânără de 22 de ani.

Descrierea cazului

Pacienta D., 22 de ani s-a prezentat la consultație cu plângeri la dispnee, fatigabilitate, palpitații cu intensificare la efort fizic, cianoza.

Malformația cardiacă a fost suspectată din copilărie, însă din motive familiare nu s-a adresat pentru investigații suplimentare, careva traumatisme nu au fost semnalate.

La examenul clinic primar, tegumentele și mucoasele vizibile cianotice, hipocratism digital. Auscultativ - suflu sistolic în proiecția valvei arterei pulmonare, ghebozitate cardiacă. Saturația cu O₂ la periferie = 80% în repaus și 67% în timpul efortului fizic minimal.

Investigații paraclinice

Testele de laborator demonstrează o hipoxie arterială și policitemie marcată (Er-6,2 Hb=189g/l).

La examenul ECG se depistează ritm sinusal și hipertrofie ventriculară stângă.

La investigația ECHO CG cu Doppler color toate cavitățile cordului sunt dilatate. Insuficiență moderată tricuspidiană și mitrală, se descrie un defect septal atrial secundar cu diametrul de 10/15 mm, cu șuntarea stânga-dreapta. Hipertensiune pulmonară mode-

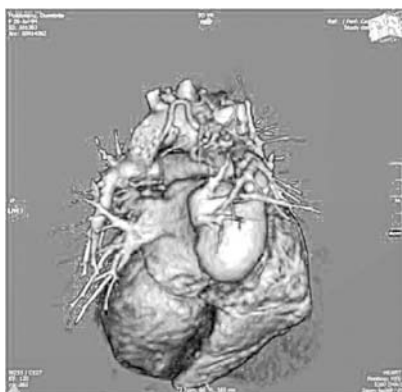


Fig. 1

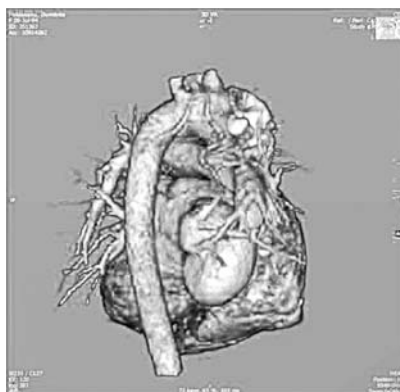


Fig. 2

rată, presiunea sistolică în AP=45 mmHg, suspjecție la comunicare aorto-pulmonară cu instalarea sindromului Eisenmeger.

În *fig. 1,2* se prezintă rezultatul Angio-CT cu următorul diagnostic: Malformație cardiacă congenitală. Comunicarea arterei pulmonare drepte cu atriu stâng. Aneurism masiv al atrului stâng. (43×45×64). Defect septal atrial ostium secund.

Comunicarea arterei pulmonare drepte cu atriu stâng. De la bifurcația arterei pulmonare drepte are origine o ramură arterială largă (20 mm) care comunică nonobstructiv (13×16 mm) cu AS la nivelul peretelui lateral-superior-drept al aneurismului. Nu sunt excluse colaterale aortopulmonare.

Așa dar pacienta D, vârsta de 22 de ani este internată în secția MCC a SCR pentru efectuarea cateterismului cardiac și excluderea sau confirmarea comunicărilor aorto-pulmonare, aprecierea rezistenței vasculare periferice pulmonare, la fel și angiopulmonografie.

Cateterismul cardiac a fost efectuat, iar datele obținute au exclus prezența HTP primare și sindrom Eisenmenger, presiunea medie în AP=18 mmHG, iar angiopulmonografia confirma prezența fistulei arterio-venoase pulmonare între AP dreaptă și AS, și exclude comunicări aortopulmonare.



Fig. 3. Contrastarea ramului drept al arterei pulmonare și a comunicării lui cu AS

Tratament chirurgical. Rezultatele paraclinice obținute ne confirmă diagnosticul deplin și prezența simptomelor clinice la pacientă servesc ca indicații absolute pentru tratamentul chirurgical. A fost efectuat tratament chirurgical în condiții de CEC. Abordul

prin atriotomie dreaptă se vizualizează defect septal atrial secundar cu diametru de 20 mm, venele pulmonare se drenează în atriu stâng. Peretele posterior al atrului stâng prin fistulă comunică cu ramul drept al arterei pulmonare. S-a efectuat plastia peretelui posterior al AS cu petec din pericard autolog cu excluderea comunicării dintre AS și artera pulmonară, delimitând aceste două structuri. În continuare s-a practicat plastia DSA și anuloplastia valvei tricuspide procedeu De-Vega.

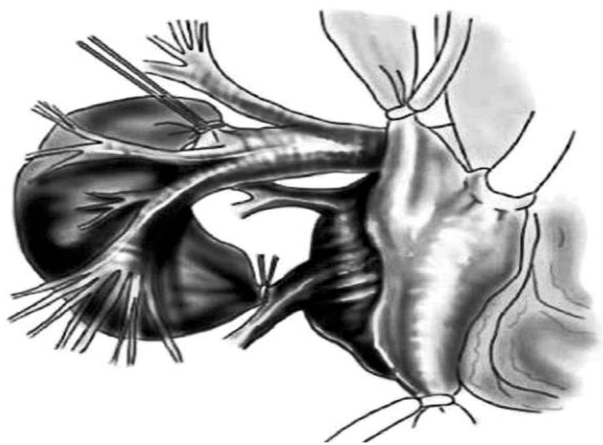


Fig. 4. Schemă operatorie

Rezultatul

Postoperator imediat a fost obținută saturația O₂ la periferie cu aer atmosferic de 96-100%. Evoluție postoperatorie cu ameliorare progresivă fără complicații cu dispariția acrocianozei. Plaga cu cicatrizare primară. Externată la domiciliu la a 10-a zi în postoperator. La 2 luni după operație pacienta a suportat o IRA complicată cu pericardită exudativă și pleurezie pe dreapta care au fost asanate medicamentos și evacuarea lichidului prin puncție. A crescut toleranța la efort fizic dovedită la testul cu efort. La examenul ECHO CG postoperatorie o dinamică pozitivă din partea cavitaților cordului, regurgitări pe valve nesemnificative, presiunea sistolică în ventricolul drept =35 mmHg.

Discuții

Comunicarea directă între artera pulmonară și atriu stâng este o anomalie rară. De la prima descriere a lui Friedlich și coautorilor în 1950, până în prezent au fost raportate aproximativ 60 de cazuri [2-4]. Cel mai în vârstă pacient fiind de 45 de ani [2]. Unii autori consideră că anomalia este o variantă a unei fistule arteriovenoase pulmonare congenitale, sau de genезă traumatică. Cu toate acestea, spre deosebire de fistulele AV pulmonare, fistulele atrio-pulmonare nu implică comunicarea directă între o arteră și o venă. În majoritatea cazurilor raportate, fistula provine din peretele posterior al arterei pulmonare drepte și este conectat la atriu stâng, comunicarea între atriu stâng

și artera pulmonară stângă sunt extrem de rare. Clinic se manifestă prin acrocianoză, palpitații, dispnee la efort, policitemie, tromboembolism cerebral cu abcedări, insuficiență cardiacă stângă, edem pulmonar, hipertensiune pulmonară ireversibilă. La examenul ECHOCG depistăm o dilatare marcată a AS cu hipertrofia ventriculului stâng cu punerea în evidență a șuntării dintre AS și AP. Aceleași schimbări se depistează și la cateterism cardiac și tomografia computerizată. Defectul septal atrial asociat se întâlnește în toate cazurile. Alte malformații concomitente sunt rare, dar au fost raportate anomalii ale plămânului drept, cum ar fi absența lobului inferior sau mijlociu, sechestrarea pulmonară dreaptă și diverticulul bronhului principal drept [5-7]. Cianoza care rezultă din șuntul de la dreapta la stânga nu este, de obicei, evidentă până la adolescență sau la maturitate. La nou-născuți, cu toate acestea, șunturile mari pot provoca insuficiență cardiacă severă care necesită intervenții chirurgicale de urgență [3]. Deci tratamentul chirurgical prin folosirea diferitor metode de plastie în dependență de varianta anatomică este opțiunea de elecție. În literatura de specialitate au fost descrise și metode alternative de lichidare a fistulei prin folosirea ocluderului ductal de tip Amplatzer. Cateterizarea cardiacă cu angiografie selectivă a arterei pulmonare drepte a fost necesară pentru confirmarea acestui diagnostic rar întâlnit.

Chirurgia opțională este cel mai bun tratament pentru a preveni hipoxemia arterială cronică, complicațiile sistemice tromboembolice, insuficiența cardiacă congestivă și hipertensiunea pulmonară ireversibilă. Insuficiența cardiacă gravă la nou-născuți trebuie tratată ca o urgență cardiocirurgicală. Cu toate acestea, nou-născuții care au cianoză ușoară cu insuficiență cardiacă moderată și tind să reacționeze bine la tratamentul medicamentos, rezolvarea chirurgicală poate fi efectuată după vârsta de 3 ani [8]. Evoluția postoperatorie la urmărirea de lungă durată - recuperare completă.

Concluzie. Diagnosticul clinic al comunicării arterei pulmonare cu atriul stâng este dificil, iar investigațiile ECHOCG cu Doppler color, tomografia computerizată și cateterismul cardiac cu angiopulmonografia selectivă sunt esențiale. Tratamentul chirurgical asigură o vindecare completă și trebuie efectuată până la apariția complicațiilor.

Bibliografie

1. Friedlich A, Bing RJ, Blount SG Jr. *Physiological studies in congenital heart disease. IX. Circulatory dynamics in the anomalies of venous return to the heart including pulmonary arteriovenous fistula.* Bull Johns Hopkins Hosp 1950;86:20-57.
2. Zeebregts CJ, Nijveld A, Lam J, van Oort AM, La-

cquet LK. *Surgical treatment of a fistula between the right pulmonary artery and the left atrium: presentation of two cases and review of literature.* Eur J Cardiothorac Surg 1997;11:1056-61.

3. Saatvedt K, Stake G, Lindberg H. *Fistula between the right pulmonary artery and the left atrium—an unusual cause of cyanotic heart disease.* Cardiol Young 1995;5:85-7.

4. Mohanty SR, Yadav R, Kothari SS, Airan B. *Right pulmonary artery left atrium communication.* Ann Thorac Surg 2000;69:279-71.

5. Lucas RV Jr, Lund GW, Edwards JE. *Direct communication of a pulmonary artery with the left atrium. An unusual variant of pulmonary arteriovenous fistula.* Circulation 1961;24:1409-14.

6. Kroeker EJ, Adams D, Leon AS, Pouget JM. *Congenital communication between a pulmonary artery and the left atrium: physiologic observations and review of the literature.* Am J Med 1963;34:721-5.

7. Abe T, Kuribayashi R, Sato M, Nieda S. *Direct communication of the right pulmonary artery with the left atrium. A case report and a review of the literature.* J Thorac Cardiovasc Surg 1972;64:38-44.

8. Cheatham JP, Barnhart DA, Gutgesell HP. *Right pulmonary artery to left atrium communication. An unusual cause of cyanosis in the newborn.* Pediatr Cardiol 1982;2: 149-52.

9. Batinica S, Gagro A, Bradic I, Marinovic B. *Congenital pul- arteriovenous fistula.* Bull Johns Hopkins Hosp 1950;86: 20-57.

10. Mohanty SR, Yadav R, Kothari SS, Airan B. *Right pulmonary artery left atrium communication.* Ann Thorac Surg, 2000;69:269-271.

11. Lucas RV Jr, Lund GW, Edwards JE. *Direct communication of a pulmonary artery with the left atrium. An unusual variant of pulmonary arteriovenous fistula.* Circulation, 1961 ;24: 1409-1414.

12. Orlick AE, Hultgren HN, Stoner JD, Barry WH, Wexler L, Dong EV Jr. *Traumatic pulmonary artery—left atrial fistula: an unusual case of cyanosis in an adult.* Am Heart J 1979; 98:366-370.

13. Karnik AM, Nilsson U, Vijayaraghavan G, Hashmi J, Shu-haiber H. *Direct communication between the left pulmonary artery and the left atrium.* Chest 1989;96:937-939.

14. Faizal A, Madhu Sankar N, Murthy KS, Cherian KM. *Right pulmonary artery-to-left atrial fistula.* Asian Cardiovasc Thorac Ann 2002;10:80-82.

15. Liu L, Wei X, Pan T. *Congenital right pulmonary artery-to-left atrial fistula.* Asian Cardiovasc Thorac Ann 2010;18: 373-375.

16. Ohara H, Ito K, Kohguchi N, Ohkawa Y, Akasaka T, Takarada M, et al. *Direct communication between the right pulmonary artery and the left atrium. A case report and review of the literature.* J Thorac Cardiovasc Surg, 1979;77,p.742-747.

17. Diaz G., Marquez A., Gentile J. *Right pulmonary artery to left atrial fistula: a description of two cases, emphasising a diagnostic approach.* 2012;22 (3),p.279-284.

FLEGMONUL CERVICAL ÎN SFERA ORL

Alexandru Sandul² – dr. hab. în șt. med., prof. univ.,

Ion Balica^{1,2} – dr. hab. în șt. med., conf. univ.,

Nicolae Buracovschi¹ – dr. în șt. med.,

Aurel Țurcanu¹ – medic angiochirurg,

Marin Buracovschi¹ – medic otorinolaringolog,

¹ Spitalul Clinic Republican

² USMF „Nicolae Testemițanu”

Rezumat

Autorii prezintă 2 cazuri de flegmon cervical ce au apărut ca urmare a otitei medii cronice supurate complicată cu otomastoidită și al 2 caz, ce a apărut în urma abcesului periamigdalian. În primul caz, flegmonul cervical a fost asociat cu tromboza sinusului lateral și al venei jugulare cu piopneumotorax, iar în al 2-lea caz acesta a fost asociat cu hemoragie abundentă din artera carotidă comună, în zona de bifurcație, la 4 zi postoperator.

Cuvinte-cheie: otită cronică medie supurată, abces periamigdalian, flegmon cervical

Summary. Cervical flegmon in otorhinolaryngology

The authors present 2 cases of cervical phlegmon that occurred as a result of chronic suppurative otitis media complicated with otomastoiditis and another case, which arose from a peritonsillar abscess. In the first case, cervical phlegmon was associated with lateral sinus and jugular vein thrombosis with piopneumotorax, and in the 2nd case it was associated with profuse haemorrhage from the common carotid artery, in the bifurcation zone, at the 4th day postoperatively.

Key words: chronic suppurative otitis media, peritonsillar abscess, cervical phlegmon

Резюме. Цервикальная флегмона в области ЛОР

Авторы представляют 2 случая цервикальной флегмоны, которые произошли в результате хронического гнойного среднего отита, осложненного отомастоидитом, и 2 случая, которые произошли после паратонзиллярного абсцесса. В первом случае шейная флегмона была связана с тромбозом бокового синуса и яремной вены с пиопневмотораксом, а во втором случае он был связан с аномальным кровоизлиянием в общую сонную артерию в бифуркационной зоне через 4 дня после операции.

Ключевые слова: хронический средний отит, паратонзиллярный абсцесс, шейный флегмон

Introducere

Flegmonul cervical este o complicație rară dar extrem de gravă pentru viața pacientului și este cel mai frecvent cauzată de abcesul periamigdalian, patologia dentară, fractura oaselor faciale, plagă infectată, inflamație a ganglionilor limfatici și a glandelor salivare, mastoidită etc. [2]. Se consideră că agentul cauzal bacterian este compus dintr-o floră mixtă atât aerobă cât și anaerobă. Acesta se poate răspîndi în mediastinul anterior prin spațiile interfasciale, iar în mediastinul posterior prin spațiul retrofaringian pe traiectul esofagului, astfel la rîndul său cauzînd mediastenită, prognosticul în astfel de cazuri cel mai frecvent fiind nefavorabil [1]. În acest articol se descriu 2 cazuri de flegmon cervical ce au apărut ca urmare a otitei medii cronice supurate complicată cu otomastoidită și a abcesului periamigdalian.

Caz clinic nr. 1

Pacientul C. P. În vîrstă de 20 de ani s-a adresat în secția ORL a Spitalului Clinic Republican cu următoarele acuze: dureri moderate în regiunea retroauriculară și cervicală pe dreapta, dispnee în repaos, cefalee difuză, vertij, astenie pronunțată, febră 39°C însoțită de frisoane cu hipersudorație.

Debutul bolii a apărut cu 16 zile în urmă când a apărut otodinie pe dreapta, cefalee, febra 38–39°C. Din anamneză pacientul suferă de otită medie cronică supurată din copilărie. Peste 2 zile de la apariția simptomelor acesta a fost internat în spitalul raional unde în mod urgent i s-a efectuat intervenție chirurgicală de „antromastoidotomie”. În pofida tratamentului aplicat starea generală a pacientului cu agravare, fiind luată decizia de transfer în secția ORL a SCR.

La examen obiectiv: starea pacientului extrem de gravă cauzată de sindromul toxicoseptic. În regiunea plăgii deschise postoperatorii se constată semne de granulație cu tromboza completă a sinusului lateral. Pe parcursul mușchiului sternocleidomastoidian și a pachetului vasculonervos al regiunii cervicale pe dreapta este prezentă tumefierea și hiperemia țesuturilor moi pînă la limita superioară a claviculei cu durere pronunțată la palpate. Auscultativ în plămâni s-a depistat lipsa respirației pe dreapta cu submatitate percutorie. La palparea abdomenului s-a determinat hepatosplenomegalie. Analiza generală de sînge denotă: leucocitoză – 11,6 x 10⁹, segmentate – 78%, VSH – 60 mm/oră.

La radiografia cutiei toracice se determină opaci-

fierea câmpului pulmonar pe dreapta pînă la coasta I, cu deplasarea organelor mediastinale spre stînga.

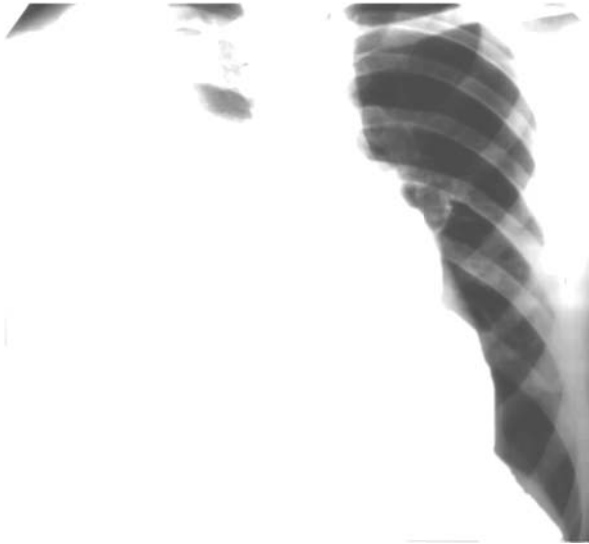


Fig. 1. Opacifierea câmpului pulmonar pe dreapta pînă la coasta I, cu deplasarea organelor mediastinale spre stînga

Peste 4 ore de la internare s-a efectuat intervenție de evidare petromastoidiană totală pe dreapta cu revizia plăgii postoperatorii fiind determinată tromboza sinusului lateral pînă la golful de jugulară, cervicotomie Razumovski pe dreapta cu depistarea conținutului purulent pe traiectul trunchiului vascular cu tromboza venei jugulare, puncție pleurală în spațiul intercostal VI pe dreapta cu drenarea conținutului purulent în volum de 2500 ml în 24 de ore.



Fig. 2. Intervenție chirurgicală de evidare petromastoidiană totală pe dreapta și cervicotomie Razumovski pe dreapta

Tratamentul infuzional a fost constituit din antibioticoterapie triplă, tratament de dezintoxicare, administrare de plasmă proaspăt congelată și preparate anticoagulante. De asemenea s-au efectuat pansamente și oxigenobaroterapie de 2 ori pe zi.

Post-operator starea pacientului cu dinamică pozitivă ce se manifestă prin dispariția simptomelor sindromului toxicoseptic. La a 10 zi după intervenția chirurgicală, s-a efectuat radiografia cutiei toracice de control la care s-a determinat: colabarea plămînilui drept pînă la 2/3 din volum cu hipoventilarea acestuia, pneumonie septică destructivă, empiem pleural pe dreapta, pneumonie septică destructivă din stînga în S₆.



Fig. 3. Imaginea pacientului la a 10-a zi post-operator

Pacientul s-a aflat în condiții de staționar timp de 30 de zile fiind tratat în echipă de către medicul otorinolaringolog, medicul chirurg toracic și medicul reanimatolog, ulterior fiind externat în stare satisfăcătoare cu diagnosticul final de: Otită medie cronică supurată pe dreapta. Mastoidită. Tromboza sinusului lateral și al venei jugulare. Flegmon cervical pe dreapta. Abcese pulmonare bilateral, piopneomotorax pe dreapta. Sepsis.



Fig. 4. Imaginea pacientului în ziua externării

Caz clinic nr. 2

Pacientul B. în vîrstă de 68 de ani s-a internat în secția ORL a SCR în mod urgent cu diagnosticul de abces periamigdalian pe stînga complicat cu flegmon cervical. Din anamneză debutul bolii a început cu 10 zile în urmă cînd a apărut odinofagie pronunțată, febră 38–39°C, trismaseteric, astenie generală. Peste 3 zile, în condiții de ambulator, în spitalul raional, s-a efectuat incizia și drenarea abcesului periamigdalian pe stînga cu indicarea tratamentului conservativ la domiciliu. Starea pacientului cu agravare, fiind prezentă febra înaltă cu apariția zonei de tumefiere și hiperemie în regiunea cervicală pe stînga, delimitată în anterior de mușchiul sternocleidomastoidian, iar în posterior de spina scapulae. Conform analizei generale de sînge: leucocite - $18,7 \times 10^9/l$, nesegmentate - 32%, segmentate - 55%, VSH - 62 mm/oră. S-a colectat hemocultura la care s-a depistat: Staph. aureus și Str. Viridans.

Pacientul a fost supus intervenției chirurgicale de urgență de abces-amigdalectomie cu incizia și drenarea flegmonului cervical cu înlăturarea țesuturilor necrotizante.

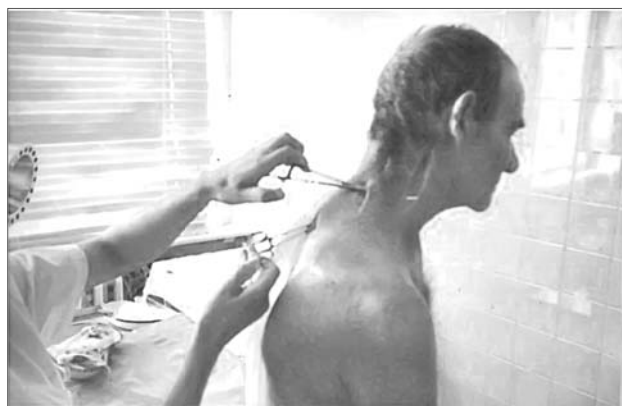


Fig. 5. Zonele de incizie și drenare ale flegmonului cervical

La a 4-a zi postoperator, în timpul pansamentului, a apărut o hemoragie abundentă prin eroziune din artera carotidă comună, în zona de bifurcație, ce a fost stopată temporar prin compresie digitală. Pacientul aflîndu-se în condiții de reanimare septică, în colaborare cu medicul angiochirurg și medicul reanimatolog, în urma ligaturării arterei carotide externe, a fost posibilă efectuarea anastomozei arterei carotide comune cu artera carotidă internă, cu fragment de venă saphenă magna. Zona de anastomoză a fost acoperită cu fascia și țesutul mușchiului sternocleidomastoidian cu scopul prevenirii recidivei de hemoragie.

Pacientul a fost externat în stare relativ satisfăcătoare cu prognostic favorabil după 24 de zile de tratament complex în condiții de staționar.



Fig. 6. Plaga suturată în urma efectuării anastomozei arterei carotide comune cu artera carotidă internă

Discuții

În pofida apariției metodelor avansate de diagnostic și a noilor tehnologii în medicină, problema tratamentului flegmoanelor cervicale supurate rămîne a fi una actuală. Una din cele mai frecvente cauze ale apariției acestei complicații sunt afecțiunile supurate ale cavității bucale și ale organelor ORL. Conform diferitor autori gradul de letalitate în această patologie variază de la 30% la 85%, iar răspîndirea procesului purulent în mediastin practic nu lasă pacientului nici o șansă de vindecare [3]. În astfel de patologii tratamentul aplicat necesită un abord chirurgical de incizie și drenare eficientă a tuturor spațiilor cervicale implicate, pansamente de cîteva ori pe zi, terapie antibacteriană triplă și terapie infuzională de dezintoxicare. La nivel raional în cazul acestor pacienți tratamentul efectuat a fost unul paliativ cu drenarea incompletă a tuturor spațiilor supurate. În cazul clinic nr. 2 în momentul efectuării anastomozei arterei carotide comune cu artera carotidă internă s-a înlăturat un tromb sangvin, fapt care a prevenit apariția unui ictus cerebral. Tratamentul în caz de flegmon cervical necesită un abord multidisciplinar, în cazurile date fiind implicați atît medicul otorinolaringolog, medicul chirurg-toracic, cît și medicul anesteziolog-reanimatolog și angiochirurg.

Concluzii

1. Afecțiunile frecvente ORL cum ar fi: otita medie supurată, abcesul periamigdalian se pot solda uneori cu complicații extrem de grave, în cazurile date fiind complicate cu flegmon cervical și sepsis.

2. În astfel de cazuri tratamentul specializat complex este vital pentru pacient, acest fapt fiind posibil prin abordarea terapeutică și chirurgicală în echipă, în aceste 2 cazuri fiind alcătuită din medicul ORL, medicul chirurg-toracic, medicul angiochirurg și medicul reanimatolog.

3. Adresarea tardivă la medic, patologiiile concomitente, gradul de răspîndire a infecției, nivelul de profesionalism al medicilor chirurghi sunt factori ce determină prognosticul acestei patologii.

Bibliografie

1. Гаштов В.И., Мовергоз С.В., Якушев А.В., Фролов А.В., Суркина Л.Ю., Яранцева Н.Г., Ибрагимов В.З., Гаштов А.В. Случай успешного лечения одонтогенной гнилостной флегмоны шеи, осложнённой тотальным гнойным медиастинитом // Успехи современного естествознания 2009, № 9, стр. 195-197.

2. Jan Nienartowicz, Hanna Gerber, Wojciech Pawlak, Jan Wnukiewicz. Phlegmon of the face and neck – own observations. Czas. Stomatol. 2008, vol. 6(2), p. 106-113.

3. Scott, BA, Stienberg, CM, Driscoll, BP. Deep Neck Space Infections. In: Head and Neck Surgery-Otolaryngology, 3rd ed., Bailey, BJ Ed. Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers 2001, p.701-715.

HEMANGIOM AL REGIUNII RETROCRICOIDE A HIPOFARINGELUI: ABORDARE FIBROENDOSCOPICĂ (Prezentarea primului caz)

Petru Gurău – dr. șt. med.,
Secția chirurgie toracică, IMSP Spitalul Clinic Republican

Rezumat

Hemangiom al regiunii retrocricoidă e o tumoare extrem de rar întâlnită, aproape în exclusivitate la copii. Prezentăm primul caz de hemangiom cavernos retrocricoid la adult cu simptome de disfagie și dispnee, necesitând traheostomie de urgență, tratat prin diatermoexcizie fibroendoscopică. Pacientul a fost decanulat cu evoluție favorabilă în perioada de observație de 14 luni după intervenție. Abordarea fibroendoscopică poate fi propusă ca alternativă microchirurgiei transorale și faringotomiei laterale în hemangiom al regiunii retrocricoidă la pacienți selectați.

Cuvinte-cheie: hemangiom, regiunea retrocricoidă, chirurgie endoscopică

Summary. Postcricoid hemangioma: fibroendoscopic approach (First case presentation)

Hemangioma in the postcricoid region is an extremely rare tumor reported almost exclusively in children. We present the first case of postcricoid hemangioma in adult patient with symptoms of dysphagia and dyspnea, demanded an urgent tracheostomy, treated by fibroendoscopic diathermic snare excision. Patient was decanulated and did well during 14 months period of observation after intervention. Fibroendoscopic approach in postcricoid hemangioma could be proposed as an alternative to transoral microsurgery and lateral pharyngotomy for postcricoid hemangioma in selected patients.

Key words: hemangioma, postcricoid region, endoscopic surgery

Резюме. Гемангиома позадиперстневидного пространства гортаноглотки: фиброэндоскопический подход (Презентация первого случая)

Гемангиома позадиперстневидного пространства представляет собой очень редкую опухоль, встречающуюся почти исключительно у детей. Представляем первый случай гемангиомы позадиперстневидного пространства у взрослого пациента с симптомами дисфагии и одышки, потребовавшей срочной трахеостомии, с применением фиброэндоскопической петлевой диатермоэксцизии. Пациент был деканюлирован с благоприятной эволюцией в течение 14 - месячного периода наблюдения. Фиброэндоскопический подход может быть предложен как альтернатива трансоральной микрохирургии и боковой фаринготомии при лечении гемангиомы позадиперстневидного пространства у избранных пациентов.

Ключевые слова: гемангиома, ретрокривоидная область, эндоскопическая хирургия

Hemangiomul de hipofaringe este o tumoare foarte rar întâlnită. Afectarea regiunii retrocricoidă se întâlnește aproape în exclusivitate la copii. Am depistat o publicație în literatura de specialitate în limba engleză despre un caz de hemangiom retrocricoid rezolvat prin microchirurgie transorală cu CO² laser [1] și o altă publicație despre un caz rezolvat prin faringotomie laterală [2]. Prezentăm prima experiență din R.Moldova de abordare fibroendoscopică în hemangiom retrocricoid la adult.

Pacientul D., 70 ani, se adresează la SCR pe data de 15.04.13, acuzând dureri și disconfort în gât, deglutiția dificilă, prezența traheostomei. Se consideră bolnav timp de 6 luni, când au apărut dureri în gât. Cu

4 luni în urmă durerile în gat s-au intensificat. Apoi a apărut dispnee inspiratorie progresivă. Cu o lună în urmă au apărut dereglări de deglutiție și apnee în somn.

La CT (10.04.13) s-a depistat o formațiune tumorală a hipofaringelui (peretele posterior al regiunii retrocricoidă).

3 zile în urmă (12.04.13) s-a efectuat traheostomia de urgență la Institutul Oncologic din Moldova.

Fibrofaringolaringoscopia (15.04.13): Formațiune tumorală exofitică 5,0x1,3 cm pe baza lată de implantare, suprafața fiind netedă de culoare roză, afectează peretele posterior al hipofaringelui (regiunea retrocricoidă) cu prolabarea în porțiunea vestibulară a laringelui. Tabloul este sugestiv pentru fibrolipom.



Fig. 1. CT: Formațiune tumorală a regiunii retrocricoide (secțiune sagitală)

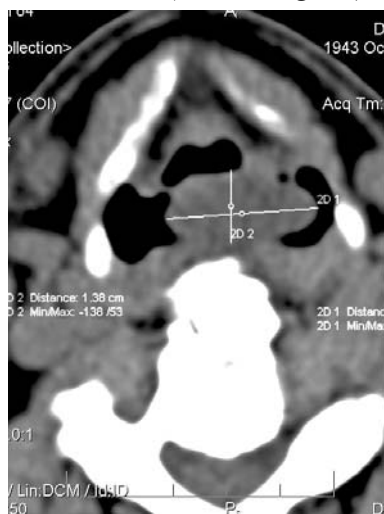


Fig. 2. CT: Formațiune tumorală a regiunii retrocricoide (secțiune transversală)

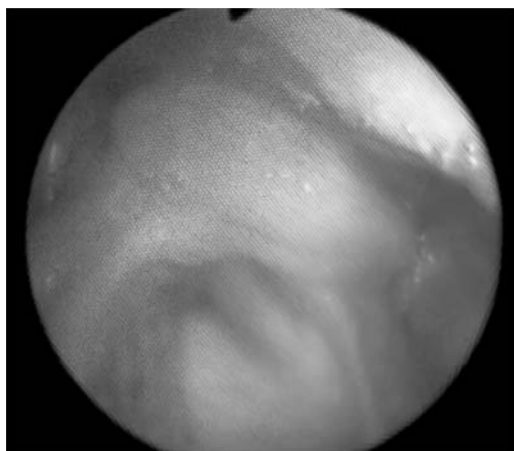


Fig. 3. Formațiune tumorală a regiunii retrocricoide (imagine endoscopică)

18.04.13 s-a efectuat ablația endoscopică a componentului exofitic al tumorii prin diatermoexcizie cu ajutorul ansei introduse prin canalul de lucru al fibro-

bronhoscopului la respirație spontană sub anestezie locală cu Sol.Lidocaini 2%.

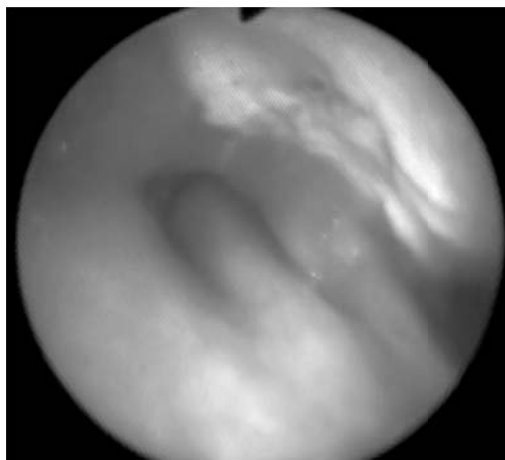


Fig. 4. Imagine endoscopică imediat după rezecția tumorii



Fig. 5. Fragmentele tumorii înlăturate (macropreparat)

Concluzia histologică. Hemangiom cavernos tapetat de epiteliu pavimentos stratificat.

23.04.13 (a 5-a zi după intervenție) pacientul a fost decanulat.

30.07.13 (3 luni după intervenție) pacientul a venit la control. Acuză disfagie moderată, dispnee inspiratorie moderată la efort.

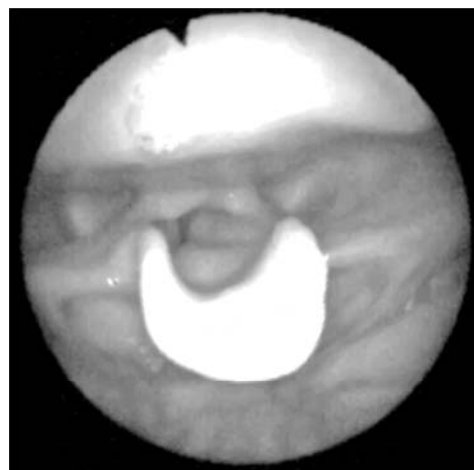


Fig. 6. Imaginea endoscopică peste 3 luni după intervenție

Fibrolaringotraheobronhosopia (FLTBS) și Fibroesofagoscopia (FES): Lumenul laringelui e liber. Plicele vocale sunt mobile la fonație, mucoasa fiind hipertrofiată. Marcăm deformarea și îngustarea moderată a lumenului traheii cervicale din cauza compresiei extrinsece. Polip granulos pe peretele anterior al traheii cervicale (0,4 cm in d) - înlăturat cu ajutorul forcepsului. Arborele bronșic bilateral - fără particularități.

Marcăm îngustarea intrării în esofag din cauza compresiei extrinsece, lumenul fiind aprox. 0,9 cm in d (liber permeabil pentru fibrobronhoscop (0,6 cm in d), dar nu e permeabil pentru fibrogastroduodenoscop (1,2 cm in d).

27.06.14 (1 an 2 luni după intervenție) FLTBS:

Date pentru progresarea procesului tumoral nu s-au depistat. Tabloul endoscopic - fără dinamică esențială.

Rezultatul obținut ne permite să afirmăm că chirurgia fibroendoscopică poate fi folosită cu succes ca alternativă microchirurgiei transorale și chirurgiei deschise (faringotomie laterală) în tratamentul hemangiomului retrocricoid la pacienții selectați.

Bibliografie

1. Reder L., Verma S., Kokot N. Hypopharyngeal hemangioma in an adult: a case report. *Ear Nose Throat J.*, 2014; 93(10-11): E26-8.

2. Sugimaru T. Et al. A Case Dyspnea Caused by Hypopharyngeal Hemangioma. *Nihon Kikan Shokudoka Gakkai Kaiho*, 1995; 46(1): 21-25.

TRATAMENTUL LEZIUNILOR POLISEGMENTARE ATEROSCLEROTICE ALE MEMBRELOR INFERIOARE LA PACIENȚII CU ISCHEMIE CRITICĂ PRIN FOLOSIREA METODEI HIBRID. Caz clinic

Sorin Barat – doctorand,

Eduard Bernaz – dr. șt. med., conf. univ.,

Ion Balica – dr. hab. șt. med., conf. univ.,

Catedra chirurgie Nr. 4, USMF „Nicolae Testemițanu”

Rezumat

Introducere. Ischemia critică la pacienții cu arteriopatie cronică periferică reprezintă 500 -1000 de cazuri noi anual în Europa sau America de Nord per milion de populație, și reprezintă cauza principală de pierdere a membrelor inferioare în lume. **Scopul.** Prezentarea unui caz clinic abordat prin tratament hibrid. **Material și metode.** Pacientul G., b/66 ani, cu diagnosticul: Ateroscleroză obliterantă. Stenoza aa.iliace bilateral. Ocluzia aa.femorale bilateral gr.III Fontaine pe dreapta, Diabet Zaharat tip II insulinodependent. Cardiopatie ischemică, Angor pectoral c.f.II, HTA gr. III. IC.II NYHA. S-a efectuat angioplastia percutanată cu balon și stentarea aa.iliace bilateral, și în a doua etapă by-pass femuro-popliteu cu alogrefă PTFE. **Rezultate.** Ischemia critică a cedat postoperator. Timpul de spitalizare - 5 zile. Followup la 3, 6 luni, și un an - fără semne de ischemie. **Concluzii.** Intervențiile hibrid în leziunile polisegmentare aterosclerotice, la pacienți cu ischemie critică, sunt eficiente prin traumatismul intraoperator minim, timp operator și de spitalizare redus. Durabilitatea reconstrucțiilor hibrid este comparabilă în termeni de patență primară cu intervențiile deschise și cele net endovasculare.

Cuvinte-cheie: intervenții hibrid, ateroscleroză, ischemie critică, leziuni polisegmentare, by-pass, endovascular, diabet zaharat

Summary. Treatment of atherosclerotic polisegmentous diseases of inferior extremities in critical ischemic patients by hybrid method. Clinical case

Introduction. Chronic arterial occlusive disease is one of the most common causes of limb loss around the world. There are 500-1000 new cases every year of critical limb ischemia per one million of population in Europe or North America. **Purpose.** To present a clinical case of a patient with lower limb polisegmentary atherosclerotic lesions and critical ischemia treated using a hybrid approach. **Materials and methods.** Patient G., male, 65 y.o., was admitted with a diagnosis of Atherosclerosis. Bilateral occlusion of aa.femoralis gr. III Fontaine (Rutherford 4) on the right side, Diabetes Mellitus type II insulin dependent. Ischemic cardiopathy, Pectoral angina f.c. II, Hypertensive disease gr.III. Chronic heart failure gr. II NYHA. The patient underwent percutaneous transluminal balloon angioplasty and stenting of the Iliac arteries on both sides as a first step, followed by a femuro-popliteal bypass with a PTFE graft (due to an inadequate venous graft) within 12 hours. **Results.** Clinical signs of critical limb ischemia have disappeared short time after the intervention. Reduced hospitalization time - 5 days. The patient has been monitored for one year - without signs of ischemia progression. **Conclusions.** Hybrid vascular interventions are efficient in patients with polysegmentary atherosclerotic lesions,

critical limb ischemia and high anesteziological and operative risks, because of the minimal intraoperative injury, short interventional and hospitalization times. The cumulative patencies of hybrid reconstructions are comparable to patencies of open and endovascular interventions.

Key words: hybrid interventions, atherosclerosis, critical limb ischemia, polysegmentary lesions, by-pass, endovascular, diabetes mellitus

Резюме. Лечение атеросклеротических мультисегментарных поражений нижних конечностей у больных с критической ишемией гибридным методом. Клинический случай

Введение. Критическая ишемия конечностей у больных с хроническим заболеванием периферических артерий составляет 500-1000 новых случаев в каждый год в Европе и Северной Америке на миллион населения, и является основной причиной потери ног в мире. **Цель.** Презентация одного клинического случая решенным гибридным методом лечения. **Материал и методика.** Пациент Г., 66 лет, с диагнозом облитерирующий атеросклероз, стеноз двусторонний повздошных артерий, двусторонняя окклюзия бедренных артерий III степени по Фонтейну, сахарный диабет инсулинозависимого типа II, ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения 2 ФК, гипертония III ст., сердечная недостаточность II NYHA. Была проведена баллонная ангиопластика и стентирование обеих повздошных артерий, на втором этапе бедренно-подколенное шунтирование с протезом из политетрафторэтилена (ПТФЭ). **Результаты.** Критическая ишемия послеоперационно уступила. Время госпитализации - 5 дней. Контрольный осмотр через 3, 6, 12 месяца – без признаков ишемии. **Заключение.** Гибридные операции при многоуровневых атеросклеротических поражениях артерий нижних конечностей являются эффективными за счет минимальной внутриоперационной травматичностью с сокращением времени операции и госпитализации. Эффективность гибридных реконструкций в плане отдаленных результатов сосудистой проходимости намного выше чем по отдельности открытых операций или только эндоваскулярных.

Ключевые слова: гибридные операции, атеросклероз, критическая ишемия, многоуровневые поражения, шунтирование, эндоваскулярные, сахарный диабет

Introducere. Cauza principală în lume de invalidizare prin amputația de membre inferioare este arteriopatia cronică periferică cauzată de ateroscleroză. Ischemia critică (ICr) la pacienții cu arteriopatie cronică periferică reprezintă 500-1000 de cazuri noi anual în Europa sau America de Nord la un milion de populație [9,10]. Studiile mari sugerează că aproximativ 50% - 90% din pacienții cu ICr pot beneficia de un tip sau altul de revascularizare [12,13].

Scopul. Prezentarea unui caz clinic de leziuni polisegmentare aterosclerotice a membrului inferior la un pacient cu ischemie critică, abordat prin tratament hibrid.

Material și metode

Pacientul G., b/65 ani, a fost internat cu diagnosticul: Ateroscleroză obliterantă. Stenoza arterelor iliace bilaterale. Ocluzia arterelor femurale bilaterale gr. III Fontaine (Rutherford 4) pe dreapta, Diabet Zaharat tip II insulinodependent. Cardiopatie ischemică. Angor pectoral c.f.II, HTA gr.III. IC. II NYHA.

Din antecedente se prezintă fumator de peste 20 ani, suferă de Diabet Zaharat tip II de 7 ani (insulinodependent), claudicant de doi ani la ambele membre inferioare, iar semnele de ischemie critică de o lună (dureri în repaus în membrul inferior drept, fără semne de necroză). Status localis vascular: Semne de ischemie critică la membrul inferior drept, suflu sistolic la arterele iliace bilaterale, puls la arterele femurale prezent, distal absent bilaterale. Contraindicații absolute pentru angiografie nu au fost.

S-a efectuat în mod urgent amânat arteriografia

periferică cu substrație digitală, unde s-au depistat leziuni polisegmentare la membrul inferior drept: stenoza arterei iliace drepte 80%, ocluzia aa.femorale superficiale bilaterale (fig. 1), pat periferic trivascular patent; pe stânga stenoze 60% și 80% a arterelor iliace comune și externe.

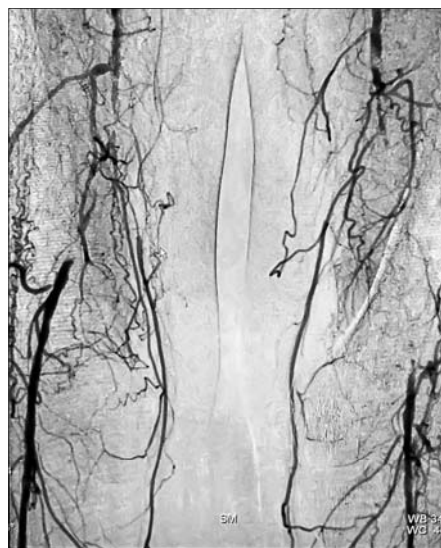


Fig. 1

Din trei opțiuni de revascularizare considerate, și anume: by-pass aorto(bi)femural cu aloproteză și by-pass femuro-popliteu pe dreapta într-o etapă, by-pass aorto-(bi)femural ca primă etapă apoi by-pass femuro-popliteu în altă etapă (o altă spitalizare), și metoda de revascularizare hibrid amânată, s-a decis să fie utilizată metoda de revascularizare hibrid a membrului

inferior drept, cu abordarea simultană endovasculară în prima etapă a leziunilor arterelor iliace bilaterale.

Astfel, la prima etapă s-a efectuat angioplastia percutanată endoluminală cu balon și stentarea arterei iliace drepte (fig. 2), apoi angioplastia endoluminală cu balon și stentare multiplă a arterei iliace stângi.



Fig. 2

Pacientului i s-a administrat 5000 UI de heparină intraoperator, și postoperator după 6 ore.

La a doua etapă, peste 12 ore, sub anestezie regională s-a aplicat un by-pass femuro-popliteu cu aloproteză PTFE (din cauza lipsei de material venos autolog adecvat) (fig. 3). S-a efectuat angiografie de control, unde se vizualizează patența grefei și contrastarea satisfăcătoare periferică (fig. 4).



Fig. 3

La externarea pacientului i s-a recomandat terapie dezagregantă dublă (Tab. Aspirini 75 mg/zi nelimitat, și Tab. Clopidogrel 75 mg/zi pe termen de minim 3

luni), statine (Tab. Rozuvastatini 15 mg/zi), Tab. Cilostazol 100 mg/zi permanent (cu monitorizarea LDL - colesterolului), terapia Diabetului Zaharat, HTA, Cardiopatiei ischemice, cu evidența la cardiolog, endocrinolog și chirurg vascular. Frecventarea educației sportive medicale.



Fig. 4

Rezultate. Semnele clinice de ischemia critică au cedat imediat postoperator (colorație roză a tegumentelor, test capilar - 3 sec., la pulsoximetrie se determină unda pulsatilă și saturație 99%, temperatura tegumentelor a crescut, subiectiv - senzația de căldură în picior, și dispariția durerilor în repaus). Plaga postoperatorie cu regenerare primară, scoaterea suturilor la 9-a zi postoperator. Timp de spitalizare redus - 5 zile. Pacientul a fost monitorizat la 3, 6 luni, și repectiv un an - fără semne de progresare a ischemiei.

Discuții. Am ales tactica terapeutică reieșind din riscurile și beneficiile fiecărei metode menționate, luând în considerație patența fiecărei reconstrucții (deschis vs endo) [1,2,5,6,7,8], traumatism și timp operator, momente tehnice (calitatea grefei venoase, etc) [3,4], riscul anestezicologic (maladii asociate ca diabetul zaharat [11], HTA gr.III, cardiopatia ischemică etc.).

În cazul de față ischemia critică a membrului inferior drept este precipitată de leziunea determinantă care este reprezentată de ocluzia arterei femurale drepte și nu de leziunile stenotice ale segmentului iliace. Luând în considerație tipul leziunii determinante (tipul TASC C), am considerat metoda deschisă de revascularizare a acesteia prin by-pass femuro-popliteu ca fiind metoda de elecție având dovezi de patență

superioară a unui by-pass vs metoda endovasculară în acest segment arterial. În același timp acest by-pass ar fi fost compromis de persistența și progresarea leziunii de "inflow" (stenoza a.iliace drepte 80%). Pe de altă parte un by-pass aorto-(bi)femural (profundal) nu soluționa leziunea determinantă a a.femorale drepte, iar riscul anesteziologic și chirurgical al acestei intervenții la un pacient cu anamneză agravată ar fi exagerat de mare. Astfel am decis abordarea hibrid a acestor leziuni multietajate prin revascularizarea endovasculară a segmentului de "inflow" (angioplastie și stentarea aa.iliace bilateral prin abord brahial drept) apoi by-passul femuro-popliteu. Beneficiul terapiei duble dezagregante cu aspirină și clopidogrel este susținut de dovezi [14] și prezintă o recomandare puternică. Cilostazolul la fel aduce beneficiu la această categorie de pacienți, în special la claudicanți, având acțiune vazodilatatoare mai pronunțată la nivelul arterelor extremităților și inhibă agregarea trombocitară. Terapia cu statine își aduce aportul prin stabilizarea endoteliului și micșorarea LDL-colesterolului [14]. Studii recente demonstrează beneficiul educației fizice medicale la pacienții cu arteriopatie periferică prin favorizarea dezvoltării colateralelor arteriale.

Concluzii. Intervențiile hibrid vasculare la pacienții cu leziuni polisegmentare aterosclerotice, cu ischemie critică și risc operator și anesteziologic înalt sunt eficiente prin traumatismul operator minim, timp operator scazut și timp redus de spitalizare. Durabilitatea reconstrucțiilor hibrid este comparabilă în termeni de patență primară cu intervențiile deschise și cele net endovasculare.

Abrevieri: HTA=Hipertensiune Arterială; LDL=low density lipoproteins; TASC=Trans Atlantic Society Consensus; PTFE=polytetrafluorethylene; ICr=ischemie critică; IC=insuficiență cardiacă; NYHA=New York Heart Association.

Bibliografie

1. Surowiec, S.M., Davies, M.G., Eberly, S.W., Rhodes, J.M., Illig, K.A., Shortell, C.K. et al. **Percutaneous angioplasty and stenting of the superficial femoral artery.** *J Vasc Surg.* 2005; 41: 269–278.
2. Dearing, D.D., Patel, K.R., Compoginis, J.M., Kamel, M.A., Weaver, F.A., and Katz, S.G. **Primary stenting of the superficial femoral and popliteal artery.** *J Vasc Surg.* 2009; 50: 542–548.
3. Milroy CM, Scott DJ, Beard JD, Horrocks M, Brafield JWB. **Histological appearances of the long saphenous vein.** *J Pathol* 1989;159:331-6.
4. Rutherford RB, Flanigan DP, Gupka SK, et al. **Suggested standards for reports dealing with lower extremity ischemia.** *J Vasc Surg* 1986;4:80-94
5. Duda, S.H., Pusich, B., Richter, G., Landwehr, P., Oliva, V.L., Tielbeek, A. et al. **Sirolimus-eluting stents for the treatment of obstructive superficial femoral artery disease: six-month results.** *Circulation.* 2002; 106: 1505–1509.
6. Sabeti, S., Mlekusch, W., Amighi, J., Minar, E., and Schillinger, M. **Primary patency of long-segment self-expanding nitinol stents in the femoropopliteal arteries.** *J Endovasc Ther.* 2005; 12: 6–12.
7. Lugmayr, H.F., Holzer, H., Kastner, M., Riedelsberger, H., and Auterith, A. **Treatment of complex arteriosclerotic lesions with nitinol stents in the superficial femoral and popliteal arteries: a mid-term follow-up.** *Radiology.* 2002; 222: 37–43.
8. Sabeti, S., Schillinger, M., Amighi, J., Sherif, C., Mlekusch, W., Ahmadi, R. et al. **Patency of femoropopliteal arteries treated with nitinol versus stainless steel self-expanding stents: propensity score-adjusted analysis.** *Radiology.* 2004; 232: 516–521.
9. Criqui, M.H., Fronek, A., Barrett-Connor, E., Klauber, M.R., Gabriel, S., Goodman, D. **The prevalence of peripheral arterial disease in a defined population.** *Circulation.* 1985;71:510–551.
10. Hiatt, W.R., Hoag, S., Hamman, R.F. **Effect of diagnostic criteria on the prevalence of peripheral arterial disease. The San Luis Valley Diabetes Study.** *Circulation.* 1995;91:1472–1479.
11. ADA. **Peripheral arterial disease in people with diabetes.** *Diabetes Care.* 2003;26:3333–3341.
12. Dormandy, J.A., Murray, G.D. **The fate of the claudicant—a prospective study of 1969 claudicants.** *Eur J Vasc Surg.* 1991;5:131–133.
13. Criqui, M., Langer, R., Fronek, A., Feigelson, H., Klauber, M., McCann, T. et al. **Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease.** *N Engl J Med.* 1992;326:381–386.
14. Baigent, C., Keech, A., Kearney, P.M., Blackwell, L., Buck, G., Pollicino, C. et al. **Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins.** *Lancet.* 2005;366:1267–1278.

ASPECTE CONTEMPORANE DE TRATAMENT ENDOLUMINAL ÎN TROMBOZA VENOASĂ PROFUNDĂ. Caz clinic

**Emelian Oţel – doctorand,
Sergiu Ungureanu – dr. hab. în şt. med., conf. univ.,
Bernaz Eduard – dr. în şt. med., conf. univ.,
Aurel Ţurcan – dr. în şt. med.,
Ruslan Cemîrtan – chirurg vascular,
IP USMF „Nicolae Testemiţanu”, Catedra Nr. 4 Chirurgie**

Rezumat

În lucrarea prezentată se analizează rezultatul tratamentului endovasclar a unui pacient cu tromboză venoasă profundă a membrelor inferioare embologenă. Pacientului i-a fost implantat cava-filtru și i-a fost efectuată tromboliza ghidată pe cateter. Decizia de a efectua sau nu tromboliza ghidată pe cateter la pacienții cu tromboză venoasă profundă a membrelor inferioare este bazată pe tipul și forma trombozei. În primul rând, intervențiile chirurgicale sunt indicate pacienților cu trombi flotați și cu risc înalt embologen. Trombectomiile sunt indicate pacienților cu prognostic favorabil de evoluție a bolii, dacă activarea procesului patologic este posibilă. Cava-filtrele sunt recomandate pacienților diagnosticați cu trombemolism pulmonar recurent, cu prognostic nefavorabil a bolii și deasemenea celor cu patologii concomitente severe. Controlul ultrasonografic este obligator la toate etapele de management.

Cuvinte-cheie: tromboză venoasă profundă a membrelor inferioare, tromboliza ghidată pe cateter, cava-filtru

Summary. Contemporary aspects of endoluminal treatment in deep veins' Thrombosis. Clinical case

The present work deals with analysing the outcomes of endovascular management carried out in a patient diagnosed as having embologenic thrombosis of the lower-limb deep veins. The patient received a cava filter implanted and catheter-directed thrombolysis. The decision of whether or not to perform a catheter-directed thrombolysis in patient presenting with thrombosis of deep veins of the lower extremities was made based on the type and pattern of the thrombus concerned. First of all, such surgery was indicated primarily for those diagnosed with a floating, embolus-hazardous thrombus. Thrombectomy was carried out in the patients with a favourable prognosis of the underlying disease, if activation of the pathological process was possible. Cava filters are recommended to the patients diagnosed as having a recurrent embolism, with an unfavourable prognosis of the course of the underlying disease, as well as to those presenting with a severe concomitant pathology. Ultrasonography-guided control is obligatory at all stages of management.

Key words: thrombosis of the lower-limb deep veins, catheter-directed thrombolysis, cava filters

Резюме. Современные аспекты эндолуминального лечения при тромбозе глубоких вен. Клинический случай

В представленной работе анализируются результат *эндovasкулярное* лечение пациента с эмбологенным тромбозом глубоких вен нижних конечностей. Пациенту установлен кавафилтр. При тромбозе глубоких вен нижних конечностей показания к *эндovasкулярному* лечению определялись в зависимости от типа и характера тромба. В первую очередь оно показано пациентам с флотирующим, эмболоопасным тромбом. Тромбэктомия выполнялась больным с благоприятным прогнозом течения основного заболевания, если возможна активизация. Кавафилтр устанавливался больным с рецидивирующей эмболией, при неблагоприятном прогнозе течения основного заболевания, а также при наличии тяжелой сопутствующей патологии. На всех этапах лечения обязателен ультразвуковой контроль.

Ключевые слова: тромбозом глубоких вен нижних конечностей, *эндovasкулярное* лечение, кавафилтр

Introducere

Tromboembolismul venos sau mai cunoscut ca boala tromboembolică, deși are o etiopatogenie unică, cele două componente ale sale, tromboza venoasă și embolia pulmonară, din motive clinice și didactice se studiază separat. Riscul evolutiv este așadar dublu: unul precoce, vital și uneori revelator care este embolia pulmonară și altul tardiv, funcțional, care este sindromul posttrombotic al membrelor inferioare.

Tromboza venoasă profundă apare cu o incidență de 1- 2 cazuri/an/1000, iar în SUA se apreciază că

o persoană din 20 dezvoltă TVP cândva pe parcursul vieții¹. Prima referire la patologia venoasă apare într-un papyrus egiptean (1550 î.C.) iar prima observație clinic asupra unui caz de TVP a fost făcută de Schenk în 1644. Virchow a descris în 1846 triada fiziopatologică care stă la baza TVP, valabilă și azi: staza venoasă, hipercoagulabilitatea și leziunea parietală [18,19].

Etiopatogenia are sediul electiv la nivelul membrelor inferioare și/sau la nivelul venelor pelvisului. Apariția unei tromboze venoase profunde (TVP) este

legată de existența unor factori favorizanți extrinseci și/sau intrinseci a căror recunoaștere permite un tratament preventiv. Aceștia li se adaugă factori declanșatori și determinanți.

Aproape 50% din cazurile de TVP sunt considerate idiopatice, deși o cercetare amănunțită poate evidenția în 80-90% din cazuri cel puțin un factor de risc [20].

Există o multitudine de factori dobândiți de risc pentru TVP [23]: vârsta, obezitatea, sarcina, postpartum, imobilizarea prelungită, traumatismele, intervențiile chirurgicale, cancerul; afecțiuni mieloproliferative - policitemia vera, utilizarea contraceptivelor orale, a terapiei substitutive hormonale, cateterele venoase centrale, insuficiența cardiacă congestivă, infarctul miocardic, AVC cu deficit motor, stări de deshidratare, boli inflamatorii cronice intestinale, sdr. nefrotic, insuficiența venoasă cronică / TVP în antecedente, boli autoimune: sindrom antifosfolipidic (primar, secundar), boala Behcet.

Imobilizarea prelungită, cunoscută încă de acum 300 de ani ca factor de risc pentru TVP, se transpune în zilele noastre prin călătoriile pe distanțe lungi și păstrarea îndelungată a poziției șezând. TVP după zborul prelungit, "economy class syndrome", se corelează cu distanța: riscul este de 50 ori crescut la zborul peste 10.000 km. față de 2500 km. Persoanele care au predispoziție genetică sau utilizează contraceptive orale au un risc de 14 ori mai mare de TVP cu ocazia zborului. Studiile au arătat că TVP asimptomatică apare la 2.8% călători (zboruri de peste 8 ore) față de 1% martori. Concluzia spre care converg majoritatea datelor este că TVP semnificativă clinic este rară și apare pe teren predispus. 4 BBC a raportat în 2003 cazul unui tânăr care petrecea peste 12 ore/zi în fața calculatorului și care a dezvoltat TVP, caz mediatizat intens ulterior și care a făcut ca TVP astfel apărută să fie numită *e-thrombosis* [22].

Tratamentul trombozei venelor profunde prevede o serie de măsuri orientate spre: oprirea creșterii și răspândirii trombului, prevenirea TEAP, restabilirea permeabilității lumenului venei. Modalități de tratament efectuate la moment în lume sunt: terapia anticoagulantă, intervenții chirurgicale deschise, intervenții chirurgicale endovasculare [6]. Tehnici de tratament endovascular: tromboliza sistemică intravenoasă, tromboliza regională pe cateter, tromboliza farmaco-mecanică, tromboliza eco-farmacologică, angioplastia cu balon și stentarea endovenoasă, implantarea cava filtrului temporar de protecție [7]. Tromboliza ghidată pe cateter prevede instalarea cateterului pentru tromboliza "in trombus" sub angioccontrol radiologic cu administrarea în tromb a agentului trombolitic cu efectuarea flebografiei de control la fiecare 12-24 h și

repoziționarea cateterului în funcție de rezultat. Durata terapiei este de până la 72 h. Această metodă de tratament endovascular se bucură de o eficacitate clinică și instrumentală înaltă (95% la 1 lună și 82% la 6 ani). Agenți fibrinolitici utilizați mai frecvent la moment sunt: activatorul plasminogenului tisular (Alteplase, Actylise, Anistreplase) și activatorul recombinat al plasminogenului tisular (Reteplase) [8,9].

Caz clinic

Pacienta T., 52 ani, mediu rural, internată planificat pe 06.06.2016 IMSP SCR în staționar chirurgical cu diagnosticul de hernie hiatală gigantă fixată, sindrom algic, anemie feriprivă. Operată pe data de 09.06.2016 - Cura laparoscopică a herniei hiatale, procedeu Lortat-Jacob modificat. Antecedente sugestive - episoade repetate de edeme a membrelor inferioare. A fost calculată probabilitatea de dezvoltare a TEAP după scorurile Wells revizuit = 2 – risc intermediar și scorul Geneva revizuit = 3 – risc mic. Profilaxia perioperatorie a TVP a fost efectuată prin administrarea anticoagulanților directe fracționate perioperator, compresie elastică a membrelor inferioare 18-22 mmHg, activizare postoperatorie precoce. Pe 10.06.2016 (a 2-a zi p/o) TEAP cu transfer în ATI. Indicele de Severitate PESI = 112 (Clasa IV) – risc înalt de mortalitate (PESI - Pulmonary Embolism Severity Index). Duplex-scanare vasculară (10.06.2016) - TVP mm. inferioare bilateral cu tromb flotant în v. poplitea dreaptă (6-9 cm) și vv. surale pe stînga (fig. 1).

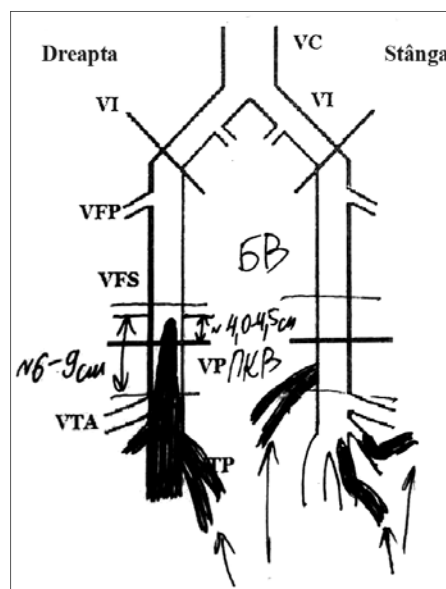


Fig. 1. Duplex scanarea sistemului venos profund, a 2-a zi postoperator

Pacienta manifesta risc major de embolism pulmonar repetat: tromb flotant masiv (6-9 cm) în vena poplitea dreaptă, lipsa răspunsului adecvat la terapia anticoagulantă profilactică perioperatorie, probabilă și în continuare, TEAP recentă clasa IV(PESI) risc

înalt de mortalitate. Pe data de 11.06.2016 a fost implantat Cava-filtru permanent (VenaTech LP BBraun femural) (fig. 2).



Fig. 2. Implantarea Cava-filtrului permanent

Evoluție clinică și instrumentală favorabilă. Pacienta a fost transferată în secția de profil pe 24.06.2016 (a 14-a zi p/o). Tratamentul a fost continuat cu anticoagulante indirecte (Trombostop) cu atingerea valorilor țintă: IP = 50% și INR = 2,1, regim activ, compresie elastică a membrilor inferioare. Sistemul venos profund recanalizat subtotal. Pe 06.07.2016 (a 27-a zi p/o) a fost efectuată duplex-scanarea vasculară de control (fig. 3).

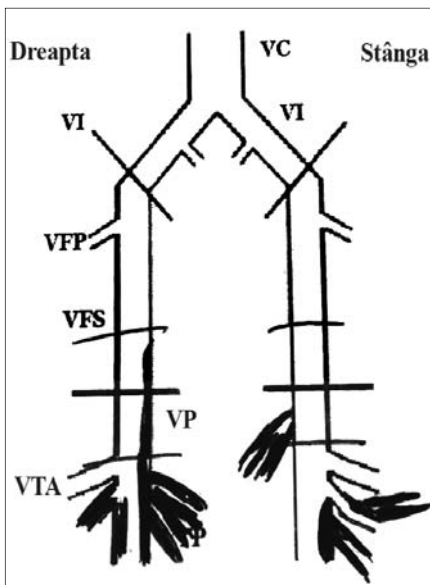


Fig. 3. Duplex scanarea sistemului venos profund a 14-a zi postoperator

Pe data de 12.07.2016 (a 34-a zi p/o), primind în condținuu trombostop, pacienta dezvoltă o tromboză acută ileo-femurală ocluzivă pe dreapta. Pacienta a fost de urgență transferată în secția ATI și începută tromboliză sistemică intravenoasă cu Alteplaza(rt-PA)-100 mg. Efect clinic manifestat prin - scăderea edemului, turgescenței și asimetriei m. inferior

drept, cedează complet sindromul algic. Continuarea terapiei anticoagulante intravenoase cu Heparină în perfuzie continuă 1000 U/h.

Pe 13.07.2016 a fost efectuată duplex-scanarea vasculară de urgență (fig. 4) cu depistarea trombozei acute a venei cave inferioare și cava-filtrului, tromboza acută ileo-femurală bilateral.

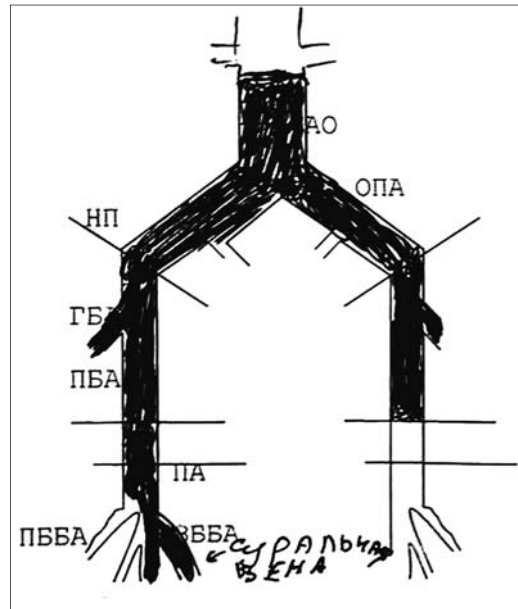


Fig. 4. Duplex scanarea sistemului venos profund a 35-a zi postoperator

A fost continuat tratamentul în secția ATI timp de 48 de ore cu Sol. Heparină 1000 U/h în perfuzie i/v continuă, Sol. Sulodoxid 600 LRU i/v, spasmolitice, analgezice, compresie elastică. Efect clinic minor în urma tratamentului. Urea, creatinina serică în creștere, menținerea edemului, asimetriei și sindromului algic al membrului inferior stâng. Risc înalt de progresare cranială a trombozei cavale cu instalarea insuficienței renale și hepatice. S-a luat decizia de a supune pacienta la Puls-spray tromboliză pe cateter intracaval (Tromboliza regională pe cateter).



Fig. 5. Progresia edemului membrilor inferioare

A fost montat cateterul angiografic Pigtail (Terumo) în vena cavă inferioară și v. iliacă stângă (15.07.2016) (abord jugular pe dreapta transcárdiac prin Cava-filtru în direcție caudală). A fost efectuată cava-grafia retrogradă și primită imaginea trombozei acute ocluzive infrarenale a venei cave inferioare și cava-filtrului (fig. 6).

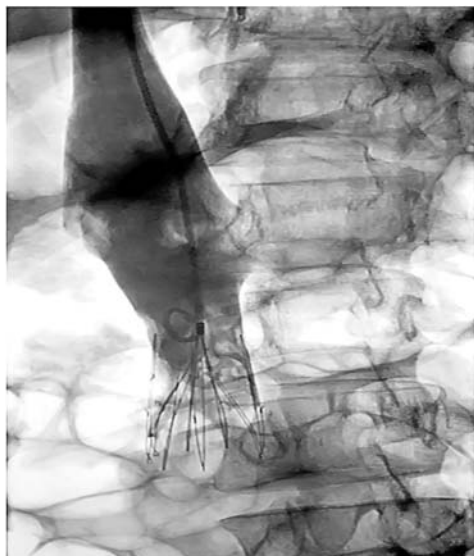


Fig. 6. Cava-grafie retrogradă - Tromboză de v. cavă și cava-filtru

A fost instalat cateterul în vena cavă inferioară și vena iliacă stângă și efectuată puls-spray tromboliza pe cateter cu Alteplaza (rt-PA) 72 mg (1 mg/h în perfuzie continuă 72 h pe pompă de infuzie) (fig. 7).

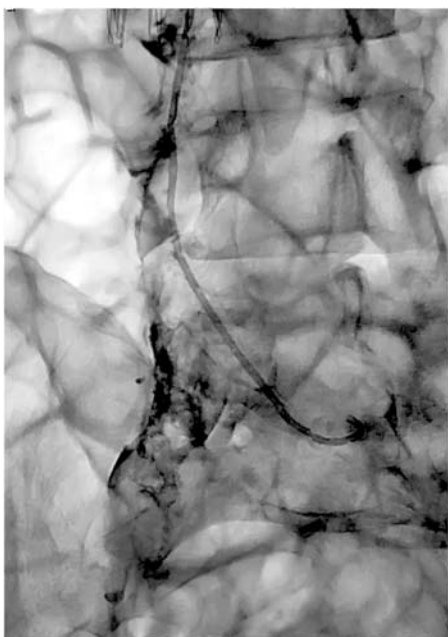


Fig. 7. Cateter în venele cavă și iliacă, puls-spray tromboliză

Cava-grafie repetată peste 24 h cu re poziționarea cateterului caudal în vena iliacă stângă și continuarea puls-spray trombolizei pe cateter (fig. 8, fig. 9).



Fig. 8. Cava-grafie repetată

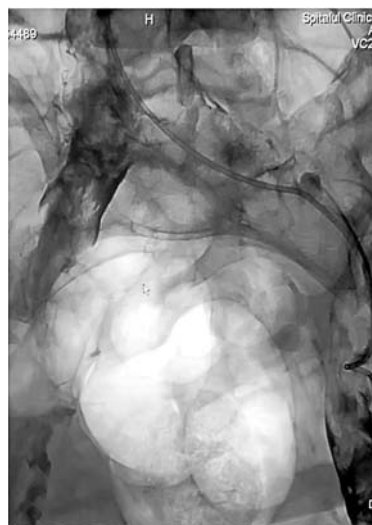


Fig. 9. Repoziționarea cateterului, continuarea puls-spray trombolizei

A fost efectuată cava și iliaco-grafie peste 72 h de tromboliză pe cateter (fig. 10).

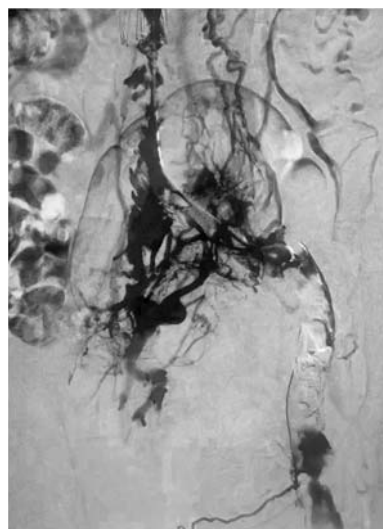


Fig. 10. Cava și iliaco-grafie după 72 de ore de tromboliză pe cateter

Peste 7 zile după tromboliza ghidată pe cateter a fost efectuată duplex-scanarea sistemului venos profund a membrelor inferioare (fig. 11).

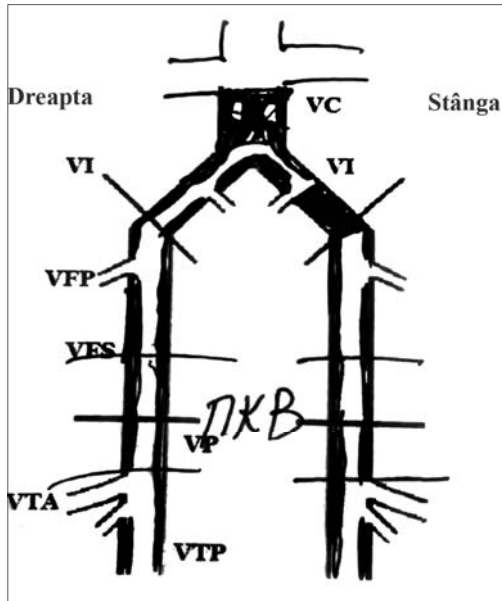


Fig. 11. Duplex-scanarea venelor profunde a membrelor inferioare după 7 zile

Situația clinică la momentul a pacientului - diagnostic: sindrom posttrombotic al membrelor inferioare bilateral C3sEsAdPo, rL2(CEAP). Cava filtru permanent (fig. 12 A, B). Pacienta este suspectă la trombofilie ereditară. Este necesară efectuarea testelor de trombofilie după sistarea terapiei anticoagulante, a pacientei și celor 2 copii maturi.



Fig. 12 A. Situația clinică la moment

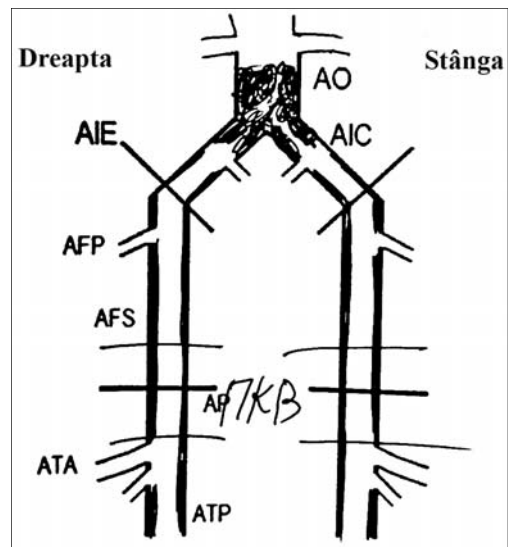


Fig. 12 B. Situația clinică la moment

Terapia curentă a pacientei constă din comp. warfarină 7,5 mg/zi (IP 27%, INR 1,87), comp. flebodia 600 mg/zi, comp. cardiomagnil 150 mg/zi, compresie elastică continuă a gambelor, gimnastică curativă în articulațiile talocrurale.

Concluzii

1. Implantarea cava-filtrelor reprezintă o alternativă terapeutică de mare valoare în cazul trombozelor venoase recurente și cu risc înalt de embolie pulmonară.
2. Tromboliza endovasculară ghidată pe cateter are un efect terapeutic instantaneu cu scăderea esențială a riscului de dezvoltare a emboliei pulmonare imediate și manifestării sindromului posttrombotic la distanță.

Bibliografie

1. Poponick J, bosker G. The current challenge of venous thrombolism in the hospitalized patients: optimizing recognition, evaluation and prophylaxis of deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Hospital Medical Consensus Report. American Health Consultants*. 2012; 1-14.
2. Schreiber D. Deep venous thrombosis and thrombophlebitis. www.emedicine.com/emerg/topic122.htm.
3. Prandoni P. Acquired risk factors for venous thrombembolism in medical patients. *Hematology*, 2012, 458-461.
4. Cushman M. Inherited risk factors for venous thrombosis. *Hematology*, 2005, 452 - 457.
5. BBC NEWS | Health | Health threat from computer use <http://news.bbc.co.uk/1/hi/health/2698119.stm>.
6. Conțu O., Tabac D., Bernaz E., Principii de tratament și reabilitarea a pacienților cu tromboza venelor profunde a membrelor inferioare, *Arta Medica*, Nr. 1 (16). 2006.
7. Ю. С. Небылицин, А. А. Назарук, *Флебология: настоящее и будущее*, 2017.
8. Robert B. McLafferty, *Endovascular Management of Deep Venous Thrombosis*, 2008.
9. Lawrence V. Hofmann, William T. Kuo, *Catheter-directed thrombolysis for acute DVT*, *The Lancet*, Volume 379, Issue 9810, 7-13 January 2012, Pages 3-4.

STUDII CLINICE

ACCES LAPAROSCOPIC MONOPORT TOTAL EXTRAPERITONEAL
ÎN CURA HERNIILOR INGHINALE BILATERALE

Nicolae Gladun – dr. hab. în șt. med., prof. univ.,

Sergiu Ungureanu – dr. în șt. med., conf. univ., șef catedră Chirurgie Nr. 4,

USMF „Nicolae Testemițanu”,

Sergiu Cuceinic – medic chirurg, șef secție chirurgie generală Spitalul Clinic Republican,

Sergiu Grati – dr. în șt. med., medic chirurg Spitalul Clinic Republican

060566000, dr.grati@gmail.com

Rezumat

Lucrarea are drept scop evaluarea avantajelor tratamentului videolaparoscopic printr-un singur acces transombilical total extraperitoneal LESS-TEP, în tratamentul herniilor inghinale bilaterale, fiind metode ultra-moderne, miniminvasive, specifice metodelor endoscopice, cu risc minim chirurgical, reabilitarea rapidă a pacienților și complicațiilor postoperatorii. Metodele chirurgicale pentru aplicarea tratamentului chirurgical *single port* și *TEP 3-ports standard* în cura herniilor au fost evaluate și sistematizate. S-a analizat comparativ rezultatele postoperatorii în tratamentul chirurgical prin *single port* și *TEP standard*. Tehnica singurului acces transombilical se apreciază ca o metodă ultra-modernă, sigură, cu caracter miniminvasiv, cu impact important asupra sănătății pacienților cu hernii inghinale.

Cuvinte-cheie: hernie inghinală, abord laparoscopic total extraperitoneal, procedeul LESS-TEP, tratament chirurgical miniminvasiv, monoacces transombilical

Summary. Laparoscopic monoport acces in bilateral inguinal hernias treatment

The research conducted in the present work, demonstrates the efficacy of the single port minimally invasive laparoscopic treatment *LESS-TEP*. In the research work consists in the argumentation of the Single Port LESS-TEP treatment in the inguinal hernias cure. It were argued the LESS-TEP indications, as an alternative treatment of the *standard three port TEP* surgery. It was established the risk of the complications for the total extraperitoneal laparoscopic method *Single Port LESS TEP* and the technique of *standard three port TEP*. The data from the study complements the knowledge of the surgeons on the role of the endoscope surgery in the treatment of the inguinal hernias.

Key words: inguinal hernia, laparoscopic approach, total extraperitoneal, the minimally invasive surgical treatment, transumbilical monoacces

Резюме. Хирургическое лечение паховой грыжи через лапароскопический монодоступ

Исследования, приведённые в настоящей работе, демонстрируют эффективность тотально-экстраперитонеального доступа *LESS-TEP* (технология лапароскопических операций через один прокол). На основе клинических данных послеоперационного наблюдения был аргументирован лапароскопический метод с экстраперитонеальным доступом (*LESS-TEP*) при лечении паховых грыж. Представлены показания к *LESS-TEP* и аргументы в пользу альтернативы данному хирургическому методу. Установлена степень вероятности возникновения послеоперационных осложнений после лапароскопических операций через один прокол *LESS-TEP* и стандартной трёхпортовой видео-лапароскопической методики *TEP*.

Ключевые слова: паховая грыжа, лапароскопический подход, предбрюшинный доступ, мини-инвазивное хирургическое лечение, умбиликальный монодоступ

Introducere

Debutul chirurgiei laparoscopice în tratamentul herniilor inghinale a avut loc în anul 1991, raportată de Ralph Ger și colaboratorii (*Ann R Coll Surg Engl* 1982;64:342-344). Datorită avantajelor sale metoda obține popularitate: estetice, fizice, fiziologice, durerea postoperatorie minimală, reabilitarea rapidă, spitalizare de o zi, cura simultană a herniilor bilaterale, precum și tactic care derivă din aceste principii este

că chirurgul, în loc să inițieze refacerea dificilă a unui perete alterat, aplică în planul clivabil celulo-grăsoasă extraperitoneal și prevezical o meșă ce se transformă într-o structură bine consolidată [1].

Metoda laparoscopică total extraperitoneală (TEP) o considerăm binevenită din punct de vedere conceptual. Beneficiul acestei metode este că odată ce nu se intră în cavitatea peritoneală se exclude lezarea organelor abdominale și contaminarea peritoneală.

Totodată, se înlătură contactul direct a plasei sintetice cu viscerele, fiind minimalizat procesul aderențial potențial posibil [4]. În ”TEP” standard folosim trei trocare prin acces (paraombilical¹, ombilico-pubian², flanc abdominal drept/stâng³) [2].

Monoacces transombilical *LESS-TEP* este chirurgia estetică fără cicatrici vizibile, oferă un rezultat estetic spectaculos [3]. Aplicarea metodei inovatorii ”*LESS-TEP*” (*laparo-endoscopic single-site surgery*) față de metoda *TEP* standard, tehnic este mai dificil de efectuat, în schimb oferă o serie de avantaje, ce atribuie procedurii *LESS-TEP* calități deosebite, fiind o metodă ce merită pentru a fi practică.

Scopul studiului de față este de a evalua rezultatele experienței clinicii în efectuarea intervențiilor prin monoacces transombilical *LESS-TEP* în tratamentul herniilor inghinale.

Material și metode

În acest articol au fost incluși pacienții operați doar prin metoda laparoscopică total extraperitoneală (*MONO-TEP* și *TEP*). La cei 105 pacienți cu hernie inghinală necomplicată (Nyhus I, II), metoda endoscopică (*LESS-TEP*) printr-un singur port de acces a fost aplicată la 6 (5,71%) pacienți. Metoda chirurgicală (*TEP*) standard a fost aplicată la 99 (94,28%) pacienți. Diagnosticul de hernie inghinală a fost stabilit pe criterii clinice și paraclinice. Investigația ultrasonografică (*Eco-doppler*) a regiunii inghinale extinde informația în triunghiul inghinal: apreciem dimensiunii herniare, gradului de deformare a inelului inghinal profund, conținutului sacului herniar, gradului de ischemie testiculară pre-postoperatorie, ce prognozează posibilele dificultăți tehnice în alegerea tratamentului laparoscopic al herniei inghinale. Pacienții au fost informați despre metode posibile de tratament al herniilor, cu explicarea beneficiilor fiecărei tehnici chirurgicale în parte. Criterii în funcție care au fost evaluate avantajele și dezavantajele metodelor chirurgicale aplicate în studiu (*TEP* și *LESS-TEP*) au fost: vârsta pacienților, indicele de masă corporală (IMC), prezentarea clinică a herniei (dimensiune, poziție, ra-

port cu structuri adiacente, gradul de ischemie testiculară), timpul operator, incidența conversiilor spre operație deschisă, sindromul algic (medicație analgezică postoperatorie), durata de spitalizare, perioada de reabilitare definitivă (încadrarea socio-economică), efectul estetic postoperator.

Rezultatele au fost analizate printr-un studiu comparativ prospectiv, cu lotul de pacienți operați de aceeași echipă operatorie prin metoda *TEP* standard. Comparația între variabile s-a realizat cu ajutorul testelor: *t*-Student, chi pătrat (X^2) Pearson.

Tehnica chirurgicală (*MONO PORT - TEP*)

Obiectivele tratamentului laparoscopic total extraperitoneal au fost:

- crearea adecvată a spațiului preperitoneal cu păstrarea integrității foiței peritoneale parietale
- identificarea pachetelor vasculare epigastrice inferioare, a funiculului spermatic, a vaselor iliace externe, a elementelor conjunctiv-osoase de consolidare a peretelui musculoaponevrotic inghinal
- identificarea sacului herniar, reducerea lui, eliberarea de funiculul spermatic la o distanță de 8-10 cm de la inelul inghinal intern
- protezarea peretelui inghinal cu acoperirea sigură a inelului inghinal intern cu plasa sintetică.

Chirurgul operator se află în partea controlaterală a herniei inghinale. Se practică o singură incizie 2~3 cm intraombilicală. Pacient poziționat în clinostatism. Se identifică foia anterioară a mm. drept abdominal, ce se incizează transversal ~3 cm lungime. Prin viziunea directă, cu ajutorul laparoscopului 30° se prepară spațiul preperitoneal.

Utilizând metoda originală *MONO PORT - TEP*, inelul de silicon cu diametrul de 5 cm, adaptat pe o mânășă chirurgicală, a fost poziționat în spațiul preperitoneal. Degetele de mânășă au servit drept suport pentru trocare de lucru (*fig. 1*). Au fost utilizate un laparoscop rigid de 10 mm 30° și două instrumente de 5 mm (foarfece și pensă). Presiune de insuflarea CO₂ în spațiul extraperitoneal a constituit aprox. 12 mmHg.

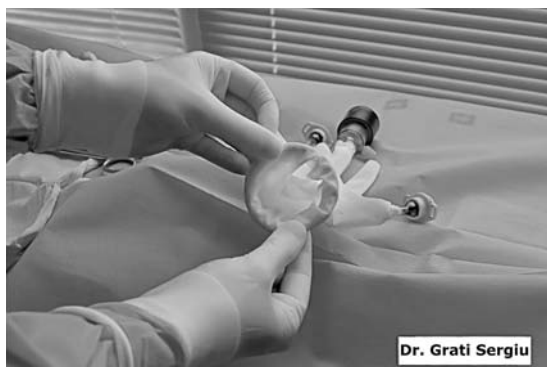


Fig. 1. Metoda de fixație transombilicală a trocarelor de lucru (*LESS-TEP*) single port

Metoda chirurgicală *MONO PORT - TEP* posedă câteva etape: introducerea trocarelor de lucru, formarea spațiului preperitoneal, amplasarea și poziționarea meșei sintetice.

Etapa I începe cu prepararea tunelului în teaca mușchiului drept abdominal. Se efectuează incizia transversală a aponevrozei paraombilical, aproximativ 2 cm cu precauție, fără lezarea fibrelor musculare, pentru a preveni hemoragia din țesutul muscular. Spațiul preperitoneal se formează prin viziunea directă a laparoscopului, combinat cu prepararea mai largă a camerei cu tuffer umed. Se adaptează o mânășă chirurgicală cu inel, adaptată la orificiul aponevrotic. Trocarele de lucru fiind fixate de mânășă. Introducerea trocarelor în spațiul preperitoneal se efectuează sub supravegherea video asistată, cu ezitarea deteriorării foștei peritoneale. Etapa de formare a spațiului extraperitoneal de lucru presupune disecția suficientă laterală, manevrele chirurgicale efectuate necesită o atenție deosebită, pentru a exclude fisurarea foștei peritoneale și apariția pneumoperitoneului (fig. 2, fig. 6).

Etapa II constă în definitivarea formării spațiului de lucru și identificarea elementelor anatomiche a regiunii inghinale: a vaselor sanguine, a funiculului spermatic, a sacului herniar. Intra-operator se precizează tipul herniei inghinale. Etapa de preparare a sacului herniar are loc prin tracțiune și eversia lui totală cu mișcări blânde și disecția peritoneală la 5-8 cm de funiculul spermatic (fig. 3).

Etapa III integrăm meșa sintetică în spațiul extraperitoneal. Scopul principal al protezei este acoperirea suficientă a zonei de rezistență diminuată a canalului inghinal (fig. 4).

În situația, când defectul parietal este de dimensiuni mari, sacul herniar voluminos, inelul inghinal intern lărgit, se impune fixația plasei sintetice de elementele conjunctivo-osoase inghinale. În practica noastră am utilizat cu succes endo-staplerul cu diametrul 11 mm cu clame din titan (fig. 6).

În herniile inghinale bilaterale ($n=6$, 5,71%), am folosit o singură plasă sintetică de dimensiuni mari, modelată respectiv după spațiul inghino-pelvic. Exuflația CO_2 din camera de lucru o efectuăm moni-



Fig. 2. Acces laparoscopic total extraperitoneal în cura herniilor inghinale MONO-TEP monoacces transombilical

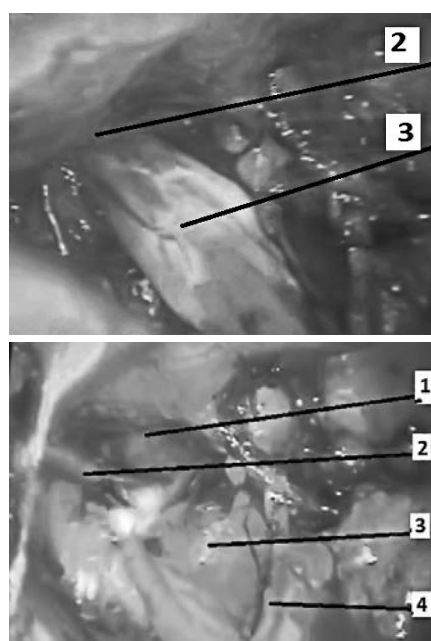
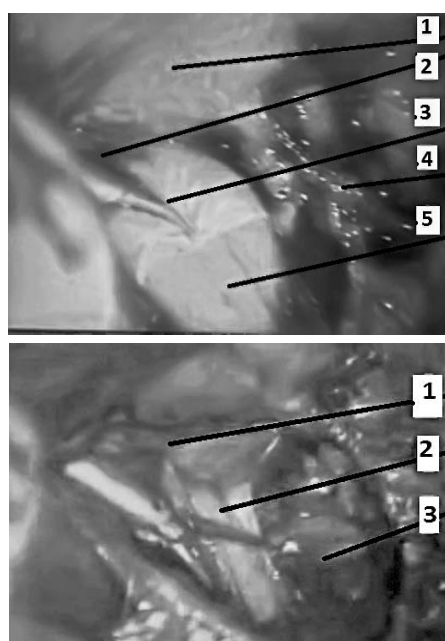


Fig. 3. Prepararea sacului herniar și protezarea sintetică (secvențe intraoperatorii). fascia transversalis 2) inelul intern 3) sacul herniar 4) tractul ilio-pubic 5) funiculul spermatic

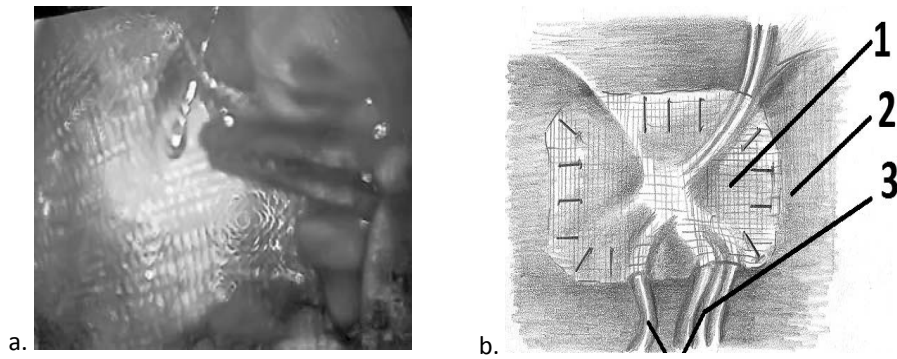


Fig. 4. Implantarea plasei sintetice în spațiul preperitoneal cu fixarea ei secvențe intraoperatorii
b) schema plasa sintetică 2) peretele parietal 3) funiculul spermatic



Fig. 5. Poziționarea trocarelor în tratamentul herniei inghinale, metoda "LESS-TEP"

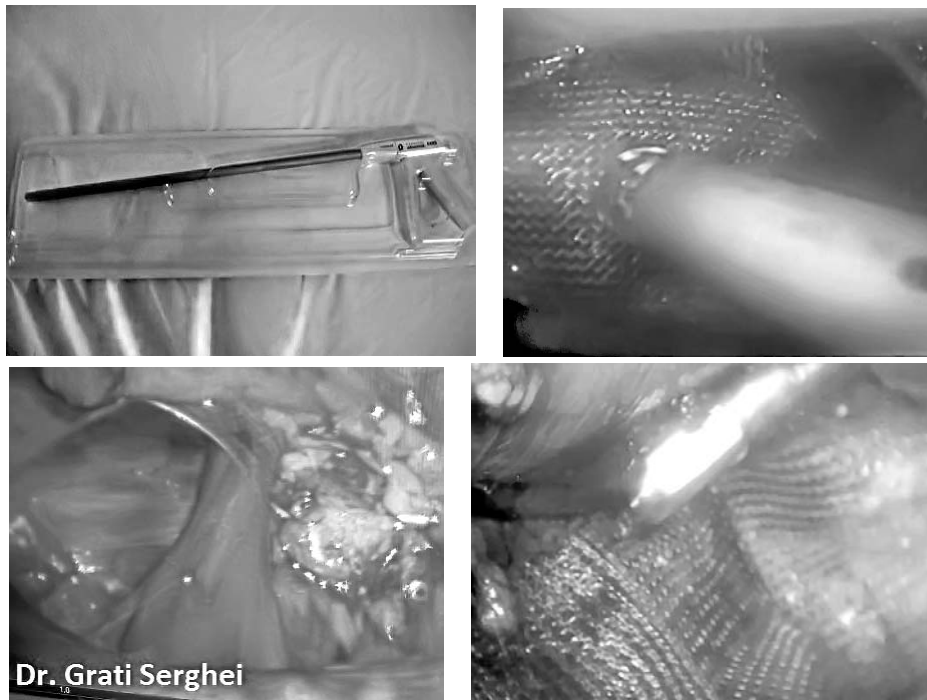


Fig. 6. Stapler endoscopic pentru fixarea plasei sintetice (secvența intraoperatorie)

torizând poziția plasei. Durata intervenției chirurgicale a constituit aproximativ $47 \pm 0,9$ min. Momente de bază în conduita *intraoperatorie* le-au constituit: menținerea optimă a saturației gazoase sanguine, corecția indicilor metabolici, postoperator: profilaxia și combaterea complicațiilor, mobilizarea precoce a pacienților. Cura herniei inghinale bilaterale a fost realizată prin identificarea elementelor funiculare,

defectului parietal, tracțiune inversă a sacului herniar și plasarea meșei sintetice (polypropylène) de dimensiuni corespunzătoare, cu fixație prin manșonarea perifuniculară și stapler cu fixație metalică.

Rezultate

Toți pacienții ($n=6$; 5,71%) operați prin metoda "LESS-TEP *single port*" au fost urmăriți timp de 6 luni și sunt considerați vindecați. Rezultate compa-

rative cu pacienții 99 (94,28%) eșantionul “standard TEP” sunt expuse în *tab. 1*. Diferențe semnificative statistic au fost determinate la durata timpului operator (92, 14±8, 62 (LESS-TEP) vs. 64±6, 98 (TEP) min, P < 0, 05). Incidența complicațiilor postoperatorii minore au fost similară în ambele grupe. În evaluarea postoperatorie a rezultatelor, efectul estetic al cicatricelor postoperatorii a fost semnificativ (2, 14±0, 41 LESS-TEP vs. 1, 66±0, 54 TEP, P < 0, 05).

Tabelul 1

Analiza generală a tratamentului chirurgical aplicat pacienților cu hernii inghinale necomPLICATE în funcție de metoda chirurgicală

Criteriu de evaluare	LESS-TEP 1 Port	TEP Standard 3 Ports	P
vârsta pacienților	59, 42±4,21	54, 61±2,39	NS
indicele de masa corporala (IMC)	24, 12±1,87	24,19±2,14	NS
prezentarea clinică a herniei - bilaterală - unilaterală	n=6 -	n=9 n=90	P<0,05
timpul operator	92, 14± 8, 62	64± 6, 98	P<0,05
incidența conversiilor	0	9	P<0,05
sindromul algic (nr. zile tratament)	3,12±1,24	5,18±2,08	NS
durata de spitalizare	20,15± 5,12	26,42± 2,31	NS
perioada de reabilitare definitivă (săptămâni)	2,01±0,64	1,92±0,87	NS
Efectul estetic postoperator (puncte 1-3) Satisfăcător = 1 Bun = 2 Excelent = 3	2, 14± 0, 41	1, 66± 0, 54	P<0,05

*NS-nesemnificativ statistic

Discuții

Literatura de specialitate indică superioritatea tehnicilor laparoscopice minimal invazive (LESS-TEP, TEP, TAPP) față de metodele chirurgicale deschise, mai ales în cazul herniilor combinate (inghinale bilaterale, inghinale/femorale, recidivante).

LESS-TEP (Laparo - Endoscopic - Single site – Surgery) cu un singur acces transombilical este o metodă ultramodernă, sigură, respectă principiul “tension free”, permite protezarea întregului spațiu preperitoneal cu un avantaj estetic spectaculos (chirurgia fără cicatrici vizibile).

Metoda *LESS-TEP*, fiind metoda unei singure incizii transombilicale în tratamentul herniilor inghinale, presupune renunțarea la incizii suplimentare, practicate în tehnica *TEP*, ce diminuează considerabil riscul apariției leziunilor parietale, peritoneale și viscerale.

Concluzii

Analizând primele rezultate obținute în practicarea metodei *LESS-TEP*, putem afirma că este o metodă efectivă în cura herniilor inghinale necomPLICATE. Apare necesitatea de acumularea experienței pentru evaluarea și aprecierea eficacității acestei metode în tratamentul herniilor inghinale.

Bibliografie

1. Agrawal S, Shaw A, Soon Y. Single port laparoscopic totally extraperitoneal inguinal hernia repair with the three port system: Initial experience. *Surg Endosc.* 2010; 24:952–6.
2. Raman JD, Bagrodia A, Cadeddu JA. Single-Incision umbilical laparoscopic versus conventional laparoscopic herniotomy: A comparison of perioperative outcomes and short-terms measures of convalescence. *Eur Urol.* 2009; 74:805–12.
3. Feliu X, Clavería R, Besora P, Camps J, Fernánds-Sallent E, Viñas X, et al. Bilateral inguinal hernia repair: Laparoscopic or open approach. *Hernia.* 2011;15:15–8.
4. Gladun N., Ungureanu S., Grati S. Dezvoltarea și perfecționarea tehnicii laparoscopice alloplastice total extraperitoneale în tratamentul herniilor inghinale. În: *Arta Medica.* 2011, nr.1, p. 3-8.

CORECȚIA UNIVENTRICULARĂ LA PACIENȚII CU MALFORMAȚII CARDIACE COMPLEXE CU FLUX PULMONAR RESTRICTIV ȘI HIPERTENSIUNE PULMONARĂ

Oleg Repin – dr. șt. med.,

Liviu Maniuc,

Vasile Corea – dr. șt. med, conf. cercet.,

Eduard Cheptanaru,

Eugeniu Virlean,

Iurie Guzman – dr. șt. med., conf. cercet.,

Dumitru Frunze,

Oxana Malîga* – dr. șt. med., conf. univ.,

Iona Cucu,

Anatol Ciubotaru – dr. hab. șt. med., prof. univ.,

IMSP Spitalul Clinic Republican, *USMF „Nicolae Testemițanu”

olegrepin@yahoo.com tel.069618706

Rezumat

„Ventricul unic“ al inimii este una dintre cele mai dificile probleme de chirurgie cardiacă pediatrică și cardiologie. De obicei, acești pacienți necesită operații în mai multe etape. **Scopul:** Evaluarea rezultatelor tratamentului chirurgical al pacienților cu defecte cardiace complexe. **Material și metode.** Pentru corectarea VU în mai multe etape au fost selectați 89 de pacienți, cu vârsta de la 1 zi la 30 de ani, cu următoarele patologii: atrezia valvei tricuspide (17), atrezia valvei mitrale (5), ventriculul cale dublă de intrare (14), canal atrio-ventricular cu ventricule nebalansate (9) ventricul drept unic cu cale dublă de ieșire și defect al septului interventricular „noncommitted” (2), cu anomalia tip Ebstein (2). **Rezultate.** Au fost efectuate total 95 de operații. La creșterea fluxului sanguin pulmonar se practica îngustarea arterei pulmonare. La 6 pacienți cu ASD restrictiv - atrioseptomomya: 5 - în condiții de CEC, iar 1 – fără. La 23 de pacienți după operația Glenn și Fontan s-a observat o acumulare de lichid în cavitatea pleurală care a necesitat drenaj timp de 3-5 zile, restul - timp de 6-30 zile după intervenția chirurgicală. Hilotorax-ul s-a dezvoltat la 4 pacienți după intervenție, iar într-un caz în s-a dezvoltat spontan după o lună după operație. În toate cazurile, operația Fontan a fost realizată prin modificarea tunelării laterale. Articolul discută indicațiile, criteriile de selecție și tipurile de tratament chirurgical, precum și evoluția acestora. Se discută, de asemenea, rezultatele pe termen lung și imediate și complicațiile operației Fontan. **Concluzii.** Corecția univentriculară îmbunătățește starea funcțională a pacienților. Rezultatele operațiilor nu sunt nemijlocit determinate de tipul intervenției chirurgicale, dar, de asemenea, depind de anatomia defectului și starea funcțională. Progrese suplimentare în tratarea acestei patologii este legată nu numai de îmbunătățirea tehnicilor chirurgicale, dar și de terapia medicală, și de selectarea pacienților.

Cuvinte-cheie: boli cardiace congenitale, ventricul unic, operația Fontan

Summary. Univentricular repair for complex congenital heart defects with restrictive pulmonary blood flow and pulmonary hypertension

Background. “Single” ventricle is one of most difficult problems in pediatric cardiac surgery and cardiology. Usually that kind of patients needs multistage operations. **Objectives.** Assessment of the results of surgical repair in patients with complex heart defects. **Material and methods.** 89 patients aged 1 day to 30 years were selected for univentricular correction in the following pathologies: the tricuspid valve atresia (17), mitral atresia (5) double inlet ventricle (14), AV- canal with unbalanced ventricles (9), double outlet RV with „straddling valve” or „noncommitted” VSD(2), Ebstein anomaly (TypeD) (2). **Results.** Totaly were performed 95 interventions. In unobstructed pulmonary blood flow - PA banding. In 6 patients with restrictive ASD - atrioseptomomy: 5 - on pump, 1 – off pump. In 23 patients with Glenn and Fontan operation was determined pleural effusion which required pleural drainage for 3-5 days, another 6-30 days after surgery. In one case pleural effusion was determined 2 months after surgery. Hilotorax developed in 4 patients after surgery, and in 1 case - spontaneously after 1 month. In all cases Fontan operation was performed in extracardiac conduit modification. The evolution of the surgical management of univentricular hearts is discussed along with the indications, selection criteria, and operative approaches for staged palliation. Herein, we discuss the short-term and long-term results and complications of Fontan operation. **Conclusion:** Univentricular Correction provides improved functional status of patients. The results are not directly related to the surgery itself, but depend of cardiac morphology and functional status. Further progress in treatment will undoubtedly be linked not only to improve surgical techniques, but also drug therapy and patients selection.

Key words: congenital heart defects, single ventricle, Fontan circulation.

Резюме. Одножелудочковая коррекция сложных врожденных пороков сердца с «обедненным» и увеличенным легочным кровотоком

«Единственный» желудочек сердца является одной из наиболее сложных проблем детской кардиохирургии и кардиологии. Обычно эти больные нуждаются в многоэтапных операциях. **Цель исследования.** Оценка результатов хирургического лечения больных со сложными пороками сердца. **Материал и методы.** Для многоэтапной одножелудочковой коррекции были отобраны 89 пациентов в возрасте от 1 дня до 30 лет со следующей патологией: атрезия трехстворчатого клапана (17), атрезия митрального клапана (5), двухприточный желудочек (14), А-В Канал с несбалансированными желудочками (9), двойное отхождение сосудов от ПЖ с «некоммитированным» ДМЖП (2), аномалия Эбштейна тип Д (2). **Результаты.** Всего было выполнено 95 операций. При увеличенном легочном кровотоке – сужение легочной артерии. У 6 пациентов с рестриктивным ДМПП – атриосептостомия: 5 – в условиях искусственного кровообращения, 1 – без. У 23 больных после операции Гленна и Фонтена отмечалось накопление жидкости в плевральных полостях, потребовавшее дренирования в течение 3-5 дней, у остальных – в течение 6-30 дней после операции. Хилоторакс развился у 4 пациентов после операции, причем в 1 случае развился спонтанно через 1 месяц после операции. Во всех случаях операция Фонтена выполнялась в модификации экстракардиального кондуита. В статье обсуждаются показания, критерии отбора и виды хирургического лечения, а также их эволюция. Также обсуждаются непосредственные и отдаленные результаты, а также осложнения операции Фонтена. **Выводы.** Одножелудочковая коррекция улучшает функциональный статус пациентов. Результаты операций не связаны непосредственно с типом хирургии, но зависят также от анатомии порока и функционального статуса. Дальнейший прогресс в лечении этой группы патологий будет связан не только с улучшением хирургической техники, но также с медикаментозной терапией и селекцией больных.

Ключевые слова: врожденные пороки сердца, единственный желудочек, операция Фонтена

Introducere

Din viciile cardiace congenitale „ventriculul unic” ocupă 7,7% sau de la 4 pînă la 8 cazuri la 1000 de nou născuți. După descrierea lui Van Praagh ventriculul unic poate avea structura de: ventriculul stîng; ventriculul drept; ventriculul drept și stîng; tract de ieșire al ventriculului drept; structură nedeterminată [1]. În orice variantă anatomică poziționarea vaselor magistrale poate fi:

A. Poziționarea anatomică corectă; B. Transpoziția vaselor magistrale; C. Atresia arterei pulmonare (fig. 1).

Obiectivele studiului. Aprecierea tacticii chirurgicale la pacienții cu vicii cardiace complexe.

Material și metode. În perioada anilor 2002-2016 în secția Chirurgia Malformațiilor Cardiace Congenitale (MCC) a IMSP Spitalul Clinic Republican 89 pacienți cu vârsta cuprinsă între 1 zi și 30 ani

(tab. 1), au fost selectați pentru corecția univentriculară în următoarele patologii prezentate în tab. 2.

Tabelul 1

Repartizarea după vîrstă și sex

Vîrsta	Bărați	Femei	Total
Pînă la 1 an	29	30	59
1-5 ani	10	8	18
6-20	6	5	11
> 20	-	1	1
Total	42	42	89

Pacienții au fost investigați clinic și paraclinic (Eco cordului, ECG, la necesitate - Angiocardiografia, Cateterism cardiac, ultrasonografia organelor abdominale).

Drept indicații pentru efectuarea intervențiilor etapizate au servit patologii prezentate mai jos (tab. 2).

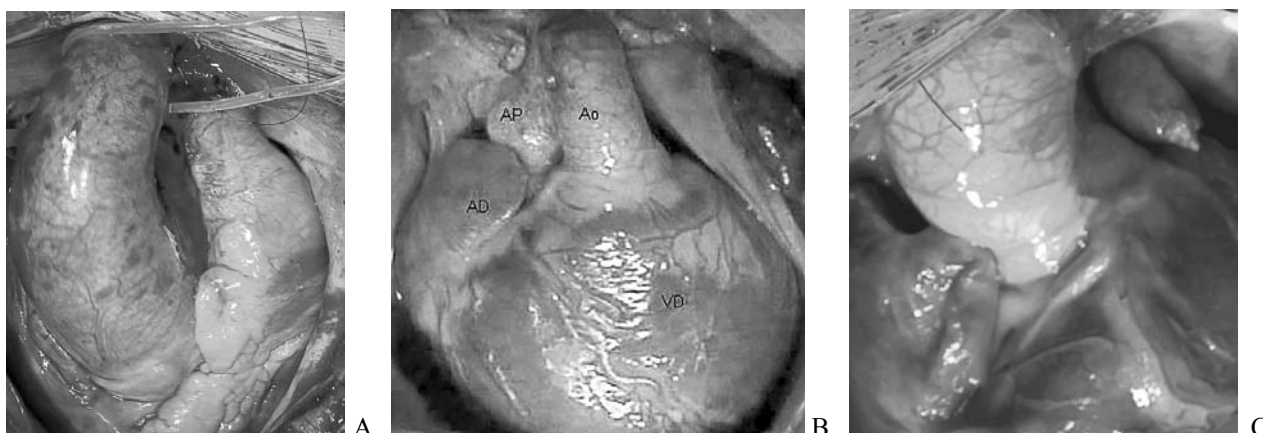


Fig. 1. Variantele relațiilor spațiale ale vaselor magistrale

Tabelul 2

Patologiile de baza

Patologia	№
Atrezia valvei tricuspide	17
Cale dublă de intrare	14
Atrezia valvei mitrale	5
Atrezia AP cu septul interventricular intact	2
Calea dubla de ieșire din VD cu "struddling valve", "noncommitted" DSV	2
Anomalia Ebstein (tip D)	2
Anomalia valvei tricuspide	1
Canal atrioventricular complet cu ventriculi nebalansați	9
Transpoziția vaselor magistrale cu stenoza AP și DSV tip A-V Canal	1
Transpoziția corijată a vaselor magistrale cu stenoza AP și DSV	1
Total	89

La aceste categorii de pacienți s-au depistat anomalii concomitente: Isomerismul atriului drept cu asplenie - 1; isomerismul atriului stâng cu polisplenie - 2; Sindrom Down - 4.

Variantele anatomice de VU depistate sunt prezentate în tab. 3.

Tabelul 3

Tipurile anatomice de VU

Anatomia ventriculului dominant	
Dezvoltarea preponderent a ventriculului stâng	33 (62,3%)
Dezvoltarea preponderent a ventriculului drept	17 (32,1%)
Ambii ventriculi dezvoltați	3 (5,7%)
Comunicare ventriculo-arterială	
Concordanță ventriculo-arterială	31 (58,5%)
Discordanță ventriculo-arterială	15 (28,3%)
Calea dublă de ieșire din VD	6 (11,3%)
Calea dublă de ieșire din VS	1 (1,9%)

Indicațiile pentru operații paliative au fost accesibile cianotice, particularitățile anatomice, particularitățile pato-fiziologice, hipertensiunea pulmonară avansată, vârsta mică, hipotrofia. Din cauza condițiilor anatomice nefavorabile corecția biventriculară a fost imposibilă în trei cazuri cu ambii ventriculi dezvoltați: cale dublă de ieșire din ventriculul drept cu DSV «noncommitted»; transpoziția vaselor magistrale cu stenoza AP și DSV tip «A-V Canal»; transpoziția corijată a vaselor magistrale cu stenoza AP.

Hipoxia varia de la 50% din pacienții cu stenoza sau atrezia arterei pulmonare, până la 91% din cei care aveau doar hipertensiune pulmonară.

Anastomoza cavopulmonară (Glenn) a fost efectuată la 21 pacienți cu VU funcțional cu presiunea în AP mai joasă de 18 mm Hg și rezistența pulmonară totală mai mică de 4 unități/m².

La 16 pacienți anastomoza cavopulmonară s-a efectuat prin sternotomie mediană în condiții de circulație extracorporeală (CEC) cu hipotermie superficială și la 5 – fără CEC cu șunt temporar VCS – AD (fig. 2).

Inițial, la toți pacienții a fost practică anastomoza cavo-pulmonară bidirecțională cu menținerea fluxului sanguin antegrad în AP sau prin anastomoză intersistemică. După încheierea perfuziei, în funcție de presiunea medie în VCS (măsurată pe masa de operație) și saturația sângelui cu O₂, se lua decizia de a ligatura anastomoza sistemico-pulmonară, precum și de a lichida alte surse ale fluxului sanguin pulmonar. Drept indicație pentru ligaturarea anastomozelor subclavo-pulmonare era considerată presiunea în VCS \geq 16 mm Hg. Toți pacienții postoperator au primit dopamină timp de 24-192 ore.

Operația Fontan a fost efectuată la 12 pacienți cu VU funcțional. Din ei la 5 pacienți preoperator a fost efectuat cateterismul cardiac (tab. 4). Finisarea operației Fontan constă în derivarea sângelui venos sistemic ce vine spre AD către AP, astfel by-passând VD (fig. 3).

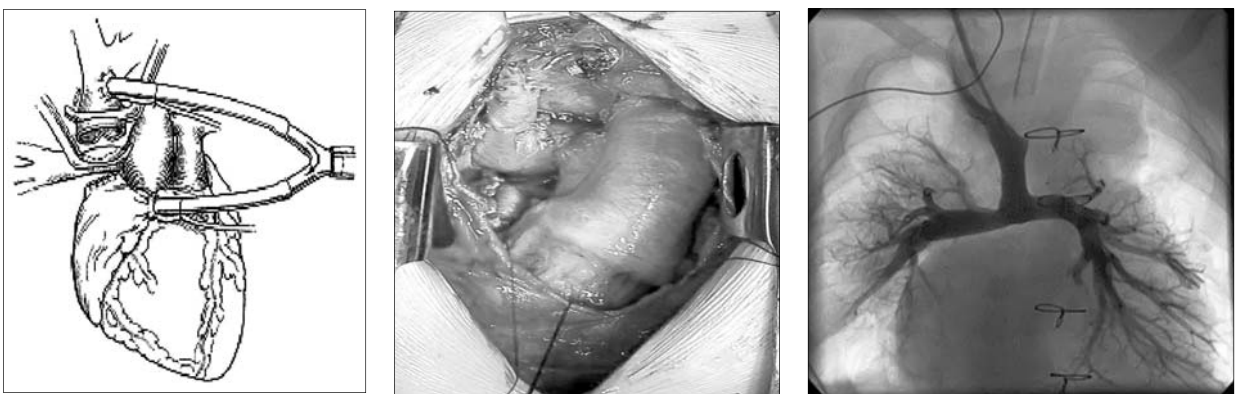


Fig. 2. Anastomoză cavopulmonară superioară bidirecțională fără CEC (cu șunt temporar)



Fig. 3. A) Operația Fontan – Modificarea conduitului extracardial – Marcelletti (anastomoza cavopulmonară totală); B) Angiografia postoperatorie (a. – VCS; b. – conduitul extracardial)

Tabelul 4

Factorii de risc pentru operația Fontan

Factorii de risc	Relativi	Absoluți
Vârsta	Mai mic de 2 ani	Mai mic de 1 an
Rezistența pulmonară sistemică	Mai mult de 2 U/m	Mai mult de 4 U/m
Presiunea med. în AP	Mai mult de 15 mmHg	Mai mult de 25 mmHg
Presiunea telesistolică în VS	Mai mult 10	Mai mult de 15
Fracția de ejeție	Mai puțin de 45%	Mai puțin de 30%
Regurgitarea valvei A-V	Moderată	Severă

Toate operațiile s-au efectuat cu CEC de suport și hipotermie superficială. În 9 cazuri pentru corecția patologiilor intracardiace a fost necesară clamparea Ao; în 3 - fenestrarea între conduit și atriu prin intermediul unei proteze Gore-Tex sau direct. După finisarea corecției și CEC s-au efectuat măsurări în VCS și VCI pentru a exclude gradientul dintre ele.

Rezultate. În total au fost efectuate 95 operații. Tipurile de intervenții sunt prezentate în tab. 5.

Tabelul 5

Intervențiile chirurgicale efectuate

Tipurile operațiilor	Nr.
Anastomoze sistemic-pulmonare la malformații cu flux pulmonar scăzut	17
Îngustarea AP la malformații cu flux pulmonar mărit.	56
Excizia Septului Interatrial (operația Blalock-Hanlon)	6
Anastomoza cavopulmonară bidirecțională – Glenn	17
Etapă finală a procedurii Fontan	12
Corecția drenajului venos pulmonar total aberant	1
Plastia valvei atrioventriculare comune	2
Lărgirea foramen bulboventricular (excizia septului interventricular)	1
Excizia membranei între VD și AP la atrezia AP cu SIV intact	1
Ligaturarea canal arterial permiabil	28
Rebânding arterei pulmonare	4

La prima etapă 73 pacienți au suportat diverse intervenții paliative: în hipertensiune pulmonară – îngustarea AP, în caz de stenoză sau atrezie de AP – aplicarea anastomozei intersistemice (14 - anastomoza Blelock-Taussig din stânga, 3 – șunt central). La 6 pacienți cu DSA restrictiv și hipertensiune pulmonară venoasă s-a efectuat excizia septului interatrial (3 cu CEC). La toți 33 pacienți care au suportat operația Glenn și Fontan s-a determinat transudarea pleurală, ceea ce a necesitat drenarea cavității pleurale drepte timp de 3-5 zile; 6 pacienți au necesitat puncții multiple timp de 30 zile postoperator. Într-un caz s-a determinat transudarea pleurală peste 2 luni de la operație; în 3 cazuri - hilotorax la 2 luni după intervenție, iar într-un caz - hilotorax spontan după o lună postoperator.

Din 21 bolnavi cu anastomoza Glenn, la 6 s-a efectuat cateterizarea cardiacă pentru etapa următoare (Operația Fontan). La 5 pacienți cu anastomoza Glenn saturația cu O₂ s-a obținut mai mult de 90% și toleranța la efort fizic mai mult de 50 wat. La toți acești bolnavi era prezentă stenoza AP cu urgență normală a vaselor magistrale. Saturația sângelui după aplicarea anastomozei cavo-pulmonare a constituit 78-94% (în mediu 87.6%). Desaturația mai jos de 75% la 3 pacienți determină toleranța scăzută la efort fizic, făcându-i candidați pentru operația Fontan.

După operația Fontan starea generală a majorității pacienților a fost satisfăcătoare. La 4 din ei toleranța la efort fizic era de 75 wat cu excepția unuia la care 3 ani în urmă s-a efectuat operația Fontan cu modificarea conduitului extracardiac și plastia valvei atrioventriculare. La evaluarea pacientului s-a observat creșterea insuficienței valvei atrioventriculare; în rezultat s-a propus protezarea ei.

Obstrucția subaortală a fost observată într-un singur caz, unde peste un an după operația Fontan s-a efectuat rezecția septului interventricular cu extinderea ferestrei bulboventriculare. În dinamică s-a observat scăderea fracției de ejeție a ventriculului unic, însă s-a păstrat toleranța la efort fizic.

În perioada postoperatorie au decedat 2 pacienți

(2,5%) cu ventriculi nebalansați în canalul atrioventricular complet cu drenaj pulmonar aberant total. Într-un caz operația a fost efectuată în mod urgent din cauza complicațiilor apărute în timpul cateterismului cardiac. Având în vedere că investigația nu a fost finisată și anomaliile concomitente – drenajul venos pulmonar total aberant în vena cavă superioară stângă, au fost depistate intraoperator, a fost necesară modificarea tacticii chirurgicale. A fost practicată tehnica de dublu Glenn (anastomoza venei cave drepte și celei stângi cu artera pulmonară dreaptă și, respectiv, stângă) și corecția drenajului venos pulmonar total aberant. Pacienta a decedat la ziua a 8-a postoperator din cauza insuficienței poliorganice. Alt pacient cu ventricul drept dominant, stenoza subaortică și DSV restrictiv a decedat după Banding AP.

Discuții

Deja mai mult de 50 ani, intervenția Fontan este unica oportunitate de a salva viața unui copil cu malformație de tip VU [4]. Timp de aproape cinci decenii de la introducerea operației Fontan, mortalitatea a scăzut de la circa 20% la 5% [2,3]. Îmbunătățirea rezultatelor se datorează diverselor motive și, în mare măsură, introducerii tehnologiei tunelării laterale și conduitului extracardiac. Introducerea acestor tehnici a permis o abordare mai liberală în ceea ce privește criteriile A. Choussat, precum și utilizarea acestuia în diverse anomalii complexe. Tehnica conduitului extracardiac permite micșorarea timpului de circulație extracorporală inclusiv excluderea clampării aortei [9].

Pacienții cu circulația Fontan sunt potențial sensibili la pierderea de ritm sinusal datorită incapacității de a crește frecvența la efort fizic. O altă complicație este tahicardie paroxistică, care conduce la decompensare și moartea pacienților în perioada de termen lung după intervenția chirurgicală din cauza dilatării atriale [6,7]. Revărsatele pleurale și pericardice sunt frecvent întâlnite în perioada postoperatorie, dar frecvența lor a scăzut semnificativ după introducerea corecțiilor în mai multe etape, atunci când hemodinamica treptat se acomodează la hemodinamica tip Fontan. O complicație relativ frecventă e hilotoraxul [17,19,20], care poate fi legat de trauma imediată a conductelor limfatici, sau de hipertensiune arterială venoasă severă. Douăzeci de ani după introducerea operației Fontan și colegii săi au publicat date despre „starea Fontan” asociată cu agravarea stării precoce funcționale și supraviețuirea mai mică în comparație cu populația generală [8,15,21]. În pofida respectării criteriilor principale Choussat, rata de supraviețuire constituia 86%, 81% și 73% la 5, 10 și respectiv 15 ani [8,10]. DeLeval et al. au demonstrat că orice cameră suplimentară care stă în calea AP, duce la pier-

dere de energie [5]. Pentru versiunile moderne Fontan rata de supraviețuire este de 93% și 91% după 5 și respectiv 10 ani [11,12]. Cauzele deceselor în perioada postoperatorie tardivă pot fi: Hipertensiunea venoasă sistemică; reoperațiile; aritmiile; enteropatiile cu pierderea proteinelor; insuficiența valvei A-V comune; obstrucția tardivă subaortică; insuficiența ventriculului sistemic [14-16].

Creșterea presiunii venoase cronice sistemice este de natură să joace un rol important în morbiditatea tardivă. Creșterea rezistenței sistemice la pacienții cu hemodinamica VU este considerată ca importantă de mai mulți autori [10,12,13]. Din acest motiv, în cazul în care oportunitățile chirurgicale de a îmbunătăți rezultatele operațiilor la nivelul actual sunt aproape epuizate, rămâne un domeniu larg pentru tratamentul medicamentos la acești pacienți.

Aritmiile reprezintă o problemă importantă în perioada tardivă post-chirurgicală, dar cu introducerea tehnicii de tunelare intraatrială sau conduit extracardiac, frecvența lor a scăzut semnificativ [10,13].

Dezvoltarea malformațiilor arteriovenoase pulmonare (MAP) a fost observată la pacienții cărora li s-a efectuat modificarea Kawashima (în caz de „azygos continuation” la atrezia venei cave inferioare) și operația Fontan. Nu există o etiologie clară, însă apariția acestora provoacă cianoză progresivă și intoleranță la efort, atribuită excluderii fluxului hepatoenteric din circulația pulmonară. Rapoartele recente sugerează totuși, că regresia malformațiilor artereo-venoase este posibilă în urma redirecționării fluxului venos hepatic către circulația pulmonară.

Cianoza progresivă după o procedură Fontan impune căutarea amănunțită a venelor sistemice cu traiect anormal prin evaluarea angiografică a venelor sistemice supra și infradiafragmatice. Aceste traiecte venoase colaterale se pot drena într-o venă pulmonară sau în atrium stâng (*fig. 4*).

Accidentele tromboembolice constituie una dintre complicațiile relativ frecvente, cu incidență estimată la 16% pentru tromboza venoasă și 19% pentru accidentele vasculare cerebrale [10]. Factorii de risc implică tipul de corecție, coexistența aritmiilor cardiace, prezența disfuncțiilor ventriculare. O problemă controversată rămâne cea a strategiei profilactice a tromboembolismului la acești pacienți. Nu există un consens în ceea ce privește modul și durata anticoagulării profilactice. Totuși, numeroase centre recomandă acidul acetilsalicilic pentru pacienții fără complicații cu conexiuni cavopulmonare complete, anticoagulantele indirecte fiind rezervate pentru pacienții cu factori de risc (enteropatia cu pierdere de proteine, disfuncții ventriculare, aritmii). În studiul nostru postoperator s-a administrat heparina, ulterio-

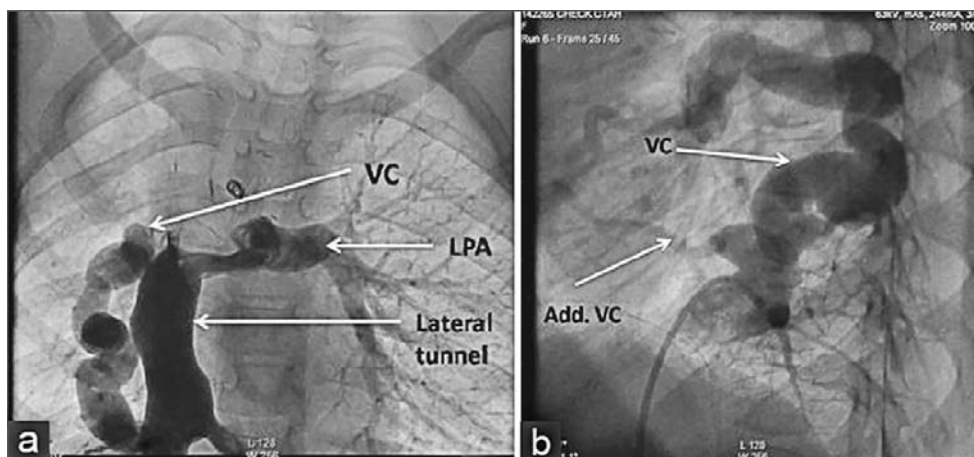


Fig. 4. Anastomoze veno-venoase dupa Fontan

or - acidul acetilsalicilic sau Warfarex, cu controlul sistematic al funcției hepatice.

La alegerea tacticii chirurgicale cu tunelare laterală sau conduit extracardiac de ținut cont, că dereglările de ritm și disfuncția nodului sinusal apar mai frecvent la tunelarea laterală decât în cazul conduitului extracardiac [3,11].

Enteropatia cu pierdere de proteine (PLE) poate avea diferite manifestări clinice, de la mortalitate crescută până la hipoproteinemie ușoară. Apare la interval de câteva săptămâni până la câțiva ani după intervenția Fontan, cu incidențe de până la 15% și mortalitate după 5 ani până la 50% [13,21]. Simptomele clinice tipice sunt efuziunea pleurală, ascită, edeme sau diaree cronică asociată cu valori scăzute ale proteinelor serice și gammaglobulinei, valori scăzute ale limfocitelor și un nivel crescut de antitripsină în scaun. PLE poate duce la imunodeficiențe și predispoziții la infecții. Patogeneza PLE nu este deplin cunoscută. Feldt și colab. [14] au dedus unii factori de risc ca: creșterea rezistenței vasculare mezenterice presiunea venoasă sistemică crescută cu limfangiectazie, activarea sistemului renină-angiotensină din cauza sindromului debitului cardiac scăzut.

Deși operația Fontan a îmbunătățit foarte mult supraviețuirea și calitatea vieții pacienților cu ventricul unic funcțional, cercetările arată că în perioada de termen lung este prezent riscul de a dezvolta insuficiență cardiacă. Factorii care ar duce la decompensare și decesul pacientului după procedeul Fontan ar fi: stenoza sau deformarea arterei pulmonare, creșterea presiunii în artera pulmonară sau rezistenței pulmonare, insuficiență ventriculară, insuficiența valvei atrioventriculare, circulația extracorporeală de lungă durată, clamparea aortală, aritmiile postoperatorie.

Este cunoscut faptul că cele mai bune rezultate pe termen lung au fost obținute la pacienți cu atrezia valvei tricuspide și ventriculul stâng cu cale dublă de intrare, când ventriculul unic avea morfologia ventri-

culului stâng. Din păcate, la o parte de pacienți găsim morfologia ventriculului drept sau ventricul nedeterminat.

La evaluarea tardivă a unui pacient cu insuficiența de valvă A-V comună, la care am efectuat plastia de valvă A-V comună în operația Fontan, în pofida rezultatului imediat satisfăcător, peste 2 ani se observă creșterea insuficienței valvei comune cu dilatarea cavitaților și micșorarea toleranței la efort fizic. Acest caz corespunde datelor literaturii despre ineficacitatea operațiilor plastice la această categorie de pacienți: 26% la valve A-V cu plastie și 29.7% fără plastie [31]; liberi de reoperații și de complicații tromboembolice peste 10 ani sunt 56% și 70% [21,22].

Există date despre toleranța bună a regurgitării atrioventriculare după operația Fontan. Cu toate acestea, tactica implică încercări agresive de a corecta sau a reduce regurgitarea valvei atrioventriculare [15,16,23,24].

Conform literaturii pentru canalul atrioventricular (CAV) „nebalansat” e benefică corecția biventriculară sau așa-zisul „one and a half ventricle”, folosind un șunt bidirecțional Glenn pentru a reduce cantitatea de sânge care trece prin VD relativ mic și valvă tricuspidadă, cu beneficiile respective [25,26,27].

Concluzie. Corecția univentriculară asigură îmbunătățirea stării funcționale a pacienților. Corecția univentriculară la ora actuală are un șir de neajunsuri. Rezultatele nu sunt direct legate de operația în sine, ci de severitatea modificărilor morfologice cardiace. Progrese suplimentare în tratament sunt legate nu numai de îmbunătățirea tehnicilor chirurgicale, dar, de asemenea, de terapia medicamentoasă, precum și de selectarea corectă a pacienților.

Bibliografie

1. Anderson P.A., L.A. Sleeper and L. Mahony *et al.* *Contemporary outcomes after the Fontan procedure: a Pe-*

- diatric Heart Network multicenter study. *J Am Coll Cardiol*, 2008;52, p.85–98.
2. Gersony W.M., *Fontan operation after 3 decades: what we have learned*. *Circulation*, 2008; 117, p.13-15.
 3. deLeval M.R. and Deanfield J.E. *Four decades of Fontan palliation*. *Nature*, 2010; V.7, p.520-526.
 4. Fontan F. and E. Baudet. *Surgical repair of tricuspid atresia*, *Thorax*, 1971; 26, p.240–248.
 5. de Leval M.R., P. Kilner and M. Gewillig *et al.*, *Total cavopulmonary connection: a logical alternative to atriopulmonary connection for complex Fontan operations: Experimental studies and early clinical experience*, *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1988; 96, p. 682–695.
 6. Clare P. O'Donnell, Michael J. Landzberg, *The 'failing' Fontan circulation*; *Progress in Pediatric Cardiology*, 2002; 16, p.105–114.
 7. Stamm C., Friehs I., Mayer J.E., Zurakowski D., Triedman J.K., Moran A.M., Walsh E.P., Lock J.E., Jonas R.A., Del Nido P.J. *Long-term results of the lateral tunnel Fontan operation*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2001; 121, p.28–41.
 8. Alexi-Meskishvili V., Ovroutski S., Ewert P., Nurnberg J.H., Stiller B., Abdul-Khalik H., Hetzer R., Lange P.E., *Mid-term follow-up after extracardiac Fontan operation*. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2004; 52, p.218–24.
 9. Marcelletti C., Corno A., Giannico S., Marino B., *Inferior vena cavopulmonary artery extracardiac conduit: a new form of right heart bypass*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1990; 100, p.228–32.
 10. O'Leary P. W. *Prevalence, clinical presentation and natural history of patients with single ventricle*. *Progress in Pediatric Cardiology*, 2002; 16, p.31-8.
 11. Kumar. S.P., C.S. Rubinstein and J.M. Sinsic *et al.*, *Lateral tunnel versus extracardiac conduit Fontan procedure: a concurrent comparison*, *Ann Thorac Surg*, 2003; 76, p.1389–1397.
 12. Khairy P., S.M. Fernandes and J.E. Mayer Jr *et al.*, *Long-term survival, modes of death, and predictors of mortality in patients with Fontan surgery*, *Circulation*, 2008, 117, p.85–92.
 13. Mertens L., Hagler D.J., Sauer U., Sommerville J., Gewillig M. *Protein-losing enteropathy after the Fontan operation: an international multicenter study. PLE study Group*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1998; 115, p.1063–73.
 14. Feldt R.H., Driscoll D.J., Offord K.P., *et al.* *Protein-losing enteropathy after Fontan operation*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1996; 112: p.672-80.
 15. Daniel J. Wong, Ajay J. Iyengar, Gavin R. Wheaton, James M. Ramsay, Leeanne E. Grigg, Stephen Horton, PhD, Igor E. Konstantinov, MD, Christian P. Brizard, Yves d'Udekem, *Long-Term Outcomes After Atrioventricular Valve Operations in Patients Undergoing Single-Ventricle Palliation* *Ann Thorac Surg* 2012; 94, p.606-613.
 16. Sallehuddin A, Bulbul Z, Otero F, Al Dhafiri K, Al-Halees Z. *Repair of atrioventricular valve regurgitation in the modified Fontan operation*. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2004; 26(1), p.54-9.
 17. Scheurer M.A., E.G. Hill and N. Vasuki *et al.*, *Survival after bidirectional cavopulmonary anastomosis: analysis of preoperative risk factors*, *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2007; 134, p. 82–89.
 18. Laks H., Pearl J.M., Haas G.S., Drinkwater D.C., Milgalter E., Jarmakani J.M., Isabel-Jones J., George B.L., Williams R.G. *Partial Fontan: advantages of an adjustable interatrial communication*, *Ann Thorac Surg*, 1991; 52, p.1084–94.
 19. Frescura C., Thiene G., *The new concept of Univentricular Heart*, *Front.Pediatr*, 2014; 2,62, p.1-17.
 20. d'Udekem Y., Iyengar A.J., Cochrane A.D. *et al.*, *The Fontan procedure: contemporary techniques have improved long-term outcomes*, *Circulation*, 2007; 116 (Suppl.1), p. I-57–I-164.
 21. Feinstein J.A., Benson D. W., Dubin A. M., *Hypoplastic Left Heart Syndrome: Current Considerations and Expectations*. *J Am College Cardiol*, 2012; 1 (Suppl.1):1-42.

DINAMICA HIPERTENSIUNII ARTERIALE PULMONARE ÎN PERIOADA POSTOPERATORIE PRECOCE LA COPII DUPĂ ÎNCHIDEREA CHIRURGICALĂ A DEFECTULUI SEPTAL VENTRICULAR (DSV) IZOLAT

Oxana Maliga¹ – dr. șt. med., conf., Natalia Rotaru¹ – dr. hab. șt. med., prof.,

Oleg Repin² – dr. șt. med., Vasile Corcea² – dr. șt. med., conf.,

Liviu Maniuc², Iurie Guzman² – dr. șt. med., conf.,

¹USMF „Nicolae Testemițanu”, ²IMSP SCR,

Departamentul de chirurgie toracică și cardiovasculară

e-mail oxatol@gmail.com, tel. 022205571

Rezumat

Scopul lucrării a fost evaluarea modificărilor hipertensiunii arteriale pulmonare în perioada postoperatorie precoce la copiii după închiderea chirurgicală a defectului septal ventricular izolat. Studiul a inclus 184 de copii cu DSV în vârstă de la 4 luni la 16 ani, operați în perioada anilor 2014-2016, divizați în 5 grupuri în funcție de dimensiunile defectului.

Estimarea ecocardiografică a presiunii sistolice în ventriculul drept înainte de tratament chirurgical și în perioada postoperatorie precoce a demonstrat o dinamică pozitivă evidentă în toate grupurile deja la a 2 zi după închiderea defectului.

Cuvinte-cheie: defect septal ventricular, hipertensiune arterială pulmonară, ecocardiografie

Summary. Dynamics of pulmonary arterial hypertension (PAH) in early postoperative period in children following surgical closure of isolated ventricular septal defect (VSD)

The purpose of the study was dynamic estimation of PAH in early postoperative period in children after surgical closure of isolated VSD. The study included 184 children aged 4 months to 16 years old who underwent cardiac surgery for isolated VSD in the period 2014 – 2016, divided into 5 groups according to their VSD size. PAH values were inferred by estimating the right ventricular systolic pressure (RVSP) using transthoracic echocardiography before surgical treatment and in early postoperative period. The results demonstrated significant improvement in pulmonary arterial hypertension in the early postoperative period (2nd day after surgery) following VSD closure.

Key words: ventricular septal defect, pulmonary arterial hypertension, echocardiography

Резюме. Динамика легочной артериальной гипертензии в раннем послеоперационном периоде у детей после хирургического закрытия изолированного дефекта межжелудочковой перегородки (ДМЖП)

Целью исследования была оценка динамики легочной артериальной гипертензии в раннем послеоперационном периоде у детей после хирургического закрытия ДМЖП. Исследование включало 184 детей в возрасте от 4 месяцев до 16 лет, оперированных по поводу ДМЖП в 2014-2016 гг. Пациенты были разделены на 5 групп в зависимости от размеров дефекта. Давление в правых отделах сердца оценивалось с помощью трансторакальной эхокардиографии перед операцией и раннем послеоперационном периоде. Во всех группах пациентов была отмечена выраженная положительная динамика уже на 2 день после хирургического закрытия дефекта.

Ключевые слова: дефект межжелудочковой перегородки, легочная артериальная гипертензия, эхокардиография

Despre hipertensiune arterială pulmonară (HTAP) putem vorbi în cazul în care presiunea medie în artera pulmonară (PMAP) depășește 20 mm Hg în repaus și 30 mm Hg la efort fizic. Până în prezent, hipertensiunea pulmonară rămâne determinantă cea mai importantă atât a morbidității și mortalității perioperatorii, cât și a supraviețuirii postoperatorii pe o perioadă de lungă durată [1,2,3,5,6,7]. Când hipertensiunea pulmonară atinge un stadiu ireversibil (ceea ce poate surveni și în primele luni de viață), pacientul devine inoperabil și este sortit morții pe parcursul unei perioade de timp relativ scurte.

Hipertensiunea pulmonară este rezultatul măririi rezistenței vasculare pulmonare din cauza jetului sangvin patologic cu direcția inițială stânga-dreapta și astfel este o urmare a evoluției spontane a tuturor malformațiilor cardiace congenitale (MCC) cu șunt stânga-dreapta (cu mărirea volumului circuitului mic).

Cea mai frecvent întâlnită malformație cardiacă congenitală cu mărirea volumului circuitului mic și a doua după frecvență din toată gama vastă a MCC (aproximativ 1/5 din totalul lor) după valva aortică bicuspidă este defectul septal ventricular [4, 6, 7]. În cazul unui DSV de dimensiuni mari, schimbări ireversibile ale circuitului mic se dezvoltă foarte rapid, iar spre vârstă de un an copilul poate fi deja inoperabil.

Scopul. Evaluarea modificărilor hipertensiunii arteriale pulmonare în perioada postoperatorie precoce la copii după închiderea chirurgicală a defectului septal ventricular izolat.

Material și metode. În studiu au fost incluși 184 pacienți cu DSV, în vârstă de la 4 luni la 16 ani, operați în secția cardiocirurgie malformațiilor cardiace congenitale a Spitalului Clinic Republican în perioada anilor 2014 – 2016. Tuturor pacienților a fost efectuată corecția primară radicală a MCC: închiderea defectului septal ventricular (plastia cu petec – în 80 cazuri și suturare – în 104 cazuri). Diagnosticul topic definitiv a fost stabilit ecocardiografic (*fig. 1*). Hipertensiunea arterială pulmonară și dinamica acesteia de asemenea a fost estimată cu ajutorul ecocardiografiei (ECCOG) transtoracice, calculând presiunea sistolică în ventriculul drept (PSVD). PSVD a fost calculată utilizând gradientul jetului regurgitant prin valva tricuspida, metoda care a dovedit a fi cea mai veridică, valorile normale fiind considerate ≤ 30 mm Hg (*fig. 2*) [1,2,4]. Investigația ECCOG a fost efectuată preoperator, la 2 zile și la 10 zile după intervenție chirurgicală. Dimensiunile DSV la pacienții incluși în studiu a variat de la 4 mm la 20 mm. Pentru analiza rezultatelor, pacienții au fost divizați în 5 grupe în funcție de dimensiunile defectului.

Rezultate: La 27 din pacienți preoperator a fost diagnosticată hipertensiunea pulmonară severă, PSVD fiind ≥ 60 mm Hg, dimensiunile DSV la acești pacienți au fost > 8 mm. PSVD în mediu pentru lotul general a constituit 43.39 ± 1.56 mm Hg în preoperator și a diminuat în mediu până la 31.36 ± 0.65 mm Hg ($p < 0.001$) în perioada postoperatorie precoce. O diminuare semnificativă a hipertensiunii arteriale pulmonare la a 2-a zi după închiderea chirurgicală a DSV a fost înregistrată în toate grupele (*tab. 1*).

Tabelul 1
Dinamica PSVD în dependență de dimensiunile DSV

Nr. pacienților	Dimensiunile DSV, mm	PSVD preoperator, mm Hg	PSVD la a 2 zi postoperator, mm Hg	PSVD la a 10 zi postoperator, mm Hg
71	4-5	37,36±0,3646	29,41±0,3023	28,98±0,3634
69	6-8	40,34±0,5454	29,30±0,3806	29,11±0,3762
37	9-11	51,81±2,3226	35,81±1,5528	32,42±1,5671
4	12-15	69,11±2,8060	37,44±1,4824	35,03±1,5467
3	16-20	71,67±5,2705	39,01±1,3663	36,33±1,4109

La pacienții cu dimensiunile defectului ≤ 8 mm în perioada postoperatorie precoce a fost constatată practic o normalizare a PSVD, fără modificări la a 10 zi. La pacienții cu defecte mai mari la a 2 zi postoperator cifrele PSVD au rămas mărite în comparație cu valorile normale, dar cu o diminuare semnificativă (în mediu, de 1,8 ori) față de preoperator și o descreștere continuă, mai puțin semnificativă, dar certă, la a 10 zi.

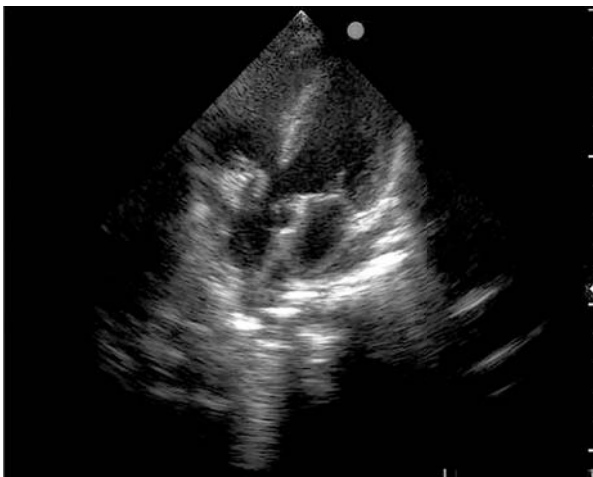


Fig. 1. DSV subaortic mare. Secțiunea apicală 4 camere

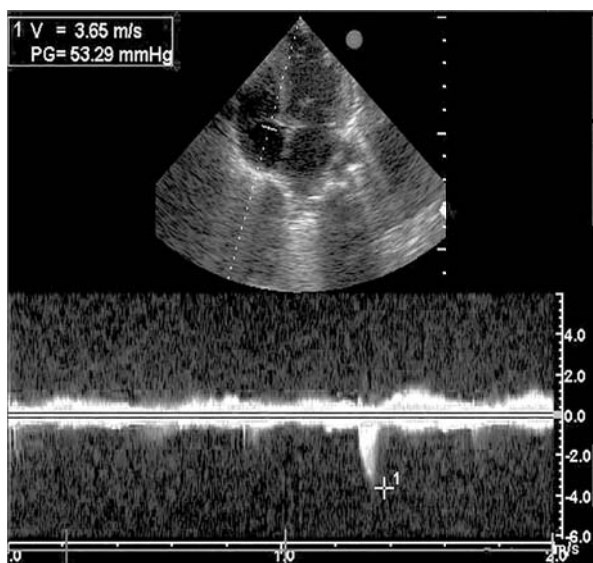


Fig. 2. Calcularea PSVD folosind gradientul jetului regurgitant prin valva tricuspida

Analiza comparativă a dinamicii HTAP în funcție de vârstă la copiii cu DSV mai mari de 9 mm este prezentată în *tab. 2*. Diferența semnificativă în funcție de vârstă nu a fost constatată. De notat că cifrele mai mari de PSVD la copiii primului an de viață au și dictat necesitatea stringentă de intervenție chirurgicală îndată după stabilirea diagnosticului. La copiii în vârstă de 7-14 ani defectele au fost parțial acoperite cu cuspele valvei tricuspide sau valvei aortice, ceea ce și a cauzat nivelul HTAP puțin mai redus decât ar fi logic de așteptat reieșind din vârsta copilului și dimensiunile defectului.

Tabelul 2
Dinamica PSVD în perioada postoperatorie precoce la copiii cu DSV mari

Vârsta	PSVD medie preoperator, mm Hg	PSVD medie în perioada postoperatorie precoce, mm Hg
< 1 an	60,10±3,0452	38,85±2,5580
1-3 ani	55,82±4,0583	35,02±1,1755
4 – 6 ani	56,17±6,5085	34,17±2,8215
7 – 14 ani	55,56±3,0051	35,44±1,2146

Concluzie

La toți pacienții după închidere chirurgicală a DSV în perioada postoperatorie precoce a fost stabilită o diminuare semnificativă a hipertensiunii arteriale pulmonare deja la a 2 zi postoperator. În grupul pacienților cu dimensiunile defectului ≤ 8 mm la a 2 zi după intervenție chirurgicală s-a constat normalizarea PSVD, stabilă și la a 10 zi. La pacienții cu defecte de dimensiuni mai mari, la a 2 zi postoperator s-a înregistrat o diminuare semnificativă a PSVD (1,8 – 2 ori) cu o diminuare treptată continuă spre a 10 zi.

Bibliografie

1. Feigenbaum H., Armstrong W.F., Ryan T. Feigenbaum's echocardiography. 6th edition. Lippincott, Williams and Wilkins, 2005.
2. Fourme B. L'échographie de l'HTAP precapillaire. In: Cardiologie pratique. 2007, nr 820, p.18-20.
3. Ginghină Carmen. Hipertensiunea pulmonară în practica de cardiologie. Editura Academiei române, București, 2006.
4. Malîga O., Rotaru N., Zatușevschi I. Diagnosticul ecocardiografic al malformațiilor cardiace congenitale. Recomandări metodice. Chișinău 2013.
5. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:S43-S54.
6. Socoteanu Ion. Tratat de cardiopatii congenitale. Vol.I. Editura Academiei Române. București 2010.
7. Socoteanu Ion. Tratat de cardiopatii congenitale. Vol.II. Editura Academiei Române. București 2010.

ROLUL BIOPSIEI ECOGHIDATE ÎN DIAGNOSTICUL CANCERULUI DE PROSTATĂ

Pavel Banov - asist. univ.,
Emil Ceban – prof. univ., dr. hab. șt. med.,
Ion Dumbrăveanu – conf. univ., dr. șt. med.,
Maria Tereza Calin – studenta anul IV,
Adrian Tănase – prof. univ., dr. hab. șt. med., șef catedră,
¹Catedra de urologie și nefrologie chirurgicală,
IP USMF „Nicolae Testemițanu”
Tel: +373-22-205-525, e-mail: pavel.banov@usmf.md

Rezumat

Cancerul de prostată este considerat una dintre cele mai frecvente neoplazii depistate la bărbați. Determinarea PSA-ului, ca metodă de screening populațional este un pas important în depistarea precoce, totuși biopsia ecoghidată a prostatei rămâne metoda de diagnostic de bază. Studiul dat efectuat în baza a 52 de pacienți și a datelor din literatură tinde să evidențieze rolul puncției ecoghidate. Fiind efectuată cu acuratețe de un specialist calificat duce la creșterea ratei de diagnosticare și la minimalizarea complicațiilor.

Cuvinte-cheie: cancer de prostată, biopsia ecoghidată, PSA

Summary. The role of ultrasonography-guided biopsy in the diagnosis of prostate cancer Prostate cancer is considered to be one of the most frequent neoplasia detected in men. Although the PSA use is an important step in the populational screening for early detection, the ultrasonography-guided biopsy remains the main method of diagnosis. The study was based on 52 patients and on specialty literature tends to highlight the role of ultrasonography guided biopsy. When performed gently by a qualified specialist it leads to an elevated rate of diagnosis and minimizes the complications.

Key words: prostate cancer, ultrasonography-guided biopsy, PSA

Резюме. Роль биопсии под УЗИ контролем в диагностике рака предстательной железы

Рак предстательной железы считается одним из наиболее распространенных видов рака у мужчин. Хотя определение ПСА в качестве метода скрининга населения является важным шагом в ранней диагностике, биопсия простаты остается основным методом диагностики. Данное исследование, проведенное на основе 52 пациентов и анализа данных литературы, подчеркивает роль биопсии под УЗИ контролем. Выполненная с большой точностью квалифицированным врачом увеличивает число выявленных пациентов и сводит к минимуму возможные осложнения.

Ключевые слова: рак предстательной железы, биопсия под УЗИ контролем, ПСА

Introducere

Cancerul de prostată (CP) reprezintă una dintre cele mai frecvente neoplazii depistate la bărbați. Centrul de Statistică și Institutul Oncologic din Republica Moldova au înregistrat în anii 2000-2012 o creștere continuă a incidenței cancerului de prostată, de la 85 cazuri în anul 2000 până la 324 în anul 2012. De asemenea a crescut semnificativ și mortalitatea cauzată de CP de la 2,2% în 2008, până la 2,7% în anul 2012. În Uniunea Europeană incidența CP este de 65/100.000 locuitori/an, iar mortalitatea de 26/100.000 locuitori/an [1,2,3].

Odată cu perfecționarea și introducerea noilor metode de diagnostic în rândul populației masculine incidența CP a crescut, totuși rata mortalității este în continuare înaltă din cauza nedepistării precoce. Din

aceste motive la momentul actual se pune accentul pe elaborarea noilor metode de screening a leziunilor maligne.

Răspândirea folosirii markerului PSA ca metodă de screening a contribuit la creșterea vertiginoasă a numărului de biopsii transrectale ecoghidate, astfel evidențiind rolul important al acestei glicoproteide în detectarea precoce a CP [4].

Antigenul specific prostatic (PSA) este elaborat atât în țesutul neoplazic cât și în cel normal, fiind prezent în citoplasma celulelor epiteliale ductale prostatice, în secrețiile laminei ductale (lichid seminal, prostatic), urină, ser.

PSA circulă în sânge sub diferite forme moleculare datorită complexelor pe care le formează cu inhibitori de proteaze:

– PSA cuplat cu α 1-antichimotripsina (PSA-ACT) este principala formă imunoreactivă din ser (60 – 90%);

– PSA cuplat cu α 2 macroglobulina – această formă nu este detectabilă (<0,1%);

– PSA liber este o formă enzimatic inactivă – nu se asociază cu inhibitori (10 – 40%) [5,6].

La bărbații ce nu prezintă CP/inflamații/infecții, ponderea principală a PSA-ului o reprezintă proteina matură, care a fost supusă clivajului proteolitic intern. În contrast, în CP această fracție clivată este relativ scăzută, PSA mărindu-se pe contul fracției cuplate.

Trebuie de menționat că mai mulți factori influențează nivelul seric al acestei proteine, cum ar fi:

- vârsta (cantitatea de epiteliu glandular crește odată cu vârsta);

- IMC (creșterea masei corporale a fost asociată cu un PSA scăzut);

- Medicamente (inhibitorii 5α reductaza, statine, tiazide);

- Alte afecțiuni (prostatita bacteriană, retenție urinară acută).

Pentru interpretarea corectă a rezultatelor se mai iau în calcul câteva aspecte ale PSA:

- densitatea PSA: PSA seric este împărțită la volumul prostatei măsurat prin ultrasonografia transrectală (densitatea >0,15 ng/ml ne sugerează CP, iar valorile mai mici – hipertrofia benignă);

- viteza PSA (viteza): creșterea continuă a nivelului de PSA seric este cel mai des asociat cu CP (peste 0,5 ng/ml anual);

- raportul dintre PSA liber și total: cu cât este mai mic acest raport cu atât e mai mare probabilitatea de CP [7].

În pofida tuturor investigațiilor existente, unica metodă de a stabili diagnosticul de certitudine este examinarea microscopică a țesutului prostatic obținut prin puncția ecoghidată a prostatei. Această metodă oferă posibilitatea de a aborda o atitudine terapeutică corectă și de a crește rata supraviețuirii pacienților.

Indicații pentru biopsia prostatei sunt:

- suspexie CP (la tușeu rectal sau ecografie);

- nivel ridicat al PSA-ului seric (>4 ng/ml);

- viteza PSA (viteza) peste 0,5 hg/ml anual;

- raportul dintre PSA liber și total sub 15%.

Pentru prima dată biopsia sextant parasagitală ghidată ecografic a fost realizată de Hodge în 1989. Totuși această metodă are o valoare relativă, fiind recoltate doar câteva fragmente din tot țesutul prostatic, ceea ce nu ne permite să excludem totalmente CP, dacă în aceste fragmente nu se depistează modificări specifice. În prezent există numeroase dezbateri despre diferite tehnici de realizare a biopsiei, având ca scop creșterea valorii informaționale a rezultate-

lor asupra detecției precoce și stadializării leziunilor maligne. Majoritatea metodelor includ o prelevare mai extinsă a țesutului, cuprinzând îndeosebi zona periferică a glandei [8,9].

În baza datelor din literatură, putem constata că majoritatea tumorilor maligne sunt precedate sau pot fi chiar și asociate cu leziuni premaligne. Aceste leziuni întrunite sub genericul de neoplazie prostatică intraepitelială (PIN) reprezintă proliferarea intraluminală a celulelor secretorii ale sistemului ductal-acinar prostatic, ce pot avea aspect de atipii minime până la atipii greu de diferențiat de CP. Natura premalignă a acestor modificări pentru prima dată a fost descrisă de McNeal în 1965, care inițial cuprindea 3 grade. Astăzi, deosebim 2 grade de PIN: înalt și scăzut. Întru confirmarea corelației PIN cu dezvoltarea CP au fost aduse numeroase argumente. Studiile anatomo-clinice au arătat că PIN este localizată preponderent în zona periferică, aceasta fiind și zona din care se dezvoltă CP în 70% din cazuri. De asemenea anomaliile fenotipice și genotipice, care constau din pierderea progresivă de markeri ai diferențierii secretorii și din discontinuitatea stratului bazal pe măsura progresării PIN reprezintă modificări intermediare între epitelium normal și CP. Astfel, s-a constatat că focarele canceroase vor apărea în aceste zone de ruptură a stratului bazal. Deci în numeroase cazuri este necesară repetarea procedurii pentru a nu omite CP [10].

Astfel ca indicații pentru o biopsie repetată servesc:

- suspiciuni histologice în urma primei biopsii;

- PSA crescut;

- PIN de grad înalt;

- PIN de grad mic, dar cu PSA >10 ng/ml;

- PIN de grad mic, cu modificări ale PSA sau a TR în perioada de supraveghere [11].

La repetarea biopsiei se vor preleva un număr mai mare de fragmente, pentru a crește șansele de detecție a CP.

Actualmente, se folosește puncția-biopsie extinsă, care presupune prelevarea a cel puțin 12-16 fragmente. Din datele din literatură observăm o influență considerabilă a tipului de biopsie asupra ratei de detecție.

<i>Tipul de biopsie</i>	<i>Rata de detecție</i>
• Standrad sextant	22,7%
• 6 + 6 carote laterale (12)	28,3%
• 6 +6lat+6 zona de tranziție (18)	30,7%
• 6+6lat+6ZT+3zona periuretrală (21)	31,3%

În literatura de specialitate este remarcată și relația dintre volumul prostatei și numărul de biopsii care trebuiesc efectuate, deoarece este posibil ca zona cu leziuni maligne să nu fie puncționată din cauza dimensiunilor mari ale glandei. Rata generală de de-

tecție a CP pentru o prostată cu masa de 25 gr este de 49%, pentru 50 gr – 38% și respectiv pentru o masă de 100 gr – 14%. Astfel pentru glandele ce depășesc 60 cc în volum sunt recomandate cel puțin 10 punctții. În acest sens, s-au propus nomograme care contribuie la stabilirea numărului optimal de biopsii, prin care se va obține detecția maximală. Cea mai cunoscută nomogramă este cea propusă de Djavan și colab. (nomograma Viena), care stabilește interdependența dintre numărul de carote, dimensiunile glandei și vârsta pacientului, asigurând o rată a detecției până la 90% [12].

Scopul studiului. De a demonstra în baza datelor din literatură și în baza studiului propriu rolul biopsiei ecoghidate multifocale în depistarea precoce a cancerului de prostată.

Material și metode

Studiul a fost realizat în baza a 52 de biopsii prostatice ecoghidate, efectuate pe parcursul perioadei mai 2016 – martie 2017 în secția Urologie a IMSP Spitalului Clinic Republican. Tehnica biopsiei transrectale ecoghidate (TRUS): pregătirea pacientului a inclus: sistarea utilizării preparatelor antiagregante și antiinflamatoare cu 7 și respectiv 3 zile înainte de procedură; efectuarea a 2 clisme evacuatorii și administrarea unui preparat antibacterian cu spectru larg de acțiune cu o zi înainte de biopsie și inclusiv 3 zile post-biopsie (fluorchinolone: ciprofloxacina 500 mg x 2 ori/zi, ofloxacina 200 mg x 2 ori/zi). În calitate de anestezie a mucoasei rectului a fost efectuată administrarea locală a gelului de Lidocaină 2% - 10 ml cu 5–10 minute înainte de inițierea procedurii. Pacientul a fost poziționat în decubit lateral stâng, cu picioarele trase spre piept și biopsia s-a efectuat cu ajutorul ecografului Philips HD3, dotat cu transductor transrectal și dispozitiv de punctție.

Contraindicații pentru biopsia prostatei sunt: coagulopatii (cu creșterea timpului de coagulare, scăderea numărului de trombocite sau deficiența factorilor de coagulare); tratament cu anticoagulate/antiagregante/antiinflamatorii nesteroidiene (tratamentul trebuie întrerupt); infecție urinară netratată, prostatită acută, paraproctită; fisură anală, stenoză rectală.

După procedură se pot întâlni următoarele complicații: hematurie tranzitorie, uretroragie; complicații septice (prostatită acută, septicemie); tamponadă vezicii urinare; rectoragie.

Pentru prelucrarea statistică a datelor s-a utilizat programul SPSS (versiunea 20.0). A fost folosită statistica descriptivă și comparativă. Datele sunt prezentate după formula Mean ± Standart Deviation. Pragul de semnificație pentru comparații a fost stabilit la 5% ($p < 0,05$).

Rezultate

Pacienții supuși biopsiei au vârsta cuprinsă între 52 și 88 de ani, media fiind de 70 ani, iar valorile PSA a variat între 2,81 și 177,00 ng/ml cu media de 89,90 ng/ml.

La 22 pacienți (42,30%) din lotul persoanelor supuse biopsiei s-a depistat tabloul clinic morfologic de adenocarcinom, iar la 30 pacienți (57,69%) – hiperplazie benignă de prostată.

Din cei cu adenocarcinom, PSA a variat între 4,1-10 ng/ml la 1,92% din pacienți, cu PSA între 10,1-40 ng/ml au fost 23,07% pacienți și PSA >40,1 ng/ml au avut 17,3%.

Din cei cu hiperplazie benignă a prostatei cu PSA <4,0 au fost 3,84% pacienți, cu PSA între 4,1-10 ng/ml – 23,07% pacienți, cu PSA între 10,1-40 ng/ml au fost 23,07% și PSA >40,1 ng/ml au avut 7,69% pacienți (tab. 1 și 2).

Tabelul 1

Corelația dintre PSA și numărul pacienților incluși în studiu

PSA (ng/ml)	Pacienți	
	Nr.	%
< 4,0	2	3,84
4,1 – 10,0	12	23,07
10,1 – 40,0	24	46,15
>40,1	14	26,92

Tabelul 2

Corelația dintre PSA și tipul formațiunii prostatei

PSA (ng/ml)	Adenocarcinom		Hiperplazie benignă	
	Nr.	%	Nr.	%
<4,0	-	-	2	3,8
4,1 – 10,0	1	1,9	12	23,1
10,1 – 40,0	12	23,1	12	23,1
>40,1	9	17,3	4	7,7
Total	22	42,3	30	57,7

Indicii statistici a PSA-lui în dependență de numărul biopsiilor și tipul formațiunii prostatei sunt prezentate în tab. 3.

Din complicații după biopsie ecoghidată a prostatei au fost observate 5 uretroragii și hematurii nepronunțate, care s-a încetat de sine stătător. Complicații majore, care au necesitat tratament suplimentar în studiul efectuat nu au fost.

Prezentare grafică variațiilor PSA-lui în dependență de numărul biopsiilor și tipul formațiunii prostatei sunt prezentate în fig. 1, dar intervalele de încredere (CI 95%) mediilor PSA sunt prezentate în fig. 2.

Astfel se observă o interdependență directă între creșterea nivelului seric de PSA și rata depistării adenocarcinomului de prostată. Totuși acest marker

Tabelul 3

Indicii statistici a PSA-lui în dependență de numărul biopsiilor și tipul formațiunii prostatei (ng/ml)

Nr. biopsii	Tipul formațiunii	Nr.	Media	Devierca standard	Minimum	Maximum
Sextant	Adenom	8	34,98	35,17	7,74	100,0
	Adenocarcinom	5	69,04	68,82	14,00	177,0
12-focală	Adenom	22	14,19	10,01	2,81	44,00
	Adenocarcinom	17	46,00	43,71	9,59	140,0

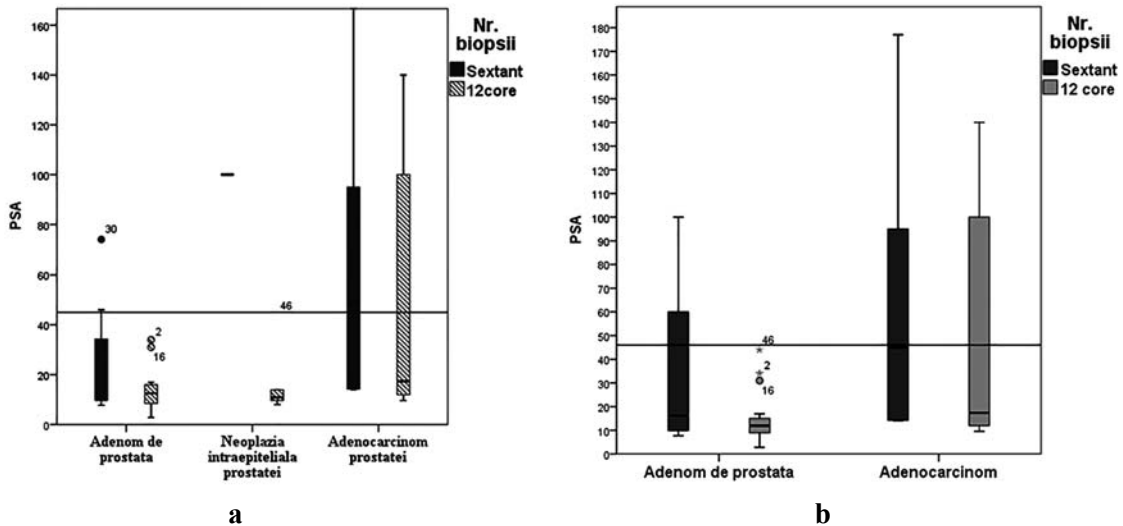


Fig. 1. Variațiile PSA în dependență de tipul formațiunii și numărul biopsiilor prostatei, Box&Whisker Plot (a – stratificare cu neoplazia intraepitelială a prostatei, b – fără stratificare)

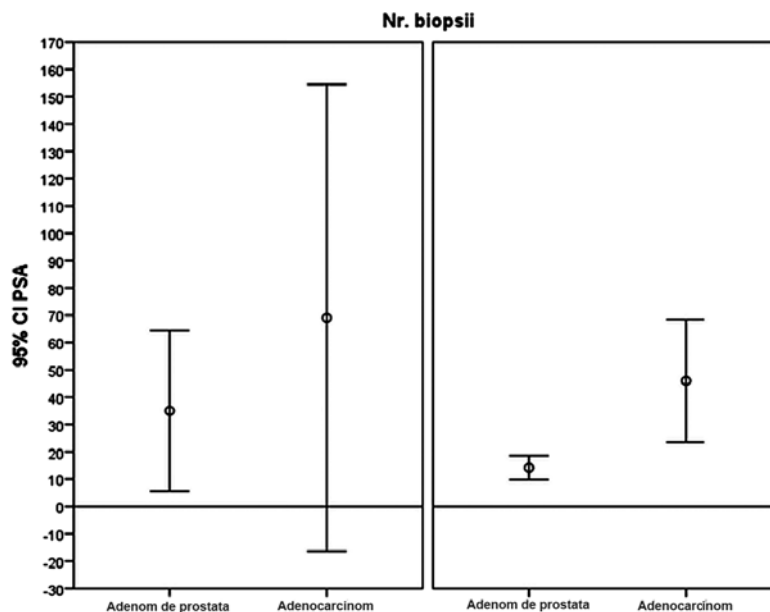


Fig. 2. Intervalele de încredere 95% a mediilor PSA în dependență de tipul formațiunii și numărul biopsiilor prostatei (Whisker Plot)

nu este totalmente eficient în depistarea adenocarcinomului, ceea ce implică necesitatea utilizării biopsiei ecoghidate. În cercetarea efectuată, analizând datele obținute, limita maximală de PSA pentru adenom de prostată cu biopsie 12-focală a fost 44,0 ng/ml. Pentru evitarea riscurilor aparițiilor complicațiilor post-procedeu și minimalizarea traumatismului suplimentar efectuarea biopsiei prostatei

12-focale la pacienții cu PSA mai mare de 44,0 ng/ml nu este recomandată.

Discuții și concluzii

Cancerul de prostată este o maladie rar diagnosticată la bărbați până la 50 de ani, constituind doar 2% din cazuri. Vârsta medie la care sunt diagnosticați bărbații este de 68 de ani. Acești indicatori ne vorbesc despre rata mică a detecției precoce a CP.

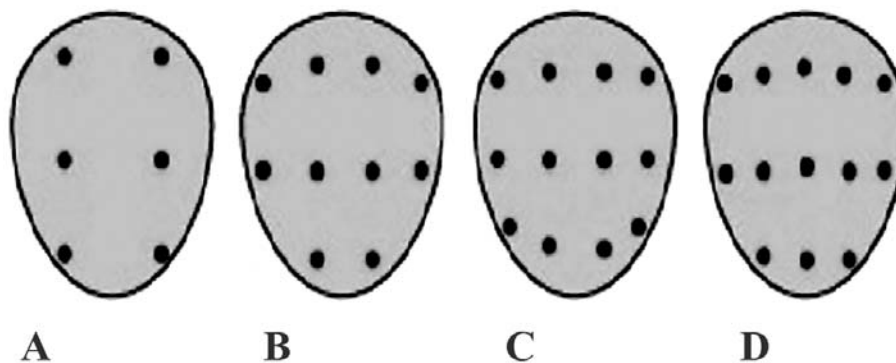


Figura 3. Scheme de biopsie a prostatei. (A) Schema sextant, Hodge și colab. 1989; (B) 10 fragmente, Presti și colab. 2000; (C) 12 fragmente sau dublu sextant; (D) 13 fragmente, Eskew și colab.

Este relevant de a analiza biopsia prostatei din 2 aspecte: diagnosticarea precoce a leziunilor maligne și profilaxia complicațiilor ei.

Astfel au fost întreprinse numeroase studii care au confirmat că rata detecției crește odată cu numărul de fragmente prelevate.

Presti și colab. [13] au efectuat biopsia la 483 de pacienți, obținând 10 fragmente (6 din regiunile tradiționale și 2 bilateral din zonele periferice). Ei au remarcat că această metodă poate detecta CP în 96% din cazuri.

Babain și colab. [14] au studiat schema cu 11 fragmente la 362 de pacienți, care include biopsia de tip sextant, 1 fragment lateral (cornul anterior), median și bilateral din zonele de tranziție. În urma studiului s-a detectat o creștere a ratei de detecție cu 33%. Eskew și colab. [15] au comparat metoda sextant de biopsie cu cea de 13 fragmente, care include adițional la cele 6 standart, 2 laterale de fiecare parte și 3 mediane. În final ei au constatat un avantaj statistic semnificativ a celei de a doua metode, cu o rată de detecție comparabil mai mare cu 35%.

De La Taille și colab. [16] au conchis că rata detecției CP în urma schemelor sextant, cu 12, 18, și 21 de prelevări reprezintă 22,7%, 28,3%, 30,7%, și respectiv - 31,3%. Studiul elaborat de Chang și colab. [17] ce include 22 de pacienți supuși biopsiei cu prelevarea a 10 fragmente (4 din zonele periferice adițional la cele 6 standart) a precizat că la 17 din ei CP a fost detectat în mostrele adiționale, care nu ar fi fost diagnosticați doar în baza a 6 biopsii standart. În acest studiu rata de detecție prin metoda prelevării a 6 fragmente standart și 12 fragmente a fost 22,2% (95/428) și respectiv - 37,5% (48/128). La pacienții cu PSA între 4,1 și 10,0 ng/ml a fost stabilită o semnificație statistic importantă a ratei de detecție între cele 2 metode, pe când la pacienții cu nivelul PSA între 10,1 și 20,0 ng/ml nu a fost demonstrată o diferență

semnificativă între aceste metode. Terris și colab. [18] au raportat că au diagnosticat 68% din pacienții incluși în studiu prin prelevarea a 12 fragmente, dintre care la 46% au fost detectate modificări maligne atât în biopsiile standart cât și în cele adiționale, pe când la 15% - doar în fragmentele adiționale.

De asemenea este relevant de a menționa că în cazurile în care sunt identificate modificări la tușeul rectal și nivelul PSA-ului crescut rata de detecție a CP este de 52,27%, pe când în cazurile doar cu PSA majorat - 15,68%.

Majoritatea studiilor arată că cancerul de prostată nepalpabil este predominant situat în zona apexului anterior. Takashima și colab. [19] au analizat distribuția CP la modelele computerizate ale prostatei construite în baza mostrelor patologice înlăturate în urma prostatectomiei și au remarcat că rata distribuției cancerului în zona mediană este de 85,5%, iar zona apexului anterior - 82,3%. Prin urmare biopsia acestor zone contribuie la creșterea ratei de detecție.

Analizând studiile de specialitate nu am identificat o importanță statistică a creșterii incidenței complicațiilor în legătură cu numărul de biopate prelevate. În studiul său, Berger și colab. [20] la efectuarea biopsiei cu 6 și 12 fragmente au depistat febră (>38,5°C) în 0,8% și respectiv 3,5% din cazuri. Febra a fost detectată în 6,6% din cazuri, când nu a fost efectuată clisma evacuatorie. Astfel s-a demonstrat importanța administrării antibioticelor și efectuării clismelor pre-biopsie. Hematuria macroscopică a fost prezentă la 14,5% din pacienții supuși biopsiei de tip sextant, la 14,2% - supuși biopsiei cu 10 prelevate și 14,5% - biopsia cu 15 prelevate, ceea ce nu reprezintă o diferență semnificativă.

Concluzii

1. Metoda de bază în diagnosticarea cancerului de prostată rămâne biopsia ecoghidată cu prelevarea fragmentelor și examenul histopatologic.

2. Nivelul PSA este într-o interdependență directă cu gradul de neoplazie, totuși doar în baza antigenului nu putem stabili un diagnostic cu certitudine.

3. La implementarea metodelor de profilaxie scade rata complicațiilor.

Bibliografie

1. Ceban E., Tănase A., Rudic V. *Eficacitatea administrării preparatului bior pacienților cu suspiciu de patologie prostatică*. Arta Medica. Chișinău, 2009, nr.5 (38), pag.55-61.

2. Ceban E., Galescu A., Banov P., Botnari V., Ghicavii V., Dumbrăvianu I. *Monoterapia cu Bicalutamid a adenocarcinomului de prostată versus castracția chirurgicală*. Arta Medica. Materialele celui de al V Congres de Urologie, Dializă și Transplant Renal din Republica Moldova cu participare internațională. Chișinău, nr.2 (45) 2011, pag.22-24.

3. Iurcu C. „Managementul diagnosticului precoce și optimizarea screeningului multilateral în cancerul de prostată”. Teza de doctorat. 2012, p.3.

4. Ambert V, Ateia A, Chira I, Radu T, Constantin T. *Punția prostatică extinsă ecoghidată transrectal îmbunătățește rata de detecție a cancerului de prostată*, Revista Română de Urologie (supliment) 2006

5. Lilja H, Christensson A, Dahlén U et al (1991) *Prostate-specific antigen in serum occurs predominantly in complex with alpha 1-antichymotrypsin*. Clin Chem 37:1618.

6. Mikolajczyk SD, Marks LS, Partin AW, Rittenhouse HG (2002) *Free prostate-specific antigen in serum is becoming more complex*. Urology 59:797.

7. Mottet N., Bellmunt J., Briers E. *EAU – ESTRO – ESUR – SIOG Guidelines on Prostate Cancer*. 2017, p.18-19.

8. Lehana Yeo, Dharmesh Patel, Christian Bach, Athanasios Papatsoris, Noor Buchholz, Islam Junaid and Junaid Masood Barts and the London NHS Trust UK *The Development of the Modern Prostate Biopsy*. p.12.

9. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA: *Random systematic versus directed ultrasound guided 6-Versus 12-Core Prostate Biopsy for Prostate Cancer transrectal core biopsies of the prostate*. J Urol. 1989; 142: 71-4; discussion 74-5.

10. David G Bostwick and Junqi Qian *Modern Pathology* (2004) 17, 360–379, advance online publication, 23 January 2004;

11. Umberto Capitanio, David Pfister, Mark Emberton *Repeat Prostate Biopsy: Rationale, Indications, and Strategies*, European Urology Focus 1 (2015) 127-136, p.129.

12. Remzi M, Yan K, Dobrivits M et al. *The vienna nomogram : Validation of a novel biopsy strategy defining the optimal number of cores based on patient age and total prostate volume*, The Journal of Urology, 2005, vol. 174 (1), p. 1256-1261.

13. Eskew LA, Bare RL, McCullough DL. *Systematic 5 region prostate biopsy is superior to sextant method for diagnosing carcinoma of the prostate*. J Urol. 1997; 157: 199-202; discussion 202-3.

14. Chang JJ, Shinohara K, Bhargava V, Presti JC Jr. *Prospective evaluation of lateral biopsies of the peripheral zone for prostate cancer detection*. J Urol. 1998; 160: 2111-4.

15. Terris MK, Wallen EM, Stamey TA. *Comparison of midlobe versus lateral systematic sextant biopsies in the detection of prostate cancer*. Urol Int. 1997; 59: 239-42.

16. Takashima R, Egawa S, Kuwao S, Baba S. *Anterior distribution of Stage T1c nonpalpable tumors in radical prostatectomy specimens*. Urology. 2002; 59: 692-7.

17. Berger AP, Gozzi C, Steiner H, Frauscher F, Varkarakis J, Rogatsch H, et al. *Complication rate of transrectal ultrasound guided prostate biopsy: a comparison among 3 protocols with 6, 10 and 15 cores*. J Urol. 2004; 171:1478-80; discussion 1480-1.

18. De la Taille A, Antiphon P, Salomon L, Cherfan M, Porcher R, Hoznek A, et al. *Prospective evaluation of a 21-sample needle biopsy procedure designed to improve the prostate cancer detection rate*. Urology 2003;61:1181-6.

19. Presti JC Jr, O’Dowd GJ, Miller MC, Mattu R, Veltri RW. *Extended peripheral zone biopsy schemes increase cancer detection rates and minimize variance in prostate specific antigen and age related cancer rates: results of a community multi-practice study*. J Urol 2003;169:125-9.

20. Babaian RJ, Toi A, Kamoi K, Troncoso P, Sweet J, Evans R, et al. *A comparative analysis of sextant and an extended 11-core multisite directed biopsy strategy*. J Urol 2000; 163:152-7.

TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL TUMORILOR CARDIACE

Gheorghe Manolache – dr. în șt. med., conf. cercet.,
Sergiu Barnaciuc,
Vladislav Moroza, – dr. în șt. med.,
Vitalie V. Moscalu,
Olga Cușnir,
Iurie Guzgan – dr. în șt. med.,
Nelea Ghicavii,
Anatol Ciubotaru – dr. hab în șt. med., prof. univ.,
IMSP Spitalul Clinic Republican

Rezumat

În acest studiu au fost tratați chirurgical 95 de pacienți cu tumori cardiace. Diagnoza preoperatorie a fost stabilită analizând evoluția simptomelor clinice, rezultatele investigațiilor instrumentale (ecocardiografia, CT, RMN). Morfologia tumorilor se prezintă în felul următor: mixoame – 80 de cazuri, rabdomioame – 2 cazuri, leiomioame - 2 cazuri, heman- giom – 1 caz, fibrom – 1 caz, mezoepitelioame – 2 cazuri, diferite sarcoame – 7 cazuri. Recidiv al mixomului atrial stâng s-a întâlnit la 2 pacienți (2,9%), care au fost cu succes reoperați. Mortalitatea postoperatorie constituie 7,3% (7 pacienți), fapt care demonstrează eficacitatea tratamentului chirurgical.

Cuvinte-cheie: tumori cardiace, diagnostic, tratament chirurgical

Summary. Surgical treatment of heart tumors

In this study is presented 95 patients with heart tumors were surgically treated. The preoperative diagnosis was established by analyzing the evolution of clinical symptoms, the results of instrumental investigations (echocardiography, CT, MRI). The tumor morphology is presented as follows: mixoma - 80 cases, rhabdomyomas - 2 cases, leiomyomas - 2 cases, hemangioma - 1 case, fibroma - 1 case, mezoepiteliomas - 2 cases, different sarcomas - 7 cases. Recurrence of the left atrial mixoma was found in 2 patients (2.9%) who were successfully reoperated. Postoperative mortality is 7.3% (7 patients), demonstrating the efficacy of surgical treatment.

Key words: cardiac tumors, diagnosis, surgical treatment

Резюме. Хирургическое лечение опухолей сердца

В этом исследовании представлено 95 пациентов с опухолями сердца, которые были хирургически оперированы. Дооперационный диагноз был установлен путем анализа эволюции клинических симптомов, результатов инструментальных исследований (эхокардиография, КТ, МРТ). Морфология опухоли представлена следующим образом: миксома - 80 случаев, рабдомиомы - 2 случая, лейомиомы - 2 случая, гемангиома - 1 случай, фиброма - 1 случай, мезоэпителиома - 2 случая, разные саркомы - 7 случаев. Повторение левого предсердного миксомы было обнаружено у 2 пациентов (2,9%), которые были успешно переведены в операционную систему. Послеоперационная смертность составляет 7,3% (7 пациентов), что свидетельствует об эффективности хирургического лечения.

Ключевые слова: опухоли сердца, диагностика, хирургическое лечение

Introducere. Tumorile cardiace, primare sau secundare, se pot dezvolta la nivelul oricărei structuri ale cordului: miocard, endocard sau pericard.

Incidența tumorilor cardiace este foarte mică și se explică probabil, prin particularitățile metabolismului în miocard, circuitului sanguin coronarian și sistemului de legături limfatice redus [1,3,5].

După datele lui A. Hoffmeier, circa 75–80% din tumorile cardiace sunt benigne și aproximativ de 100 ori mai rar întâlnite decât metastazele cardiace ale tumorilor extracardiace.

Progresele tehnice obținute în ultimul timp în domeniul diagnosticului neinvaziv al tumorilor cardiace, în special ecocardiografia (ECCOG) transesofagiană și rezonanța magnetică nucleară (RMN), au permis o depistare mai largă și la timp a neoplasmu-

lui cardiac cu posibilitatea unor decizii mai corecte în tactica de tratament chirurgical [2,6,7].

Tumorile benigne cel mai des întâlnite au o structură histologică foarte diversă, sunt, de obicei, unice și localizate, în special, pe peretele liber al atrului stâng, în cavitățile drepte cu extensie spre venele pulmonare și venele cave [4,5,7].

Scopul studiului. Determinarea prioritara a metodelor de diagnostic preoperator și aprecierea tacticii tratamentului chirurgical în dependență de forma clinico-morfologică a neoplasmului cardiac.

Material și metode. Au fost analizate protocoalele intervențiilor chirurgicale la 95 de pacienți cu tumori cardiace, care s-au tratat pe parcursul anilor 1983 - mai 2017, vârsta bolnavilor a variat între 15–74 ani (media 53,7 ani). La 87 (91,5%)

pacienți tumorile au fost benigne și la 8 (8,5%) maligne.

Tabelul 1

Caracteristica clinică a pacienților, n = 95

Caracteristica	Nr.
Bărbați	29 (30%)
Femei	66 (70%)
Tumori cardiace	
Benigne	87 (91,5%)
Maligne	8 (8,5%)
Vârsta medie	15-74 ani (m-53,7)

În clinica noastră ne conducem de clasificarea tumorilor cardiace bazată pe criteriile anatomo-patologice propusă de Г.Цукерман et al., 1999 [8].

I. Tumori cardiace primare:

A. Benigne: mixomul, lipomul, tumora papilară a valvelor, rhabdomiomul, fibromul, hemangiomul, teratomul, mezoteliomul nodului atrioventricular, neurofibromul, limfangiomul, tumora celulelor granulare.

B. Maligne: sarcomul (angiosarcom, rhabdomiosarcom, fibrosarcom, leiomiiosarcom, liposarcom, sarcom neurogenic, teratomul malign, mezoteliomul.

Tabelul 2

Formele morfohistologice ale neoplasmului cardiac primar și localizarea lor

Forma morfo-histologică	Numărul cazurilor		Localizarea
	n	%	
Mixom	78+2 reoperat	84,3%	AS-69; VS-1; AD-8
Rhabdomiom	2	2,1%	AS-1; AD-1
Mezoteliom	2	2,1%	AS-2
Hemangiom	1	1,0%	AS-1
Leiomiom	1+1 reoperat	2,1%	VCI+AD+VD-1
Fibrom	1	1,0%	VS
Sarcom	7	7,4%	VS-2; VS+SIV-1; AS-1; AD+AP-1; VCI+AD-2
Total	95	100%	-

Diagnosticul clinic al tumorilor cardiace, practic, nu este posibil. Acuzele sunt nespecifice și depind de localizarea neoplasmului și mai puțin de tipul histologic.

Cele mai frecvente manifestări clinice întâlnite în tumorile cardiace sunt:

- simptome generale: dispnee, febră, scăderea ponderală a greutateii, astenie;
- embolii arteriale: simptom frecvent de debit cardiac scăzut, în special în mixoame;
- tulburări de ritm sau de conducere, exprimate prin palpitații, sincope;

- tumorile localizate în atriul stâng debutează frecvent cu tabloul de stenoză mitrală, cu tuse, dispnee, uneori chiar cu simptomatologie supraacută (sincope sau moarte subită, declanșate de inclavarea tumorii în valva mitrală);

- tumorile din atriul drept se pot manifesta prin semne de insuficiență cardiacă dreaptă;

- tumorile ventriculare situate intramural, în majoritatea cazurilor sunt maligne, se pot manifesta prin fenomene de insuficiență cardiacă sau pericardită lichidiană, mergând până la tamponada cardiacă.

Examenul obiectiv poate fi în normă, alteleori la auscultația cordului pot fi semne sugestive de stenoză sau insuficiență mitrală ori clinica asemănătoare cu cea din cardiomiopatia hipertrofică obstructivă.

Diagnosticul paraclinic. Radiografia toracică este de obicei nespecifică, eventual poate apărea dilatarea unor cavități cardiace sau calcificări (fibrom, mixom).

Schimbările pe ECG sunt nespecifice pentru neoplasmul cardiac, foarte frecvent se menține ritm sinuzal. În dependență de locul fixării tumorii și gradul de afectare a miocardului, schimbările pe ECG la majoritatea pacienților se caracterizează prin dereglări de ritm (extrasistolie, fibrilație atrială), la prezența pericarditei exudativ hemoragice – diminuarea voltajului QRS, schimbări ale segmentului ST și unde T. Schimbările difuze în miocard pe ECG sunt caracteristice la creșterea intramurală a tumorii.

Ecocardiografia transtoracică este metoda de screening în toate cazurile în care se suspectă o tumoră cardiacă. Ecocardiografia 2D vizualizează tumoarea și pune, de obicei, diagnosticul. Pentru diagnosticarea tumorilor ventriculare, sensibilitatea ecocardiografiei 2D transtoracică este extrem de mare. Ecocardiografia transesofagiană se indică în toate cazurile, în special la tumorile atriale care sunt diagnosticate cu foarte mare sensibilitate. Se apreciază: mărimea tumorii, structura (omogenă sau chistică), forma; în cazul tumorilor dense există pericolul confuziei cu trombi intracavitari (mixomul conține eventual zone ecolibere). Semne ecografice de malignizare sunt: creșterea intramurală, tumorile multiple, revărsatul lichidian pericardiac.

Examenul CT sau RMN sunt absolut necesare preoperator, extinderea intramurală sau infiltrarea pericardului în cazul tumorilor maligne fiind mult mai bine evidențiată decât prin ecocardiografie. Vasele tumorale evidențiable angiografic prin coronarografia selectivă constituie un semn indirect de malignitate. O mare însemnătate în confirmarea diagnosticului tumorilor cardiace are scintigrafia miocardului.

Din totalul tumorilor primare, aproximativ 75% sunt tumori benigne, iar dintre acestea majoritatea

sunt mixoame. Mixoamele sunt cele mai frecvente tumori benigne primare cardiace (30-50%). Au o incidență maximă la femei (70%) și predomină la adulți după vârsta de 50 de ani. Circa 90% dintre mixoame sunt tumori solitare, având ca localizare preferabilă 86% atriu stâng, și anume septul interatrial în dreptul fosei ovalis (fig. 1).

Alte localizări posibile sunt în ordinea descrescătoare a frecvenței: atriu drept (fig. 2), ventriculul drept sau stâng, valva mitrală (fig. 3, 4). Rareori pot fi întâlnite mixoame multiple, având localizare în aceeași cavitate cardiacă sau în diferite cavități.

Morfopatologie. Mixoamele sunt tumori pediculate, piriforme sau în formă de limbă de clopot, regulate sau polilobate, cu aspect translucid și culoare gri-gălbuie. Pediculul de implantare este scurt sau lung, atașat, de cele mai multe ori, pe marginea anterioară a septului interatrial în dreptul fosei ovale.

Tumori cardiace primare maligne. Tumoriile maligne se dezvoltă la nivelul endocardului sau pericardului au o frecvență mult mai mică decât tumorile primare benigne (aproximativ 25% din cazuri). Tumoriile maligne endomiocardice sunt, de cele mai multe ori, sarcoame de diferite tipuri histologice (în special rhabdomyosarcom, angiosarcom, fibrosarcom).

Pot să apară la orice vârstă, dar mai frecvent între 30-50 de ani. Atriile sunt mai des afectate decât ventriculii iar cavitățile drepte mai frecvent decât cele stângi.

Simptomatologia clinică este determinată de localizarea tumorii și extensia sa. Tabloul clinic cel mai sugestiv este cel de insuficiență cardiacă predominant dreaptă, progresivă, apărut fără cauză.

Tumoriile maligne pericardice sunt mult mai rare decât cele endomiocardice, fiind, de obicei ori mezotelioame sau teratoame. Se manifestă prin pericardită hemoragică până la tablou clinic de tamponadă cardiacă.

Prognosticul este nefavorabil: chiar după excizia chirurgicală recidivează rapid.

Evaluarea diagnostică se face prin ecocardiografie, TC sau RMN, metode care permit analiza corectă a structurii tumorii a localizării, și a extensiei sale. Evoluția acestor tumori este însă gravă, în cele mai multe cazuri supraviețuirea fiind de maximum 2 ani de la debutul simptomatologiei.

Tabloul clinic. Aproximativ 1/3 din pacienți prezintă microembolii. Mixomul din atriu stâng embolizează în circulația sistemică, în special în vasele cerebrale, arterele renale, dar și în circulația mezenterică,



Fig. 1. Mixom în atriu stâng cu prolaps în ventriculul stâng

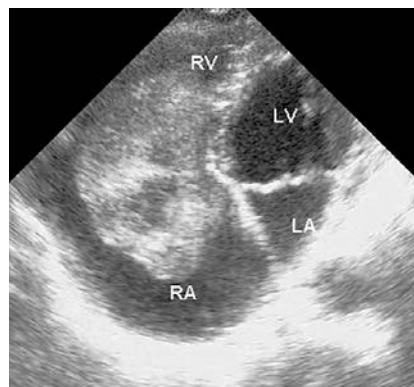


Fig. 2. Mixom gigant în atriu drept cu prolaps în ventriculul drept

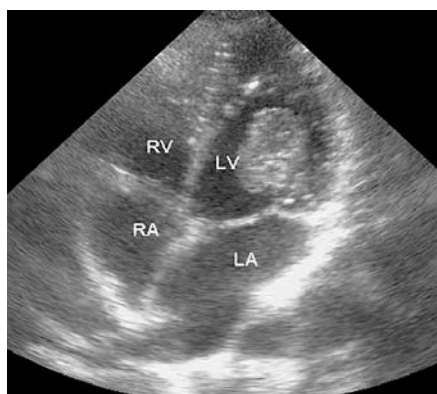


Fig. 3. Mixom în ventriculul stâng fixat de cordajele valvei mitrale

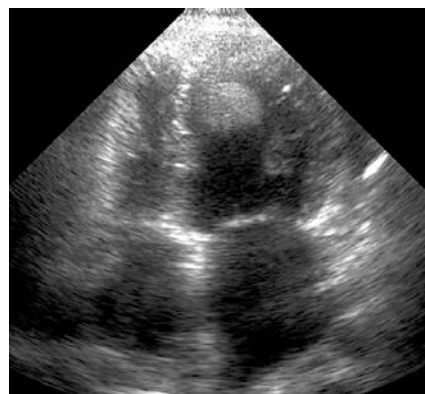
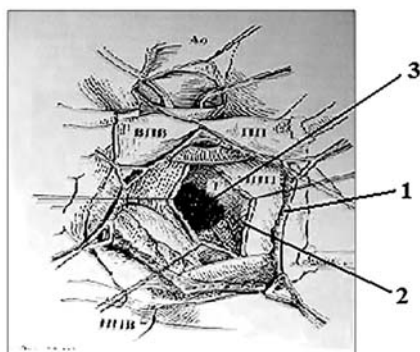
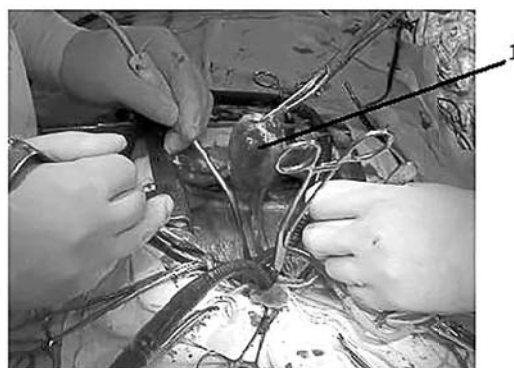


Fig. 4. Mixom în regiunea apicală a ventriculului stâng fixat de septul interventricular



Schema operației:

- 1 - Atriotomia dreaptă
- 2 - Septotomia
- 3 - Tumoare



Imagine intraoperatorie de înlăturare a mixomului din atrium stâng

- 1 - Mixom

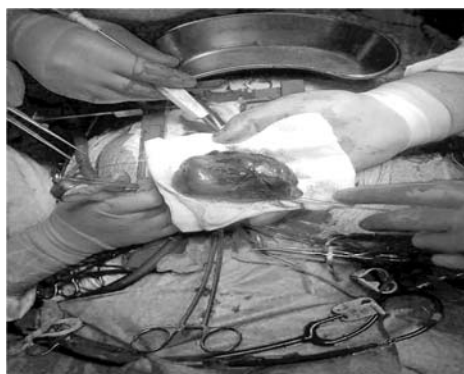


Fig. 5. Forma și dimensiunile mixomului

periferică sau în arterele coronare. Mixomul din atrium drept determină embolii în circulația pulmonară, iar evoluția poate fi spre hipertensiune pulmonară secundară și cord pulmonar.

Caracteristic pentru mixoame este mobilitatea cu posibilă prolapsare în ventricul și friabilitatea cu risc mare de embolizare. Volumul mixomului este variabil și ocupă uneori aproape în toată cavitatea atrială.

Frecvența simptomelor caracteristice în tumori cardiace primare:

- dispnee - 72%
- subfebrilitate tranzitorie - 62%
- tulburări de ritm - 50%
- anemie - 50%
- accese de edem pulmonar - 47%
- episoade sincopale - 30%
- accident cerebral vascular, embolii arteriale periferice - 18%
- artralгии, cardialгии - 10%

Tratament. Înlăturarea chirurgicală a tumorii cu circulație extracorporală este tratamentul de elecție pentru mixoame. Intervenția este relativ ușoară, existând totuși două riscuri: embolii periferice perioperatorii în timpul mobilizării sau recidiva tumorii, dacă nu se excizează complet baza de implantare a tumorii. La majoritatea bolnavilor tratamentul chirurgical este curativ și fără recidivă.

Complicațiile postoperatorii:

- dereglări de ritm – 7 (8,2%)
- insuficiența cardiacă – 5 (5,8%)
- hemoragie – 3 (3,5%)
- trombembolie mezenterială cu șoc toxico-infecțios – 1 (1,2%).

Letalitatea:

- 7 cazuri (7,3%) – 3 cu tumori benigne și 4 cu tumori maligne

Concluzii

- tumorile cardiace primare, odată identificate, trebuie înlăturate chirurgical
- vârsta pacienților și severitatea insuficienței cardiace nu poate servi ca contraindicație către operație
- tumorile cardiace maligne au un prognostic nefavorabil. În speranța prelungirii vieții pacientului tratamentul chirurgical este combinat cu tratamentul medicamentos specific.

Bibliografie

1. Amano J, Nakayama J, Yoshimura Y, et al; *Clinical classification of cardiovascular tumors and tumor-like lesions, and its incidences*. Gen Thorac Cardiovasc Surg. 61(8):435-47. Epub 2013 Mar 5.
2. Khan MS, Sanki PK, Hossain MZ, et al; *Cardiac myxoma: A surgical experience of 38 patients over 9 years*,

at SSKM hospital Kolkata, India. South Asian J Cancer. 2013 Apr;2(2):83.

3. Yadava OP; *Cardiac tumours in infancy*. Heart J. 2012 Sep-Oct;64(5):492-6. 10.1016/2012.05.004. Epub 2012 Jun 23

4. Burnside N, MacGowan SW; *Malignant primary cardiac tumours*. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2012 Dec;15(6):1004-6. 10.1093/icvts/ivs350. Epub 2012 Aug 24.

5. Hoffmeier A., Schmid C., Deiters S. et al., *Neoplastic heart disease -- the Muenster experience with 108 patients*. Thorac. Cardiovasc. Surg., 2005, Feb.; 53(1):1-8.

6. Huang Z., Sun L., Du M., Ruan Y., Wang H., *Primary cardiac valve tumors: early and late results of surgical treatment in 10 patients*. Ann Thorac Surg., 2003, Nov., 76(5):1609-13.

7. Keeling I.M., Oberwalder P., Anelli-Monti M. et al., *Cardiac myxomas: 24 years of experience in 49 patients*. Eur J Cardiothorac Surg., 2002, 22(6), 971-7.

8. Nechaenko M.A., Kuznetsova L.M., Ovchinnikov V.I., Cherepenin L.P., Sheremet'eva G.F., *Primary tumors of heart*. Kirurgia (Moskova). 1999, (8):23-7.

9. Piazza N., Chughtai T., Toledano K. et al., *Primary cardiac tumours: eighteen years of surgical experience on 21 patients*. Can J Cardiol., 2004, Dec., 20(14):1443-8.

10. Selkane C., Amahzoune B., Chavanis N., Raisky O., Robin J., Ninet J., Obadia J.F., *Changing management of cardiac myxoma based on a series of 40 cases with long-term follow-up*. Ann Thorac Surg., 2003, Dec., 76(6):1935-8.

11. Stiller B., Hetzer R., Meyer R., Dittrich S., Pees C., Alexi-Meskishvili V., Lange PE. *Primary cardiac tumors: when is surgery necessary?*, 2001 Nov; 20(5):1002-6.

12. Цукерман Г. И., Малашенков А. И., Ковсадзе В. Э., *Опухоли сердца (клиника, диагностика и результаты хирургического лечения)*. Издательство НЦССХ им. Бакулева РАМН, 1999, 269.

APRECIERE ASUPRA CALITĂȚII VIEȚII PACIENTULUI CU CIROZĂ HEPATICĂ TRATAT CHIRURGICAL

Eugeniu Darii – doctorand,

Vladimir Hotineanu – dr. hab. în șt. med., prof. univ., m.c. al AȘM,

Vladimir Cazacov – dr. hab. în șt. med., conf. univ.,

Marin Cimbriciuc – student,

Catedra Nr. 2 Chirurgie, IP USMF „Nicolae Testemițanu”

e-mail: eugeniudarii@yahoo.com, tel. 022403490

Rezumat

Introducere. Odată cu progresele medicinei care au determinat îmbunătățirea asistenței medicale și a rezultatului terapeutic, creșterea calității vieții a devenit un deziderat major, cu contribuție importantă în elaborarea deciziei terapeutice.

Scopul. Studiul aspectelor calității vieții și definirea caracteristicilor ei dinamice în raport cu gestul terapeutic aplicat.

Material și metode. A fost realizat un studiu clinic-sociologic bidirecțional, pe o perioadă de 11 ani, care a evaluat impactul chirurgical asupra calității vieții la 97 de pacienți, diagnosticați cu ciroză hepatică. Cercetarea s-a desfășurat la Catedra de chirurgie nr. 2 și la Departamentul de chirurgie hepatobiliopancreatică a Spitalului Clinic Republican în perioada 2005-2016. Pacienții încadrați în studiu au beneficiat de tratament chirurgical programat, selectiv. Calitatea vieții a fost evaluată cu ajutorul chestionarelor SF-36 și SF-LDQOL. **Rezultate.** Postoperator, bolnavii cu ciroză hepatică și hipertensiune portală asociată (89%), au remarcat o îmbunătățire semnificativă a calității vieții atât față de lotul martor ($p \leq 0,002$), cât și comparativ cu etapa preoperatorie ($p \leq 0,001$). De remarcat, la toți pacienții operați, în primul an după intervenție, calitatea vieții s-a ameliorat în cotare moderată/bună la 78,9% dintre pacienți. **Concluzii:** Testarea CV cu ajutorul chestionarului specific SF-LDQOL oferă o imagine mai clară și cuantificabilă, scopul fiind cel curativ.

Cuvinte-cheie: ciroza hepatică, calitatea vieții, chestionare SF-36 și SF-LDQOL

Summary. Assessment of the quality of patient's life with surgically treated cirrhosis

Introduction. With advances in medicine that have led to improvements in medical care and therapeutic outcome, increasing quality of life has become a major desideratum, with an important contribution to the development of the therapeutic decision.

Purpose. The study of the aspects of the quality of life and the definition of its dynamic characteristics in relation to the applied therapeutic gesture requires. **Materials and methods.** It has been realized a bidirectional clinical trial for a period of 11 years, which evaluated the surgical impact on the quality of life of 97 patients, diagnosed with hepatic cirrhosis. The research took place at Surgery nr2 department, hepatobiliopancreatic surgery department of the Republican Hospital in 2005-2016 period. The patients in the study, benefited of selective, scheduled surgical treatment. The quality of life was assessed using the SF-36 and SF-LDQOL questionnaires. **Results.** Postoperatively, patients with

liver cirrhosis and associated portal hypertension (89%) noted a significant improvement in the quality of life in both the control group ($p \leq 0,002$) and the preoperative stage ($p \leq 0,001$). Remarkable, all the operated patients, in the first year after the intervention, the quality of life improved in moderate / good quantification in 78.9% of patients.

Key words: liver cirrhosis, quality of life, SF-36 and SF-LDQOL questionnaires

Резюме. Оценка качества жизни пациента после хирургического лечения цирроза печени

Введение. Улучшение качества жизни хирургических больных является важным компонентом, позволяющим оценить результаты выполненных операций. **Цель.** Изучить качество жизни и характеризовать её послеоперационную динамику. **Материал и методы.** В ходе ретроспективного исследования у 97% больных циррозом печени было проанализировано их качество жизни при помощи опросника SF-LDQOL. **Результаты.** Анализ данных выявил улучшение качества жизни у 89% оперированных больных циррозом печени. **Выводы.** Найдена закономерность, согласно которой изучение качества жизни является хорошим тестом и прогностическим показателем эффективности хирургического лечения.

Ключевые слова: цирроз печени, качество жизни, опросник SF-36 и SF-LDQOL

Introducere

Ciroza hepatică este considerată o boală generatoare de diferite complicații evolutive, care conduce spre limitarea sau pierderea temporară a capacității de muncă, cu importante consecințe economice atât la nivelul societății, cât și a individului [2,6,15]. În Republica Moldova, comparativ cu celelalte țări ale UE, se înregistrează cea mai înaltă mortalitate prin boli hepatice cronice: 116 decese la 100.000 de locuitori de sex masculin și, respectiv, 99,4 de decese la 100000 de locuitori de sex feminin [6,14,16]. Obiectivele tratamentului acestei afecțiuni sunt reprezentate de reducerea mortalității prin stoparea evoluției bolii hepatice către stadiul de complicații și, implicit, către reducerea procesului inflamator hepatic și îmbunătățirea calității vieții, care cuprinde bunăstarea fizică, psihică și socială [2,7,12,17]. S-a demonstrat, în mod cert, impactul negativ al cirozei hepatice asupra calității vieții. Suportul social, stigmatul social, vulnerabilitatea personală a bolii cu tendința spre complicații, stilul de coping, sunt factorii implicați în adaptarea individului la boală, seriozitatea acestora fiind direct corelată cu deteriorarea calității vieții [2,9].

În această ordine de idei, din impactul nefast al cirozei hepatice asupra calității vieții, se cere a fi controlată prin tratamente eficiente, abordare interdisciplinară, integrată și coerentă, și a unei conduite corespunzătoare de supraveghere posttratament, la distanță. Gestionarea simptomelor bolii, menținerea unui grad de funcționalitate hepatică maxim posibilă și creșterea calității vieții sunt obiectivele terapeutice esențiale din domeniul medical, centrat pe bolnavul cu afecțiuni cronice hepatice. Conform lui Romanciuc I. (2013), contribuția calității vieții (CV) în elaborarea deciziei terapeutice rămâne un subiect important pentru pacienți și medici [8]. Sunt necesare studii de evaluare a calității vieții cu ajutorul chestionarelor specifice, consacrate bolii hepatice, capabile să ofere o imagine complexă a percepției pacientului asupra propriei stări de sănătate.

Material și metode

Studiul a fost bidirecțional, de explorare și abordare cantitativă a calității vieții. Materialul de studiu a fost format din pacienți diagnosticați cu ciroză hepatică (CH), tratați chirurgical și urmăriți în perioada de studiu 2005-2016 în Clinica de chirurgie nr. 2, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Protocolul de cercetare a fost aprobat de Comitetul de Etică a Cercetării din cadrul Universității de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova (aviz favorabil din procesul verbal nr. 59, din 18.06.2015, președinte CEC-prof. M. Gavriluc). Toți subiecții evaluați au primit informații detaliate privind metodologia de desfășurarea studiului. Pacienții au semnat un consimțământ informat privind înrolarea în studiu.

Diagnosticul de CH a fost susținut clinic-laborator, imagistic și morfologic, date care au permis calcularea scorurilor de evoluție a bolii: Child-Pugh, MELD și BEA.

În perioada menționată, au fost operați 118 pacienți. Dintre aceștea, au fost înrolați în eșantionul de bază a cercetării un număr de 97 de bolnavi.

Criterii de includere în studiu au fost:

- istoric de tratament chirurgical pentru CH;
- vârsta peste 16 ani;
- diagnostic confirmat de CH;
- abilități de înțelegere a conținutului chestionarului;
- acordul informat pentru înrolare în studiu a pacientului.

Criterii de excludere au fost:

- deficite cognitive și de limbaj severe, care fac imposibilă completarea chestionarului;
- hepatocarcinom dezvoltat pe ciroză;
- maladii hematologice concomitente;
- pacienții care din motive diverse au abandonat monitorizarea în timp.

Convențional, toți respondenții au fost subdivi-

zați în trei grupe, în conformitate cu metoda chirurgicală aplicată de aceeași echipă medicală:

- sublotul A, format din 57 de pacienți (58,7%), care au beneficiat de devascularizare azigo-portală + splenectomie tradițională (SPLT);

- sublotul B, format din 27 de pacienți (27,8%), operați prin metoda miniminvazivă (DVA) și splenectomie laparoscopică (SPLL);

- sublotul C, format din 13 pacienți (13,4%), cărora li s-a realizat transplant hepatic (TH).

În cazuistica studiată, alegerea tipului de intervenție chirurgicală s-a făcut în funcție de starea generală, sediul obstacului portal și topografia axului venos spleno-portal, stadiul evolutiv al cirozei hepatice, eventuale leziuni patologice asociate. Astfel, adaptate fiecărui caz în parte, intervențiile chirurgicale aplicate au fost cu intenția de radicalitate. Majoritatea (83%), au fost practicate în următoarele condiții tehnice: splenomegalia stadiul III-IV (83,4%), sindrom hemoragic sever (78%), perisplenism important (49%), prezența nodulilor limfatici în hilul lienal (31%), coada pancreasului situată intrahilar (41%), variantă fasciculată a pediculului vascular splenic (7%).

Starea generală de sănătate a pacienților cirofici operați și calitatea vieții acestora au fost analizate prin evaluări succesive: preoperator, postoperatoriu la 1, 3, 5 ani și la necesitate.

Pentru atingerea scopului și realizarea obiectivelor propuse, calitatea vieții pacienților a fost evaluată paralel cu datele clinico-biologice și imagistice ale pacientului cirotic preoperatoriu și la un interval de 1-3-5 ani postchirurgical, pentru a putea constata implicațiile terapiei chirurgicale asupra calității vieții.

Evaluarea impactului chirurgical asupra calității vieții s-a realizat, utilizând chestionarul generic SF-36, validat pentru a determina valoarea componentei mentale de sinteză (MCS) și componenta fizică de sinteză (PCS) și chestionarul specific SF-LDQOL (9 domenii, 36 de itemuri). Ultimul, a fost elaborat de Dr. Fasiha Kanwal (2008) și cu consimțământul scris al autoarei, chestionarul a fost tradus în limba română [3].

Chestionarul SF-36 conține 36 de întrebări, care se referă la următoarele aspecte ale calității vieții: statutul funcțional-funcția fizică (întrebările 3a-j), limitarea sănătății (întrebările 4a-d), durere somatică (întrebările 7-8), sănătatea generală (întrebările 1, 11a-d) și valoarea componentei mentale de sinteză (MCS), constituită din scalele: vitalitate (întrebările 9a, 9e, 9g, 9i), funcția socială (întrebările 6, 10), rolul emoțional (întrebările 5a-c), sănătatea mintală (întrebările 9b, 9c, 9d, 9f, 9h). Scorul total este redat pe o scală de la 0% la 100%, care este proporțional cu starea de sănătate raportată de persoană.

Cercetarea a fost completată prin aplicarea chestionarului specific SF-LDQOL, special elaborat pentru evaluarea calității vieții pacienților cu suferință hepatică. Acesta conține 36 de întrebări, care evaluează: simptomele legate de boală (întrebările 1a-f), consecințele bolii hepatice (întrebările 2a-c), concentrarea/memoria (întrebările 3, 4a, 4b, 5), problemele cauzate de boală – somnul (întrebările 11a-e), izolarea (întrebările 12a-e), speranța (întrebările 13a-c), stigma bolii hepatice (întrebările 14a-d), funcția/problemele sexuale (întrebările 7, 9a-b, 10). Pentru toate scalele studiate, scorurile (punctajul) a fost de la 0% la 100%.

Prelucrarea statistică a fost efectuată cu softul de analiză statistică GraphPad Prism 4 (*GraphPad Software*, California, SUA). Rezultatele sunt prezentate drept valori absolute și relative (datele binare), și drept medie și interval de confidență de 95% (date de tip continuu).

Rezultate

Caracteristicile clinice ale pacienților incluși în studiu, în funcție de intervenția chirurgicală efectuată sunt redată în *tab. 1*.

În toate loturile de pacienți, au fost indentificate prezența simptomelor suferinței hepatice. Datele colectate confirmă existența problemelor de caracter social: diminuarea activităților sociale, limitarea capacității de muncă, imposibilitatea satisfacerii unor nevoi de ordin fizic și psihologic. Analiza lotului general a relevat că 72% dintre cei intervievați nu aveau un loc de muncă. Grad de invaliditate II-III au avut 82%; la 10% din bolnavi, diagnosticul a fost documentat mai puțin de 3 ani în urmă, la 45% – acum 3-5 ani și la 18% – cu peste 5 ani în urmă. Majoritatea pacienților au acuzat prezența sindromul astenic (96%) și celui hipersplenic (73%).

În 83,4% din cazuri, pacienții s-au aflat sub tratament hepatotrop sindromal, în 14,4% din cazuri au urmat o medicație antivirală, iar în 2,1% – hormonoterapie.

Prin prelucrarea datelor chestionarului SF-36, s-a evidențiat că preoperator, majoritatea pacienților din lotul studiat prezentau o depreciere severă a calității vieții, de diferite grade. Au fost remarcate diferențe semnificative între statusul global de sănătate al lotului cercetat vs. lotul de control (persoane practic sănătoase) (*tab. 2*).

Se observă că cele mai afectate aspecte, comparativ cu scorul de referință, au fost statusul psihologic și cel funcțional, viața socială și de familie, precum și activitatea profesională.

Analiza influenței scorului Child-Pugh asupra domeniilor calității vieții înainte de intervenția chirurgicală a evidențiat că statusul global de sănătate este semnificativ mai scăzut la pacienții cu scor Child C,

Tabelul 1

Caracteristicile clinice ale pacienţilor incluşi în studiu, în funcţie de intervenţia chirurgicală efectuată

Parametrii	Toţi subiecţii (n=97)	DVA+SPLT (n=57)	DVA+SPLL (n=27)	TH (n=17)
<i>Etiologia cirozei</i>				
▪ ciroză hepatică HBV	54 (55,7%)	33 (57,9%)	20 (74,1%)	1 (7,6%)
▪ ciroză hepatică HCV	28 (28,9 %)	10 (17,5%)	7 (25,9%)	11 (84,6%)
▪ ciroză hepatică HBV + HCV	16 (16,5 %)	14 (24,6%)	-	1 (7,6%)
<i>Semne clinice</i>				
▪ ascită	15 (15,5%)	2 (3,5%)	3 (11,1%)	10 (76,9%)
▪ icter	11 (11,3%)	2 (3,5%)	-	9 (69,2%)
▪ hemoragie variceală în anamneză	19 (19,6%)	7 (12,3%)	5 (18,5%)	7 (53,8%)
▪ hipersplenism sever	71 (73,2%)	49 (85,9%)	11 (40,7%)	11 (8,4%)
<i>Alterarea funcţiei hepatice</i>				
▪ scor Child C	15 (15,5%)	1 (1,7%)	1 (3,7%)	13 (100%)
▪ BEA scor A/B	15 (72,2%)	3 (3,2%)	3 (11,1%)	11 (9%)
▪ Tratament antiviral anterior	17 (17,5%)	7 (22,3%)	5 (18,5%)	5 (39,4%)

Tabelul 2

Compararea calităţii vieţii, conform SF-36, la pacienţii cu ciroză hepatică (iniţial, preoperator) vs. persoanele sănătoase

Parametrii calităţii vieţii	Pacienţi cirofici (n=45)	Subiecţi sănătoşi (n=20)	P
Funcţie fizică (PF)	61 [37-69]	93 [70-80]	<0,001
Rol fizic (RP)	33 [27-78]	81 [75-81]	<0,001
Durere somatică (BP)	54 [32-61]	74 [60-75]	<0,05
Sănătate generală (GH)	49 [21-58]	65 [54-66]	<0,05
Vitalitate (VT)	51 [26-46]	61 [53-68]	<0,001
Funcţie socială (SF)	62 [23-52]	78 [62-78]	<0,05
Rol emoţional (RE)	43 [31-68]	75 [62-69]	<0,001
Sănătate mentală (SM)	65 [33-59]	67 [52-62]	<0,05
Starea sumară de sănătate fizică (SSF)	38	52	<0,05
Starea sumară de sănătate psihică (SSP)	43	46	<0,001

Notă: Test statistic aplicat testul Fisher. Datele sunt prezentate drept mediană [extreme].

comparativ cu cei din clasele Child A și B, care, în majoritatea cazurilor, au fost decompensați hepatic și supuși transplantului hepatic.

Studiul curent relevă o ameliorare a calității vieții pacienților operați, tradusă prin îmbunătățirea funcției fizice și psihologice, comparativ cu nivelul preoperator (*tab. 3*).

Din dinamica rezultatelor obținute se observă că postoperator, bolnavii cu ciroză hepatică și hipertensiune portală asociată, au remarcat o îmbunătățire a calității vieții, în raport, atât cu cea a lotului martor ($p \leq 0,002$), cât și cu cea preoperatorie ($p \leq 0,001$). De reținut este faptul că, la toți pacienții lotului operat, în primul an postoperatoriu, au survenit îmbunătățiri ale calității vieții, creșterile fiind de tip moderat/bună la peste 78,9% dintre pacienți. În seria noastră, gradul de satisfacție postoperatoriu a fost bună, de 85,3%, iar scorul SF-LDQOL s-a ameliorat semnificativ versus pretratament.

Efectul net superior benefic al intervenției chi-

urgicale miniminvazive asupra calității vieții este documentat prin creșterea semnificativă a nivelului statusului emoțional și global și prin diminuarea amplitudinii simptomelor. Datele analizei scorului SF-LDQOL la un an postoperator, înregistrate pe itemurile factorilor fizici și emoționali în cadrul a două categorii de pacienți (SPLT versus SPLL), atestă diferențe net superioare pentru lotul SPLT. Această tendință dispare la 3 și 5 ani de monitorizare, atunci când în ambele grupuri nu se mai atestă vre-o diferență semnificativă pe scala vitalității și a funcționării sociale, ceea ce se explică prin faptul că starea somatică a pacienților operați pentru ciroză hepatică se înrăutățește în timp, prin decompensări parenchimotoase și vasculare.

Urmărind evoluția severității bolii hepatice, măsurată în cazuistica studiată cu scorul Child-Pugh, a fost observat că alegerea tipului de intervenție chirurgicală, după indicații bine definite, reprezintă o modalitate de tratament eficientă a hipertensiunii portale cirogene. În majoritatea acestor cazuri (67% dintre

Tabelul 3

Scorul SF-LDQOL: evoluția calității vieții postoperator la 1-3-5 ani

Domenii	După operație			Preoperator
	Până la 1 an	Până la 3 an	Până la 5 an	
1. Simptome legate de boala hepatică	71,73 ± 6,87 *	69,16 ± 9,37 *	70,0 ± 12,07 *	66,6± 8,04
2. Consecințele bolii hepatice	67,15 ± 6,85 *	65,14 ± 9,33 *	66,4 ± 13,69 *	63,2± 11,32
3. Concentrarea și Memoria	66,1 ± 9,30 *	60,12 ± 9,30 *	65,3 ± 12,26 *	77,7± 9,17
4. Probleme cauzate de boală	51,13 ± 6,91 *	37,7 ± 9,41 *	61,2 ± 11,29 **	51,3± 7,09
5. Somn	54,5 ± 6,90 *	53,0 ± 9,41 *	57,0 ± 11,58 **; $t_{11C,10} = 1,99$	54,9± 9,08
6. Izolare	66,67 ± 6,52 *	71,5 ± 8,89 *	64,4 ± 11,58 *	71,2± 14,03
7. Speranța	63,3 ± 6,40 *	58,3 ± 8,72 *	54,7 ± 13,71 *	63,2± 10,11
8. Stigmă bolii hepatice	74,42 ± 6,01 *	63,7 ± 8,19 *	77,3 ± 11,03 *	75,7± 13,17
9. Funcția/problemele sexuale	62,7 ± 6,64	71,2 ± 9,05	68,8 ± 9,98	65,1± 13,07

pacienți), a fost remarcat că evoluția postoperatorie complicată a bolii hepatice a avut un impact negativ major asupra calității vieții. Este de subliniat că analiza simptomelor specifice bolii hepatice, auto-raportate în eșantionul analizat, a înregistrat un nivel mai scăzut al fenomenului studiat, înregistrat la pacienții cirofici decompensați, clasa Child C, care au beneficiat de transplant hepatic. Despre aceasta ne comunică cei mai înalți parametri ai scalelor: socială, psihologică și funcțional emoțională. Prin urmare, calitatea vieții pacienților din cazuistica selectată și operată, în cazurile în care au suportat transplant hepatic, a fost net superioară comparativ cu celelalte tipuri de intervenții. Analiza rezultatelor relevă că această creștere calitativă a condițiilor de viață se datorează și unor complexe de măsuri terapeutice și de intervenție a unor elemente organizatorice, sociale, familiale și comunitare. Rezultatele studiului arată că, dacă preoperator, 79% dintre pacienții operați resimțeau o afectare a calității vieții din cauza reducerii activităților casnice pe care le puteau face, la 12 luni postoperator, doar 36% dintre pacienți mai prezentau această problemă.

Pe lotul studiat, au fost înregistrate 17 (17,5%) cazuri, care au dezvoltat diverse complicații postoperatorii precoce și tardive: tromboza axului venos splenoportal – 5 (5,15%) cazuri și care au beneficiat de tratament conservator antitrombotic; abces subdiafragmal pe stânga – 3 cazuri, rezolvate prin drenaj extern, instalat ecoghidat; supurații parietale – 4 cazuri și ascită – 5 cazuri.

Prin prisma scorului SF-LDQOL, a fost constatat

că la cei care au prezentat complicații, statutul psiho-emoțional și cel fizic era semnificativ mai redus ($p=0,030$ și $p=0,001$, respectiv). La un an postoperatoriu, 7 pacienți au avut evențurții postoperatorii care, însă, nu s-au asociat cu diminuarea semnificativă a calității vieții. O deteriorare importantă a calității vieții a fost prezentă la 3 pacienți cu tromboză de venă portă și ascită secundară – o complicație specifică postsplenectomie.

Discuția cu pacienții veniți la control, examenul clinic, ecografic și endoscopic, efectuat la 3 ani postoperator și analiza rezultatelor la distanță după chirurgia cirozei hepatice, au atestat recediva varicelor esofagiene (6 cazuri), ascitei (7 cazuri), tromboza venei portă (4 cazuri). Analiza răspunsurilor la chestionare, în aceste cazuri, a constatat că nivelul satisfacției generale de viață a acestor pacienți a fost afectat semnificativ (25,6%). Scoring-ul obținut posttratament pentru scala statusului global de sănătate/calitate a vieții a înregistrat diferențe semnificate între teste pre și post terapeutic și relevă o ameliorare de la 25,6% la 51,3%, respectiv, pe seama factorilor fizici (36%) și a celor emoționale (16%). Astfel, putem concluziona că programele de screening și asistență terapeutică postchirurgie, puse în aplicare, în prezența complicațiilor sus enumerate, au crescut considerabil calitatea vieții pacienților din lotul studiat, operați pentru ciroză hepatică.

Discuții

Ciroza hepatică constituie o problemă de sănătate publică, reprezentând o cauză importantă de morbiditate și mortalitate, indusă de apariția complicațiilor

evolutive [14,16]. În ultimii ani s-a acordat o atenție deosebită calității vieții acestor categorii de bolnavi [6,9,14]. Rezultatele obținute în urma efectuării acestui studiu, comparate cu datele din literatură [5,9,10,11], demonstrează faptul că indicii calității vieții pacienților cu ciroză hepatică înregistrează deprecieri semnificative, cu alterarea funcțiilor fizice și celor psiho-emoționale. În acest sens, nivelul calității vieții trebuie evidențiat și contolat prin tratamente eficiente [6,7]. Tratamentul cirozei hepatice este complex, multimodal și include o asociere a metodelor medicamentoase, endoscopice și chirurgicale, precum și o abordare multidisciplinară [7]. Dintre toate chestionarele specifice, testate cu referire la evaluarea calității vieții pacienților cu boli hepatice cronice, chestionarul SF-LDQOL, forma scurtă, a prezentat cele mai bune performanțe [6,9].

În clinică, odată cu aplicarea scorului generic SF-36, apreciat de utilizatori pentru simplitate dar și criticat pentru lipsa unor parametri sugestivi, am tradus, validat și implementat în practică chestionarul SF-LDQOL, ca un instrument de măsură a calității vieții pacienților cu afecțiuni cronice hepatice. În opinia noastră, însă, pentru o mai bună evaluare a calității vieții pacientului cirotic chirurgical asistat, este important de a adăuga următorul set de întrebări despre impactul tratamentului multimodal asupra calității vieții și statutului global de sănătate: „*vă rugăm să acordați calificative, cum intervenția chirurgicală a influențat starea sănătății dumneavoastră?*”, „*în ce măsură terapia antivirală, dacă a fost aplicată, a influențat calitatea vieții dumneavoastră?*”.

Rezultatele obținute postoperatoriu, la distanță, confirmă efectul benefic al intervențiilor chirurgicale asupra calității vieții pentru cazurile selecționate de pacienții cu ciroză hepatică. S-au remarcat îmbunătățiri la cca 78-82% dintre pacienții operați, influențate, în mod net, spre favorabil, după cum urmează, de: transplantul hepatic, devascularizarea azygo-portală și splenectomia prin abord laparoscopic, devascularizarea azygo-portală și splenectomia prin abord tradițional, fapte care ne confirmă efectul benefic al chirurgiei hipertensiunii portale prin ciroză hepatică în cazurile selecționate.

Concluzii

1. Pacientul cirotic are o evoluție particulară postoperator, trenantă și adesea complicată.
2. Testarea CV cu ajutorul chestionarului specific SF-LDQOL oferă o imagine mai clară și cuantificabilă, scopul fiind cel curative.
3. Analiza evoluției postoperatorii a pacienților cirolici operați, în relație cu CV arată importanța ei predictive;
4. Rezultatele studiului de față deschid per-

spectiva unor cercetări ample și constituie un punct de plecare pentru elaborarea unui program de măsuri curative care pot ameliora calitatea vieții.

Bibliografie

1. Cotârlea L. Posibilitățile de optimizare a calității vieții la bolnavi renali, dializați cronic. *Rezumat teză de doctorat*. Sibiu, 2009, 22 p.
2. Darii E., Hotineanu V., Cazacov V. Validarea și adoptarea în limba română a chestionarului SF-LDQOL, formă scurtă, modificat prin întrebări complimentare. *Arta Medica*, 2016; 1 (58): 30-35.
3. Diaconu C. Anchetă asupra autoevaluării calității vieții pacienților cu insuficiență renală cronică în stadiul de dializă. *AMT*, 2010; 2 (4): 99-103.
4. Foster G. Quality of life considerations for patients with chronic hepatitis C. *Journal of viral hepatitis*, 2009; 16: 605-611.
5. Heidarzadeh A., Yousefi-Mashhour M., Mansour-Ghanaei F. *et al.* Quality of life in chronic hepatitis B and C patients. *Journal of hepatitis*, 2007; 7: 67-72.
6. Hotineanu V., Cazacov V., Darii E. Norme metodologice privind analiza și evaluarea calității vieții pacienților hepatici chirurgical asistați. *Îndrumări metodice*. Chișinău, 2015, 41 p.
7. Hotineanu V., Cazacov V., Hotineanu A., Darii E. Opțiuni chirurgicale clasice și laparoscopice în tratamentul splenopatiei portale. *Sănătate publică, economie și management în medicină*, 2013; 5(50):122-126.
8. Hsu P. Health Utilities and Psychometric Quality of Life in Patients With Early-and Late-Stage Hepatitis C Virus Infection *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2011; 16: 1440-1446.
9. Kanwal F., Spiegel B., Hays D., Gralnek I. Prospective validation of the short form liver disease quality of life instrument. *Aliment Pharmacol Ther.*, 2008; 28 (9):1088-101.
10. Lupu I. Calitatea vieții în sănătate. Definiții și instrumente de evaluare. *Calitatea Vieții*, 2006; XVII (1-2): 73-91.
11. O.M.S. Les buts de la Santé pour tous. La politique de santé de l'Europe. Version actualisée. Copenhague, 1991.
12. Popa M., Vasilescu C. Splenectomie minimal invazivă la pacientul cirotic. *Chirurgie*, 105 (1): 15-20.
13. Rodger A., Jolley D., Thompson C. *et al.* The impact of diagnosis of hepatitis C virus on quality of life. *Hepatology*, 1999; 30: 1299-1301.
14. Romanciuc I. Calitatea vieții pacienților cu hepatită cronică virală B. *Sănătate publică, economie și management în medicină*, 2013; 5: 156-160.
15. Soblonlidsuk A., Silkapit C., Konqsakon R. *et al.* Factors influencing health related quality of life in chronic liver disease. *World J. Gastroenterol.*, 2006; 12 (48):7786-91.
16. Solomon L. Impactul cirozei hepatice asupra calității populației Republicii Moldova. *Autoref. tezei de dr. în medicină*. Chișinău, 2014. 24 p.

17. Sumskiene J. Disease specific health-related quality of life and its determinants in liver cirrhosis patients in Lithuania. *World. J. Gastroenterol.*, 2006; 12 (48): 7792-7797.

18. Younossi Z., Kallman J., Kincaid J. The effects of HCV infection and management on health-related quality of life. *Hepatology*, 2007; 45 (3): 806-816.

CARENȚA ENERGETICĂ LA PACIENȚII CU SINDROM DE DISFUNCȚIE MULTIPLĂ DE ORGANE CAUZATĂ DE DEREGLĂRILE ÎN CASCADA METABOLISMULUI OXIGENULUI

Doriana Cojocaru – dr. în șt. med., conf. univ.,
Victor Cojocaru – dr. hab. în șt. med., prof. univ.,
Olga Cușnir - dr. în șt. med.,
Elena Rîmbu,

Departamentul anesteziologie și terapie intensivă a Spitalului Clinic Republican
069091989, cojocaru.doriana@yahoo.com

Rezumat

Problemei întreținerii tuturor proceselor vitale ale organismului cu substrat energetic sunt dedicate numeroase lucrări științifice, protocoale de tratament, inclusiv și la pacienții critici. Majoritatea protocoalelor, la asemenea pacienți, au fost elaborate în baza practicii de terapie separată a fiecărei disfuncții, insuficiență de organ sau sistem, fără aprecierea justă a perturbărilor la nivelul altor organe și sisteme. Sindromul de disfuncție multiplă de organe (MODS) prezintă o patologie polimorfă cu afectarea mai multor organe și sisteme și este caracterizată prin cerințe crescute în substrat energetic. Totodată, la acești pacienți se atestă o carență energetică profundă care nu poate satisface necesitățile crescute ale pacientului cu MODS, chiar și cele a metabolismului bazal. Studiul prezent a stabilit, că dereglările metabolismului energetic la toți pacienții cu MODS, evoluează în două etape: I etapă (faza I a MODS-ului) se caracterizează prin creșterea consumului de oxigen și a cantităților de ATP produse, cu prezența la pacienți a semnelor clinice și paraclinice specifice stării hipermetabolice; a II etapă (fazele II și III a sindromului), se caracterizează printr-o carență energetică profundă, determinată de reducerea producerii cantității de ATP, fenomen cauzat de hipoxia globală, cu prezența la bolnavi a însușirilor caracteristice unei stări hipometabolice.

Cuvinte-cheie: adenosintrifosfat (ATP), MODS (Sindromul de disfuncție multiplă de organe), insuficiența energetică (hipoergoza), sepsis

Summary. Energy failure at patients with Multiple Organ Dysfunction Syndrome (MODS) caused by disorders in cascade of oxygen metabolism

The issue of maintaining all the vital processes of the energy substratum in the body is devoted to numerous scientific papers, treatment protocols, including for critical patients. Most protocols in such patients have been developed based on the practice of separate therapy of each dysfunction, organ or system failure, without the correct assessment of disturbances in other organs and systems. Multiple Organ Dysfunction Syndrome (MODS) presents a polymorphic pathology with multiple organs and systems failure, characterized by increased demands on the energy substrate. At the same time, these patients have a profound energy deficiency that can not meet the increased needs of the patient with MODS, even of a basal metabolism. The current study has established that energy metabolic disruptions in all patients with MODS evolve in two stages: Stage I (Phase I of MODS) is characterized by increased oxygen consumption and the amount of ATP produced, with the presence in patients of Clinical and paraclinic signs of hypermetabolic condition; the II stage (Phases II and III of the syndrome) is characterized by a profound energetic deficiency caused by the reduction in ATP production, a phenomenon caused by global hypoxia, with the presence of clinical and paraclinical symptoms characteristic of a hypometabolic state.

Key words: adenosine triphosphate (ATP), MODS (Multiple Organ Dysfunction Syndrome), energy failure, sepsis

Резюме: Энергетическая недостаточность у больных с синдромом полиорганной недостаточности (MODS) вызванной нарушениями в каскаде метаболизма кислорода

Проблемы поддержания всех жизненных процессов организма энергетическим субстратом подняты во многих научных работах, протоколах ведения больных, включая и пациентов, находящихся в критическом состоянии. Большинство протоколов для таких пациентов было разработано основываясь на практике раздельной

terapii каждой имеющейся дисфункции, недостаточности отдельного органа или системы, без корректного учета изменений в других органах и системах. Синдром множественной дисфункции органов (MODS) является полиморфной патологией, с вовлечением в патологический процесс нескольких органов и систем, характеризующейся повышенной потребностью в энергетическом субстрате. В то же время, у этих пациентов происходит глубокие изменения энергетических процессов, которые ведут к нарушению основного обмена и не могут удовлетворить возросшую потребность в энергии пациентов с MODS. Представленной работой установлено, что нарушения энергетического обмена у всех пациентов с MODS протекает в 2 этапа: 1 этап (I фаза MODS) характеризуется возрастающей потребностью в кислороде и продуктах АТФ, с проявлением у больных клинических и параклинических признаков гиперметаболизма; 2 этап (II и III фаза синдрома) характеризуется глубокими энергетическими нарушениями, обусловленными снижением количества АТФ из-за глобальной гипоксии, с наличием у пациентов клинических и параклинических признаков гипометаболизма.

Ключевые слова: аденозинтрифосфат (АТФ), синдром полиорганной недостаточности (MODS), гипозергизм, сепсис

Actualitatea. Multitudinea cercetărilor clinice din ultimii ani, în domeniul medicinei situațiilor critice la bolnavi cu disfuncții multiple de organe și sisteme, au contribuit la elaborarea de concepții noi în dezvoltarea MODS-ului [3,7,17].

Orice tip de activitate, atât în lumea organică cât și în cea anorganică, este asociată unui consum de energie. Problemelor consacrate asigurării organismului cu substrat energetic și mecanismelor de transformare a energiei din alimente în energie pentru întreținerea tuturor proceselor vitale sunt dedicate numeroase lucrări științifice [5,8,9,15]. Majoritatea protocoalelor de tratament și nursing la asemenea pacienți au fost elaborate în baza practicii de terapie separată a fiecărei disfuncții, insuficiență de organ sau sistem, fără aprecierea justă a perturbărilor la nivelul altor organe și sisteme. În condiții extreme (stres, suprasolicități, patologie critică) necesitățile organismului în energie cresc, iar la pacientul critic cantitatea de energie necesară crește în progresie geometrică [11,13,20]. Dacă în condiții fiziologice (efort fizic) este posibilă o majorare a aportului de substrat energetic, pacientul critic se află într-un cerc vicios: necesitățile energetice fiind dublate, aportul de substrat energetic este diminuat, mecanismele de transformare, stocare și utilizare a substratului energetic rămân deteriorate, manifestând o carență energetică totală asociată de scăderea tuturor activităților vitale [10,12,14,21]. Astfel, rolul esențial în tanatogeneză îi revine disfuncției multiple de organe și sisteme, fapt care ne obligă și ne justifică în tatonarea unor noi metode și tehnici de diagnostic, tratament și profilaxie a acestui grav sindrom, ceea ce ar contribui la salvarea multor vieți omenești [2,4,6,17].

Scopul lucrării. Estimarea cantitativă a carenței energetice, cauzată de dereglările în cascada metabolismului O_2 , la bolnavii cu MODS.

Material și metode. Studiul a fost efectuat în 5 secții de terapie intensivă ale Clinicii de anestezie și terapie intensivă a Spitalului Clinic Republican în pe-

rioadă anilor 2014-2016. În studiu au fost incluși 433 pacienți care au întrunit criteriile de MODS, repartizați în două loturi: Lotul I - 87 pacienți cu MODS de origine non-septică și Lotul II - 346 pacienți cu MODS de origine septică. Pentru includerea în studiu a bolnavilor cu MODS am utilizat criteriile determinate de A. Baue, E. Faist, D. Fry, 2000. Pentru repartizarea bolnavilor după gradul de severitate am utilizat clasificarea MODS în 3 grupe (И.Е. Голуб, Л.В. Сорокина, Е.С. Нетесин, 2011): ușoare (faza I), moderate (faza II) și severe (faza III), fiecare cu caracteristicile fiziopatologice și clinice care necesită o anumită gamă de măsuri curative. Vârsta pacienților a fost variată, cu prevalența celor de 40-60 ani. Diferențe relevante după acest indice în loturile de studiu nu au fost.

Monitoring-ul bolnavilor a inclus: tensiunea arterială sistolică (TAs), tensiunea arterială diastolică (TAd), tensiunea arterială medie (TAm), pulsul (Ps), presiunea venoasă centrală (PVC), debitul cardiac (DC), frecvența contracțiilor cardiace (FCC); saturația cu O_2 a sângelui arterial ($СаO_2$), saturația cu O_2 a sângelui venos ($СvO_2$), saturația cu O_2 a sângelui venos central ($ScvO_2$), conținutul oxigenului în sângele arterial (CaO_2), conținutul oxigenului în sângele venos (CvO_2), transportul oxigenului către țesuturi (DO_2), consumul oxigenului de către țesuturi (VO_2), fracția de extracție a oxigenului (ERO_2), diferența presiunii veno-arteriale a bioxidului de carbon (PCO₂ gap); analizele biologice ale sângelui și urinei; echilibrul acido-bazic și gazos; ionograma; coagulograma; diureza orară.

Metodologia determinării cantității de ATP produse în organismul uman pe cale aerobă. Din ecuația $C_6H_{12}O_6 + 6O_2 = 6CO_2 + 6H_2O + 36ATP + HEAT$ (417 Kcal) reiese că la un mol de O_2 participă la formarea a 6 moli de ATP. Conform legii lui Avogadro, un litru de O_2 corespunde la 0.04464 moli O_2 (1 mol O_2 : 22,44) iar 1 ml va corespunde la 0.00004464 moli O_2 . Deci 1 ml de O_2 va participa la sinteza de 0,00026784

mol ATP (0,00004464 x 6) sau de 0,13658 gr de ATP (0,00026784 x 507,18 gr). Din ecuația de mai sus reiese că de la 1 mol de O₂ se va produce adăugător 69,5 kkal (417 kkal : 6), deci 1 ml de O₂ va participa la producerea 0.0031 kkal (0,00004464 x 69,5 kkal).

Rezultate și discuții. *Caracteristica hipoxiei arterial-hipoxemice la bolnavii cu MODS.* Dereglările patologice în veriga respiratorie a cascadei oxigenului se evidențiază prin hipoxie arterial-hipoxemică, fenomen manifestat prin scăderea valorilor SO₂ și PO₂ în sângele arterial. Valorile SaO₂ la bolnavii cu MODS de origine non-septică au fost diminuate la 79 (90,8%) pacienți: la 34 (39,08%) a avut valorile între 90% și 96%, la 40 (45,98%) între 80 și 90% și la 5 (5,74%) valori critice sub 80%. Diminuarea valorilor SaO₂ a corelat cu gradul de severitate a MODS-ului: dacă la bolnavii în faza I a MODS-ului valori sub 90% a SaO₂ s-a determinat la 40,48% pacienți, în faza III aceste valori s-au determinat la 93,34% bolnavi.

Corelația procentuală dintre oxihemoglobină și cantitatea totală a hemoglobinei, prezintă saturația hemoglobinei cu oxigen, care foarte mult depinde de tensiunea oxigenului. Valorile PaO₂ prezintă o semnificație deosebită la bolnavii critici, deoarece, raportul PaO₂/FiO₂ este unul din criteriile de bază în stabilirea gradului de severitate a leziunii pulmonare acute.

La bolnavii cu MODS de origine non-septică, au fost determinate scăderi ale coraportului PaO₂/FiO₂ la 81(93,1%): în faza I la 36 (85,71%), în fazele II și III la toți pacienți. Indicele oxigenării diminuat cu valori corespunzătoare fazei I a ARDS sau determinat la 36 (41,38%), fazei II la 34 (39,08%) și fazei III a ARDS la 11 (12,64%) pacienți.

La pacienții în faza I a MODS-ului la 6 (14,29%) indicele oxigenării a avut valori normale, la 24 (57,14%) valorile au fost între 200 și 300 și la 12 (28,57%) între 100 și 200. În faza II a MODS-ului la 10 (33,33%) valorile PaO₂/FiO₂ au fost între 200 și 300, la 14 (46,67%) între 100 și 200 și la 6 (20,0%) indicele oxigenării a fost sub 100. În faza III a MODS-ului indicele oxigenării a avut valori între 200 și 300 la 2 (13,33%), între 100 și 200 la 8 (53,33%) și sub 100 la 5 (33,34%) pacienți.

La toți bolnavii cu MODS de origine septică valorile SaO₂ au fost diminuate. În faza I a MODS-ului valori ale SaO₂ sub 90% s-au determinat la 59 (57,84%), în faza II la 104(62,65%) și în faza III la 74 (94,87%).

Indicele oxigenării a fost sub valori normale la toți bolnavii cu MODS de origine septică, confirmând semne certe de leziune pulmonară acută, astfel deja în faza I a MODS-ului valorile indicelui oxigenării mai mici de 200 s-a constatat la 62(60,78%), în faza II la 141(77,11%) și în faza III la 100% pacienți, constatănd la acești pacienți prezența ARDS.

Valorile presiunii parțiale a oxigenului, reflectat prin coraportul PaO₂/FiO₂, în sângele arterial la bolnavii cu MODS de origine septică au fost corespunzătoare fazelor sindromului. Stare de normoxemie s-a înregistrat doar în faza I a MODS-ului și numai la 8 (19,04%) pacienți. În fazele avansate ale MODS-ului hipoxemia a fost prezentă la toți pacienții, cu un grad mai avansat la bolnavii în faza III, chiar și pe fundalul administrării oxigenului la un FiO₂ de 60-100%.

Hipoxia ventilatorie cauzată de deficit de pompă respiratorie care presupune diminuarea ventilației alveolare în absolut toate unitățile de schimb gazos pulmonar cu dezvoltarea hipoventilației alveolare generalizate s-a determinat doar la 14 (17,28%) pacienți cu MODS de origine nonseptică majoritatea din ei fiind în faza I a MODS-ului, deoarece multe condiții etiopatogenice ale hipoxiei ventilatorii în unitatea de terapie intensivă au fost contacurate, datorită inițierii oportune a terapiei respiratorii. Nu s-a reușit de a înlătura așa cauze ca obstrucția difuză a căilor aeriene intrapulmonare (crize de astm bronșic, agravarea BPOC), pleurezii masive bilaterale, pneumotorax masiv, sindromul de compartiment abdominal și consecințele intervențiilor chirurgicale pe cutia toracică. La bolnavii cu MODS septichipoxia ventilatorie s-a înregistrat la 18 (5,2%), doar la pacienții în fazele I și II a MODS-ului.

Hipoxia obstructivă determinată de dereglarea permeabilității căilor respiratorii (edem sau hipertrofia mucoasei bronșice, bronhoreea, tulburările de drenaj bronșic, spasmul bronșic și bronșiolar, închiderea prematură a bronșiilor ca rezultat al afectării structurilor de susținere și diminuarea tonusului) s-a determinat la 12 (14,81%) pacienți cu MODS non-septic și la 34 (9,83%) cu MODS septic.

Hipoxia restrictivă pulmonară manifestată prin diminuarea expansionării alveolare cauzată de distrugerea fibrelor elastice ale parenchimului pulmonar în rezultatul infiltrației inflamatorii ale parenchimului, modificării distrofice, creșterii umplerii sanguine a pulmonului, edemului interstițial și alveolar, dereglării secreției de surfactant sau inactivarea lui s-a constatat la 23 (28,4%) bolnavi cu MODS non-septic și la 44 (12,72%) cu MODS septic.

La bolnavii critici, îndeosebi la cei cu MODS, chiar și în prezența dotării sofisticate cu utilaj și aparataj este ultra dificil de a determina forma hipoxiei arterial-hipohemice, deaceia cea mai frecventă hipoxie arterial-hipohemică a fost stabilită forma mixtă, care s-a determinat la 32 (39,51%) bolnavi cu MODS non-septic și la 250 (72,25%) cu MODS septic, majoritatea din ei fiind în fazele avansate ale MODS-ului. La pacienții cu formă mixtă se amplifică perturbări-

le de difuzie a O₂ din alveole în sânge cauzate de scăderea rezistenței membranei alveolo-capilare (edemul interstițial, proces inflamator, limfostază); se micșorează suprafața de schimb gazos, fenomen cauzat de comprimarea pulmonului în pneumo-, hidro-, hemotorace; se atestă creșterea semnificativă a fluxului sanguin prin capilarele pulmonare, care duce la diminuarea bruscă a timpului de contact a sângelui cu aerul alveolar (scăderea suprafeței de secțiune a vaselor circuitului pulmonar în raport cu DC nemodificat a ventricolului drept etc.).

Caracteristica hipoxiei hemice la bolnavii cu MODS. Cantitatea de oxigen în sângele arterial a fost sub valori normale la 344 (79,45%) pacienții cu MODS, chiar și la bolnavii în lipsa sindromului anemic. Este cunoscut că, hipoergoza cauzată de hipoxia hemică este provocată în majoritatea cazurilor de cantitatea joasă a hemoglobinei în sânge (sindromul anemic) dar și de unele fenomene care scad afinitatea hemoglobinei față de oxigen (dereglările acido-bazice).

În rezultatul determinării cantității de oxigen în sângele arterial s-a constatat hipoxemie moderată ($\geq 10 \leq 16$ ml/dL) la 196 (45,27%) pacienți și hipoxemie severă (≤ 10 ml/dL) la 152 (35,10%) bolnavii. La pacienții cu sindrom anemic hipoxemia severă s-a detreminat de 3,28 ori (P 0,001) mai frecvent decât în lipsa sindromului anemic. Menționăm, că cantitatea de oxigen în sânge a fost determinată pe fundalul terapiei respiratorii, deci unica șansă de a crește conținutul de oxigen în sânge a fost transfuzia de eritrocite.

Cantitatea de oxigen în sângele venos la toți bolnavii cu MODS a fost sub valori normale, *însă modificările indicilor au fost mai puțin drastici decât în sângele arterial. Acest fenomen se explică prin afectarea mecanismului de cedare a oxigenului către țesuturi (sunt arterio-venos, detresă microcirculatorie).*

Veriga hemodinamică și veriga microcirculatorie. Hipoxia hemodinamică poate fi cauzată de DC scăzută sau DC normal pe fundalul necesităților crescute în O₂ a țesuturilor. La bolnavii cu MODS cauzele DC scăzute pot fi legate de dereglarea funcției de pompă cardiacă (afectarea miocardului, aparatului valvular, aritmii, tamponada cardiacă, obliterare de pericard, rezistență vasculară crescută), scăderea volumului de sânge circulant (hemoragii, plasmoragii, de sechestrare, hipovolemie anhidremică), creșterea capacității patului vascular fără schimbarea cantității sângelui circulant (hipovolemie relativă) sau apariției discordanței între creșterea bruscă a necesității aorganismului ca rezultat al activării proceselor metabolice (hipercatabolism, hipertermie etc.) și DC relativ scăzut deși în creștere. În situații de hipoxie cauzată doar de probleme hemodinamice aceasta se

manifestă prin scăderea cantității oxigenului în sângele venos cu valori normale ale acestui indice în sângele arterial, cea ce nu poate fi în cazul bolnavilor cu MODS, deoarece la acești pacienți hipoxia are mai multe cauze concomitente.

Dificultățile de inserție și de plasare a cateterului Swan-Ganz, cât și de complicațiile posibile la utilizarea acestuia, îndeosebi la bolnavii cu MODS de origine septică, scad substanțial frecvența folosirii lui. Hipoxia hemodinamică, la pacienții cu multiple dereglări la toate etapele cascadei oxigenului poate fi apreciată prin determinarea ScvO₂, deoarece acest indice reprezintă un surogat al debitului cardiac cu condiția că SaO₂, consumul de oxigen și nivelul hemoglobinei sunt în limite normale [16,18]. Perfuzia tisulară inadecvată este un factor esențial în patogenia și evoluția clinică a MODS-ului. Tehnicile actuale de monitorizare a perfuziei tisulare s-au concentrat, în mare parte, pe fluxul sistemic și echilibrul între cerere și oferta de oxigen. Îmbunătățirea rezultatelor, la pacienții cu sepsis sever și șoc septic, prin optimizarea precoce a hemodinamicii, având ca obiective saturația cu oxigen a sângelui venos amestecat (SvO₂) și parametrii hemodinamici, fortifică ideea că anomaliile de perfuzie tisulară sunt dependente de fluxul sanguin. Cu toate acestea, normalizarea parametrilor macrohemodinamici nu garantează o perfuzie tisulară adecvată și, de fapt, un număr substanțial de pacienți au progresat la disfuncție multiplă de organ și deces. Deasemenea, parametrii derivați din investigarea oxigenului tisular corelează prost cu metabolismul anaerob [16,18,19].

Saturația cu oxigen a sângelui venos amestecat (SvO₂) este cel mai popular parametru integrativ care ne relevă un debit cardiac scăzut și prezența unui dezechilibru între cerere și oferta de O₂. Din această cauză, mulți autori, propun utilizarea saturației venoase centrale în O₂ (ScvO₂). Multe studii au arătat o bună corelare și o tendință similară în evoluția temporală a ScvO₂ și SvO₂ la același grup de pacienți. În anul 2004, Reinhart și col. au raportat un coeficient de corelare de 0,81 între acești doi parametri, la 90% de pacienți aflați în unitatea de terapie intensivă. Martin și colab. au raportat o evoluție paralelă similară a ScvO₂ și SvO₂ în 75% cazuri. Având în vedere aceste rezultate, se pare, că ScvO₂ și mai ales evoluția acestuia în timp, ar putea fi folosit ca un marker surogat rezonabil, în practica clinică, pentru monitorizarea SvO₂. Valoarea lui normală este de 73-82% și este puțin mai mare decât saturația cu oxigen a sângelui venos amestecat [18,19,22].

Futier și colab. au demonstrat, că în chirurgia abdominală majoră, o valoare a ScvO₂ < 70% a fost

asociată cu complicații postoperatorii. ScvO₂ pare a fi un parametru sensibil și de încredere pentru a detecta hemoragia la pacienții cu traumatism, în timp ce alte studii, sugerează că ScvO₂ ar putea fi un marker de pronostic în infarctul miocardic, insuficiența cardiacă acută, precum și la pacienții cu sepsis sever [16,18,19]. Saturația cu oxigen a sângelui venos central (ScvO₂) este un parametru ușor de obținut prin cateter venos central, la majoritatea pacienților în stare critică, și este adesea folosit ca un marker al echilibrului între livrarea de oxigen (DO₂) și consum (VO₂) [19,22,23]. Principalii factori care influențează ScvO₂, sunt hemoglobina (Hb), saturația cu oxigen a sângelui arterial (SaO₂), debitul cardiac și consumul de O₂ (VO₂).

Cercetarea valorilor ScvO₂ a fost efectuată la pacienți cu MODS doar după corecția sindromului anemic. La bolnavii cu MODS non-septic s-au determinat valori normale ale ScvO₂ la 10 (11,5%) pacienți, toți fiind în faza I a MODS-ului. Indicii diminueți ai ScvO₂ s-au constatat la 77 (88,5%) pacienți, dintre care la 33 (37,93%) pacienți valorile au fost compensate (<70 > 50%), la 29 (33,33%) pacienți - decompensate (<50 > 30%) și la 15 (17,24%) bolnavi valorile au fost critice. Valori compensatorii ale ScvO₂ la bolnavii cu MODS non-septic s-au determinat la 33 (37,93%) bolnavi în faza I și la 23 (54,76%) pacienți în faza II a sindromului. Valori decompensate ale ScvO₂ au fost înregistrate la 29 (33,33%) pacienți în faza I, la 12 (28,57%) pacienți în faza II și la 6 (40,0%) bolnavi în faza III a MODS – lui non-septic.

La bolnavii cu MODS septic s-au determinat valori normale ale ScvO₂ la 44 (12,72%) pacienți, toți fiind în faza I a MODS-ului. La bolnavii cu MODS septic scăderea ScvO₂ s-a înregistrat la 302 (87,28%) pacienți, dintre care la 119 (34,39%) bolnavi indicii ScvO₂ au avut valori compensatorii, la 98 (28,32%) pacienți - valori decompensate și la 85 (24,57%) bolnavi - valori critice. Gradul de diminuare a valorilor ScvO₂ la bolnavii cu MODS septic a crescut odată cu avansarea MODS-ului: dacă în faza I s-au înregistrat valori compensatorii ale ScvO₂ la 59 (57,84%) bolnavi și decompensate doar la 11 (10,79%) pacienți, în fazele avansate s-a constatat diminuări critice (<30%) ale ScvO₂ la 5 (15,06%) bolnavi în faza II și la 60 (76,92%) pacienți în faza III a sindromului.

Valorile ScvO₂ la bolnavii cu MODS, sunt deosebit de scăzute din cauza creșterii consumului de O₂, în deosebi la cei cu MODS septic și în fazele avansate a MODS-ului non-septic. Cu toate acestea, la pacienții septici se constată o scădere a capacității de extracție a oxigenului, probabil prin apariția șunturilor capilare, precum și scăderea afinității hemoglobinei pentru

oxigen, iar valorile ScvO₂ tind să fie, în mod paradoxal, normale sau chiar crescute [18,19,22,23]. Toate aceste schimbări pot modifica relația între ScvO₂ și DC. Deaceia, la pacienții cu MODS, interpretarea ScvO₂ devine mai complexă și acest parametru nu poate fi suficient pentru a ghida terapia hemodinamică. Din această cauză, noi am determinat ca alternativă PCO₂ gap, deoarece, chiar și în cazul când se atinge o valoare a ScvO₂ de 70%, prezența unui PCO₂ gap mai mare de 6 mmHg este un indice util pentru identificarea pacienților care rămân încă resuscitați hemodinamic insuficient. PCO₂ gap este mare și în situațiile de DC scăzut, de aceea, acest indice ar putea servi drept o țintă complementară ScvO₂ pentru a identifica insuficiența persistentă a răspunsului circulator în fața cerințelor metabolice, chiar și atunci când este atinsă o ScvO₂ ≥ 71% [22,23]. PCO₂ gap depinde de fluxul sanguin tisular, relația fiind invers-proportională. Această relație este susținută de studii umane efectuate în condiții de șoc cardiac și oprire cardiacă dar și șoc septic atât uman cât și experimental. PCO₂ gap a trezit, astfel, interesul clinic ca un marker de perfuzie tisulară în cadrul stărilor de șoc, deși, unele studii au pus la îndoială valoarea sa de prognostic [22,23].

La bolnavii cu MODS, incluși în studiu, PCO₂ gap crescută s-a determinat la 387 (89,8%) pacienți. Menționăm, că s-a depistat o diferență relevantă a frecvenței acestui indice în loturile de studiu: la pacienții cu MODS non-septic PCO₂ gap a fost crescută la 57 (65,52%) bolnavi, iar la cei de origine septică la 330 (95,8%) bolnavi, proces determinat de existența la pacienții cu MODS septic a șunturilor arterio-venoase. Indicii menționați demonstrează prezența dereglărilor severe în cascada metabolismului oxigenului la etapa microcirculatorie, aspect confirmat și de valorile relativ crescute a oxigenului și bioxidului de carbon în sângele venos. Acest fenomen stă la originea carenței energetice de natură microcirculatorie (hipoergoză stagnantă).

Dintre cei 433 pacienți cu MODS, incluși în studiu, la 389 (89,84%) bolnavi s-au înregistrat niveluri crescute în sânge ale acidului lactic, dintre care la 183 (47,0%) pacienți lactatacidemie moderată, la 147 (37,8%) bolnavi severă și la 59 (15,2%) pacienți lactatacidemie critică. La bolnavii cu MODS de origine septică lactatacidemia a avut o frecvență relevant mai mare (95,08%) decât la pacienții cu MODS de origine non - septică (68,97%). Hipoxia tisulară depistată la bolnavii incluși în studiu prin aprecierea ScvO₂ și CO₂ gap, corelează cu frecvența și valorile lactatacidozei la acești bolnavi – fenomen care argumentează scăderea perfuziei tisulare.

Determinanta oxigenului (DO_2), indice care reflectă cantitatea și viteza de transport a oxigenului de către sângele arterial spre țesuturi la bolnavii cu MODS poate fi crescută din cauza mai multor fenomene: stare hiperdinamică a circulației sanguine, creșterea DC, hipoventilație, hipoxie. De asemenea, DO_2 poate fi scăzută din cauza hiperdinamiei sistemului cardiovascular, diminuarea DC, hiperventilației, hipotermiei, sindromului anemic, hipoxiei, presiuni neadecvate în conturul respirator, insuficienței cardiovasculare.

La bolnavii cu MODS de origine non-septică valorile DO_2 au fost diminuate la 77 (88,51%) pacienți, dintre care la 32 (36,78%) pacienți sub valorile punctului critic (≤ 250 ml/min). Valori critice ale DO_2 sub 250 ml/min sau determinat doar la pacienții în faza II și faza III: respectiv la 18 (69,0%) și 14 (9,33%) pacienți.

La bolnavii cu MODS de origine septică valorile DO_2 sub 640 ml/min au fost la 287 (85,84%) pacienți. În faza I DO_2 a fost scăzut la 53 (51,96%) pacienți și nici la un bolnav nu a ajuns la nivelul critic. În faza II DO_2 a fost scăzut sub valori normale la toți pacienții, dintre care la 110 pacienți (66,27 %) sub valori critice. În faza III a MODS-ului la majoritatea bolnavilor DO_2 a avut valori sub punctul critic (≤ 250 ml/min).

Veriga hemodinamică în cascada oxigenului este caracterizată nu doar de DO_2 dar și de valorile VO_2 , indice care caracterizează etapa finală a asigurării țesuturilor cu O_2 pentru întreținerea metabolismului energetic. Valorile VO_2 servesc drept indice de bază pentru calcularea cantității de ATP produsă în celula pacientului. La bolnavii cu MODS, precum s-a accentuat mai sus, sunt prezente multiple cauze care induc creșterea VO_2 (hipermetabolismul, hipertermia, încălzirea forțată a pacientului în perioada perioperatorie, hipoxemia, stările septică) și grupul de fenomene care diminuează VO_2 (hipometabolismul, hipotermia, hiperdinamica, centralizarea hemodinamicii, hipervolemia, hiperoxia, insuficiența cardiovasculară etc.).

Valori crescute ale VO_2 s-au determinat la 82 (18,94%) bolnavii cu MODS: dintre care la 22 (25,29%) pacienți de origine non-septică și la 60 (17,34%) bolnavi de origine septică. Consumul crescut de O_2 la acești pacienți a fost argumentat prin prezența sindromului hipermetabolic (hipertermie, hiperuremie, hipercretinemie etc.). Valori diminuate ale VO_2 s-au înregistrat la 309 (71,36%) bolnavi: dintre care la 170 (56,96%) pacienți valorile au fost între 180 și 100 ml/min și la 133 (43,04%) bolnavi valori critice sub 100 ml/min. La 42 (9,7%) pacienți s-au

determinat valori normale, ulterior la acești bolnavi valorile fiind în descreștere.

Valorile VO_2 la bolnavii cu MODS non-septic au fost variate: valori crescute s-au determinat la 22 (25,9%) pacienți, valori normale la 10 (11,49%) bolnavi și la 55 (63,22%) pacienți - valori scăzute. Menționăm, că valorile normale și crescute s-au înregistrat doar la pacienți în faza I a MODS-ului non-septic. În faza II a MODS-ului non-septic s-au determinat doar valori scăzute, dintre care valori critice la 9 (30,0%) pacienți. În faza III s-a constatat la majoritatea pacienților (80,0%) valori critice (≤ 100 ml/min) ale VO_2 .

Valorile VO_2 la bolnavii cu MODS septic au fost mai spectaculoase: valori crescute s-au determinat doar la 60 (17,34%) pacienți, iar valori normale doar la 32 (9,25%) pacienți și la 254 (73,41%) pacienți valori scăzute. Deasemenea, valori normale și crescute s-au înregistrat doar la pacienți în faza I a MODS-ului septic. În faza II s-au înregistrat valori scăzute, dintre care la 52 (31,33%) bolnavi valori critice. În faza III valori critice ale VO_2 s-a constatat la un număr impunător de pacienți (76,92%).

Corelarea dintre aportul și consumul de oxigen are unele particularități: când valorile VO_2 sunt normale, acest indice nu depinde de valorile DO_2 până când ultimul nu atinge valori critice, doar din acest moment apare o dependență VO_2/DO_2 . Corelarea patologică VO_2/DO_2 apare doar la valorile DO_2 mai mari decât cele critice.

Consumul oxigenului de către țesuturi, în condiții de confort, nu depinde de valoarea DO_2 , deoarece VO_2 se modifică doar la valorile DO_2 sub punctul critic. Acest postulat este discutabil la pacienții cu MODS, deoarece chiar și un aport adecvat de O_2 către țesut la această categorie de bolnavi nu poate să asigure un metabolism adecvat al O_2 . La pacienții cu MODS persistă mai multe fenomene patologice la nivel de microcirculație și celulă care crează condiții dificile sau imposibile de desfășurare normală a metabolismului energetic intracelular (șuntul vascular, hipotermia) care, în final, provoacă dezoxia celulară și mitocondrială [22,23]. În acest context noi am determinat valorile DO_2 și ulterior le-am comparat cu valorile VO_2 . La pacienții cu MODS scăderea consumului de O_2 are loc și pe fundalul valorilor DO_2 care cu mult depășesc clasicul punct critic. La diminuarea DO_2 sub nivelul critic, unul din mecanismele compensatorii este creșterea coeficientului de extracție a O_2 . Studiul nostru a demonstrat că doar la bolnavii în fazele I și II a MODS - ului se confirmă această legitate. La pacienții în faza III a MODS-ului, coeficientul de extracție are valori sub normă chiar și atunci când valorile DO_2 sunt sub nivelul critic.

Perturbări ale metabolismului energetic în vena tisulară a cascadei oxigenului la bolnavii cu MODS. Geneza energiei în organismul uman implică 4 etape. Prima etapă se desfășoară în tractul digestiv (compartimentul precelular) unde are loc scindarea hidroelectrolitică a polimerilor cu o valoare energetică mică, deoarece în rezultatul acestui proces se eliberează doar 0,1% din toată energia și doar în formă de căldură. Următoarele 3 etape se desfășoară în compartimentul celular. A II-a etapă, conversia monomerilor în molecule mici (acid piruvic și acetyl CoA), are loc în citoplasmă, în această etapă se eliberează 1/3 din energia totală, din care 60% este disipată sub formă de căldură. A III-a etapă reprezintă ciclul acizilor tricarboxilici (Ciclul Krebs) în care ca rezultat al oxidării acetyl-CoA și a altor substraturi, prin deshidratare și decarboxilare se produce eliberarea H⁺ și a CO₂. La această etapă energie nu se produce. A IV-a etapă este fosforilarea oxidativă, datorită acestui proces, energia atomilor de hidrogen, prin reacții succesive de oxido-reducere la nivelul lanțului respirator, este stocată în lanțurile macroergice ale ATP-ului și a altor compuși fosforici (uridină, guanină, citidintrifosfat). La această etapă se produce 90% din energia totală. Ținând cont de analogia efectuată de mulți autori între MODS și sindromul hipermetabolic persistent, multitudinea de fenomene care produc dezastrul în metabolismul energetic, mai ales la nivel de mitocondru și importanța depistării perturbărilor la acest nivel au o semnificație decisivă în salvarea pacientului critic. În complexitatea măsurilor de terapie intensivă, un rol important, deseori și determinant, revine atât măsurilor de ameliorare a aportului de O₂ către celulă, cât și cedării condițiilor optimale de desfășurare a glicolizei și fenomenelor de ergogeneză la nivel de mitocondru, deoarece peste 90% de energie este generată la nivel de celulă, din care 60-70% de mitocondru [16,18,19,22,23].

Cantitatea de ATP produsă prin metabolizarea oxigenului la pacienții cu MODS a fost variată: valori crescute de producere ale ATP peste 55 kg/24h s-au constatat la 82 (18,94%) pacienți (la un consum de O₂ de peste 300 ml/min în organism se produce 300 ml/min x 60 min x 24 h x 13,5 : 100 ml : 1000 = 54,32 kg/24h), valori normale la 42 (9,7%) bolnavi și valori scăzute la 309 (79,36%) pacienți. Menționăm, că printre bolnavii cu producere scăzută de ATP la 133 (43,04%) pacienți valorile au deținut un nivel critic sub 20 kg/24h, deoarece la bolnavii cu MODS cu un consum mai mic 100 ml/min cantitatea produsă de ATP va fi sub valorire 19,44 kg ATP/24h (100 ml/

min x 60 min x 24h x 13,5 : 100 : 1000=19,44 kg ATP/24h).

La bolnavii cu MODS de origine non-septică valori crescute de producere a ATP peste 55 kg/24h s-au determinat la 22 (25,99%) pacienți, valori normale (36-55 kg/24h) la 10 (11,49%) bolnavi și valori diminuate la 55 (63,22%) pacienți, dintre care valori critice sub 20 kg/4h la 21(38,18%) bolnavi.

Dintre cei 346 bolnavi cu MODS septic, 60 (17,34%) pacienți se aflau în stare hipermetabolică, deținând valori crescute de producer de ATP peste 55 kg/24h. În acest lot valori scăzute de producere a ATP s-au înregistrat la 254 (73,41%) pacienți și sub valori de 20 kg/24h la 112 (44,09%) pacienți.

Analizând valorile cantității de ATP produsă la metabolizarea oxigenului la pacienții cu MODS în dependență de faza sindromului am constatat că în faza I a MODS-ului s-au înregistrat valori crescute de producere a ATP peste 55 kg/24h la 22 (5,38%) pacienți cu MODS de origine non-septică și la 60 (58,8%) bolnavi cu MODS septic, fenomen argumentat prin prezența sindromului hipermetabolic. Scăderea producerii de ATP sub 35 kg/24h s-a constatat la 10 (23,81%) pacienți cu MODS de origine non-septică și la 10 (9,81%) pacienți cu MODS septic. Valori normale de producere a ATP s-au determinat la 10 (23,81%) pacienți cu MODS de origine non-septică și 32 (31,37%) bolnavi cu MODS septic, ulterior la acești bolnavi stabilindu-se o scădere a producerii de ATP, majoritatea bolnavilor evaluând în următoarele faze ale sindromului. În faza II a sindromului în ambele loturi de studiu s-au determinat doar scăderea producerii de ATP: în Lotul I la 21 (70,0%) pacienți indicii de producere de ATP au avut valori mai mici de 35 kg/24h și la 9 (30.0%) bolnavi mai mici de 20 kg/24h. În faza III a MODS-ului, deasemenea s-au constatat doar valori scăzute de producere a ATP: în Lotul I la 3 (20%) bolnavi valorile producerii ATP au fost mai mici de 35 kg/24h și la 12 (80%) pacienți mai mici de 20 kg/24h de ATP în Lotul II la 18 (23,08%) pacienți valorile producerii de ATP au fost sub 35 kg/24h și la 60 (76,92%) bolnavi mai mici de 20 kg/24h de ATP.

Concluzii

1. La debutul MODS-ului (faza I) la toți pacienții se determină diverse forme solitare de hipoxie, dar fără atingerea valorilor critice ale DO₂ și VO₂. În fazele avansate ale acestui sindrom se instalează o hipoxie globală severă, caracterizată prin multiple perturbări la toate etapele cascadei metabolismului oxigenului.

2. Metabolismul energetic la toți pacienții cu MODS, evoluează în două etape: I etapă (faza I a MODS-ului), se caracterizează prin creșterea VO₂ și

a cantităților de ATP produse cu prezența la pacienți a semnelor clinice și paraclinice caracteristice unei stări hipermetabolice; a II etapă (fazele II și III a sindromului), se caracterizează printr-o carență energetică profundă, determinată de diminuarea cantității de ATP produse, fenomen cauzat de hipoxia globală cu prezența la bolnavi a simptomelor și sindroamelor clinice și paraclinice caracteristice unei stări hipometabolice.

3. Etapa respiratorie se caracterizează prin prezență tuturor formelor de hipoxie, cea mai frecventă fiind hipoxia mixtă care s-a înregistrat la 39,51% la pacienți cu MODS non-septic și la 72,25% bolnavi cu MODS septic.

4. La toți bolnavii cu MODS, indiferent de cauza declanșatorie, se determină o hipoxie hemică manifestată prin scăderea relevantă a CaO_2 . Hipoergoza cauzată de hipoxia hemică este provocată, în majoritatea cazurilor, de cantitatea joasă a hemoglobinei în sânge, deoarece, la pacienții cu sindrom anemic hipoxemia hemică severă s-a determinat de 3.2 ori mai frecvent, decât în lipsa lui.

Bibliografie

- Baudouin SV, Saunders D, Tiangyou W, Elson JL, Poynter J, Pyle A, Keers S, Turnbull DM, Howell N, Chinery PF. *Mitochondrial DNA and survival after sepsis: a prospective study*. *Lancet*. 2005;366:2118–2121. [PubMed]
- Brealey D., Brand M., Hargreaves I., Heales S., Land J. R., Smolenski, Davies N.A., Cooper C.E., Singer M.. *Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock*. *Lancet*, 360 (2002), pp. 219–223.
- Brealey D., Karyampudi S., Jacques T.S., Novelli M., Stidwill R., Taylor V., Smolenski R.T., Singer M.. *Mitochondrial dysfunction in a long-term rodent model of sepsis and organ failure*. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 286 (2004), pp. 491–497.
- Berg S., Sappington P.L., Guzik L.J., Delude R.L., Fink M.P. *Proinflammatory cytokines increase the rate of glycolysis and adenosine-5'-triphosphate turnover in cultured rat enterocytes*. *Crit. Care Med.*, 31 (2003), pp. 1203–1212.
- Brealey D, Brand M, Hargreaves I, Heales S, Land J, Smolenski R, Davies NA, Cooper CE, Singer M. *Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock*. *Lancet*. 2002;360:219–223.
- Crouser E.D. *Mitochondrial dysfunction in septic shock and multiple organ dysfunction syndrome*. *Mitochondrion*, 4 (2004), pp. 729–741.
- Carré J. E. ; Singer M. *Cellular energetic metabolism in sepsis: The need for a systems approach*. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Bioenergetics*. Volume 1777, Issues 7–8, July–August 2008, Pages 763–77.
- Fredriksson K, Tjader I, Keller P, Petrovic N, Ahlman B, Scheele C, Wernerman J, Timmons JA, Rooyackers O. *Dysregulation of mitochondrial dynamics and the muscle transcriptome in ICU patients suffering from sepsis induced multiple organ failure*. *PLoS One*. 2008;3:e3686. [PMC free article] [PubMed]
- Fredriksson K., Hammarqvist F., Strigård K., Hultenby K., Ljungqvist O., Wernerman J., Rooyackers O. *Derangements in mitochondrial metabolism in intercostal and leg muscle of critically ill patients with sepsis-induced multiple organ failure*. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 291 (2006), pp. 1044–1050.
- Harrois A, Huet O, Duranteau J. *Alterations of mitochondrial function in sepsis and critical illness*. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2009 Apr. 22(2):143-9. [Medline].
- Hüttemann M, Helling S, Sanderson TH, Sinkler C, Samavati L, Mahapatra G, Varughese A, Lu G, Liu J, Ramzan R, Vogt S, Grossman LI, Doan JW, Marcus K, Lee I. *Regulation of mitochondrial respiration and apoptosis through cell signaling: cytochrome c oxidase and cytochrome c in ischemia/reperfusion injury and inflammation*. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1817:598–609. [PMC free article] [PubMed]
- Helling S, Hüttemann M, Ramzan R, Kim SH, Lee I, Muller T, Langenfeld E, Meyer HE, Kadenbach B, Vogt S, Marcus K. *Multiple phosphorylations of cytochrome c oxidase and their functions*. *Proteomics*. 2012;12:950–959. [PMC free article] [PubMed]
- Kreymann G., Grosser S., Buggisch P., Gottschall C., Matthaei S., Greden H. *Oxygen consumption and resting metabolic rate in sepsis, sepsis syndrome, and septic shock*. *Crit. Care Med.*, 21 (1993), pp. 1012–1019
- Michie H.R. *Metabolism of sepsis and multiple organ failure*. *World J. Surgery*, 20 (1996), pp. 460–464.
- Nicholls D.. *Mitochondrial bioenergetics, aging, and aging-related disease*. Science of aging knowledge environment: SAGE KE, 2002 (2002).
- Nebout S., Pirracchio R. *Should We Monitor ScVO₂ in Critically Ill Patients?* *Cardiology Research and Practice*, 2012, article ID 370697, 7 page
- Ruggieri AJ, Levy RJ, Deutschman CS. *Mitochondrial dysfunction and resuscitation in sepsis*. *Crit Care Clin*. 2010;26:567–575.
- Rivers E., Nguyen B., Havstad S., Ressler J., et al. *Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock*. *N Eng J Med* 2001, 345:1368–1377.
- Rady MY., Rivers EP., Martin GB., Smithline H. et al. *Continuous central venous oximetry and shock index in the emergency department: use in the evaluation of clinical shock*. *Am J Emerg Med*. 1992 Nov; 10(6):538-41.
- Regueira T, Djafarzadeh S, Brandt S, Gorrasi J, Borotto E, Porta F, Takala J, Bracht H, Shaw S, Lepper PM, Jakob SM. *Oxygen transport and mitochondrial function in porcine septic shock, cardiogenic shock, and hypoxaemia*. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2012;56:846–859.
- Singer M., Santis V. De, Vitale D., effcoate W. J. *Multiorgan failure is an adaptive endocrine-mediated, metabolic response to overwhelming systemic inflammation*. *Lancet*, 364 (2004), pp. 545–548.
- Vallet B, Teboul JL, Cain S, Curtis S: *Venoarte-*

rial CO₂ difference during regional ischemic or hypoxic hypoxia. *J Appl Physiol*, 2000, Oct; 89(4):1317-21.

23. Vallée F., Vallet B., Mathe O., Parraguette J.,

Mari A., et al. *Central venous-to-arterial carbon dioxide difference: an additional target for goal-directed therapy in septic shock?* *Intensive Care Med* 2008, **34**:2218-2225.

DEREGLĂRILE SISTEMULUI DE COAGULARE LA PACIENȚII CU COMPLICAȚII TROMBOTICE PULMONARE

**Olga Cușnir – dr. în șt. med., șef secție Reanimare septică,
IMSP Spitalul Clinic Republican**

Rezumat

Statusul hemostazic este compromis la toți pacienții chirurgicali cu complicații trombotice pulmonare prin perturbări de divers grad de decompensare a potențialului pro- și antitrombotic. Bolnavii chirurgicali cu complicații trombotice pulmonare prezintă dezordini cantitative și calitative în statusul hemostazic. Sunt afectate atât mecanismele de hemostazie parietovasculară, cât și cele trombocitare, plasmatice și anticoagulante. În activitățile medicilor implicați în efectuarea actului chirurgical – anestetic sunt importante toate dereglările hemostazei: însă complicațiile trombotice pulmonare, sindromul CID, șocul hemoragic prezintă cele mai dificile stări critice în perioada perioperatorie care necesită activități prompte diagnostice, de tratament, resuscitare.

Cuvinte-cheie: bolnavi chirurgicali, tromboză pulmonară, sistem hemostazic

Summary. The disorders of the coagulation system in patients with pulmonary thrombotic complications

Haemostatic status is compromised in all surgical patients with pulmonary thrombotic complications, given by the disturbances of varying degrees of failure of pro-and antithrombotic potential. Surgical patients with pulmonary thrombotic complications present quantitative and qualitative disorder in haemostatic status. The parietovascular haemostasis, thrombocytopenia, plasma and anticoagulant mechanisms are affected. All haemostatic disorders are important in the activities of physicians involved in performing anesthetic/ intensive cares: however, pulmonary thrombotic complications, DIC syndrome, haemorrhagic shock present the most difficult critical conditions in the perioperative period requiring rapid diagnosis, treatment, resuscitation.

Key words: surgical patients, pulmonary thrombosis, hemostasis system

Резюме: Нарушение системы коагуляции у больных с тромботическими осложнениями легких

Гемостатический статус скомпрометирован у всех хирургических пациентов с тромботическими осложнениями легких, вызванными нарушениями различной степени про-и антитромботического потенциала. Хирургические больные с тромботическими осложнениями легких представляют количественное и качественное нарушение в гемостазе. Поражены не только париектотоваскулярный гемостаз, но и тромбоцитарный, плазменный и антикоагулянтный механизмы. Все гемостатические нарушения важны в деятельности врачей, однако, тромботические осложнения легких, ДВС, геморрагический шок представляют собой наиболее сложные критические состояния в периоперационном периоде, требующие быстрой диагностики, лечения, реанимации.

Ключевые слова: хирургические пациенты, тромбоз легких, система гемостаза

Introducere. Hemostaza implică un ansamblu complex de procese biologice, la care participă într-o ordine cronologică, bine definită, o multitudine de factori (tisulari, vasculari, celulari, umorali), prezentând un mecanism de protecție a organismului împotriva accidentelor hemoragice și trombotice. [2,3]. Interacțiunea lor se desfășoară sub acțiunea unor mecanisme de reglare și de control, care au ca rezultat final un echilibru hemostazic. În condiții patologice apar dereglări ale hemostazei, severitatea cărora depinde de conținutul elementelor circulante sangvine și de factorii patologici predispozanți agresivi prezenți la bolnav [1,8]. Perturbările raportului normal dintre sistemul coagulant și anticoagulant

provoacă tulburări în hemostazie cu schimbări la nivelul vaselor de calibru mare, mediu și mai ales în microcirculație. Manifestările clinice ale dereglărilor hemostazice pot fi traduse prin hemoragie, tromboză, tromboembolie, trombohemoragie sau coagulare intravasculară diseminată [2,5]. Aceste sindroame creează pentru medicul practician circumstanțe critice care solicită activități prompte, argumentate patogenetic, clinic, farmacologic. Complicațiile trombotice pulmonare reprezintă o patologie strâns intercalată între hemostază și elementele circulante sangvine; ele pot provoca numeroase și variate anomalii, afectând sistemul hemostazic în totalitate, cât și toate componentele celulare circulante [2,6,7]. De asemenea, al-

terările hemostazice influențează circulația sangvină pulmonară, de la stază pulmonară până la tromboembolism pulmonar și tromboză pulmonară cu rezultate dramatice. Sindromul de CID (sindrom de defibrinare, coagulopatie de consum) este o patologie gravă dobândită a hemostazei cu formarea difuză în patul vascular a microtrombilor și agregatelor celulare, care dezorganizează circulația periferică cu dezvoltarea trombohemoragiilor generalizate și a insuficienței poliorganice [2,3]. Sindromul de CID, fiind unul nespecific, este prezent în stările de șoc, stările septico-infecțioase și în toate stările terminale. Potențialul anticoagulant al organismului sănătos este programat cu siguranță sporită. Este cunoscut că concentrația factorilor coagulanți depășește necesitatea lor pentru coagulare normală de 2-100 ori. În pofida acestui fapt, sângele omului sănătos rămâne în stare fluidă, chiar când țesuturile și vasele sunt traumatate intens (operații, traumatisme, naștere etc.), formându-se trombi în locul impactului, neantrenând în proces tot sângele circulant [2,4]. Menținerea sângelui în stare fluidă, controlul vitezei activării factorilor de coagulare și interacțiunea dintre ei, înlăturarea trombilor fibrinici și trombocitari, care și-au îndeplinit funcția, intră în competența sistemului antitrombotic (anticoagulant) al sângelui, care participă la menținerea homeostazei hemostatice prin intermediul sistemelor anticoagulant și fibrinolitik [2,3].

Trombina poate contribui la sechestrarea neutrofilelor polimorfonucleare în plămân prin creșterea adezivității endoteliale. De obicei, starea fiziologică antitrombotică a suprafeței endoteliului luminal este schimbată cu o stare procoagulantă. Endotoxina acționează direct asupra metabolismului acidului arahidonic de la nivelul celulelor endoteliale, având ca rezultat creșterea nivelului de tromboxan A₂ și prostaglandinelor, care vor interveni și ele în procesele de vasoconstricție și agregare trombocitară, și, implicit, în ruperea echilibrului coagulării cu agravarea stării de hipercoagulare [2,5]. În afară de trombină, fibrină, un rol în generarea leziunilor celulare pulmonare îl au produșii de degradare ai fibrinei și monomerii solubili de fibrin, care sunt implicați direct în modificarea tonusului vascular și a permeabilității vaselor țesutului pulmonar, generând vasoconstricție consecutivă, ischemie și leziuni celulare pulmonare. Anticiparea diagnostică a perturbărilor hemostazice este recomandabil de a fi efectuată concomitent cu aprecierea factorilor predispozanți prezenți la bolnavii cu TEAP/TP [2,6].

Alterarea fibrinolizei endogene prin reducerea eliberării activatorului plasminogenului tisular (tPA), creșterea nivelelor inhibitorului activatorului plasminogenului (PAI) sau ambele ar sta la baza apariției trombozei pulmonare cronice [2,7].

Scopul lucrării. evaluarea dereglărilor hemostazei la pacienții cu complicații trombotice pulmonare.

Material și metode. Studiul perturbărilor hemostazei a fost inițiat cu determinarea valorilor parametrilor acestui sistem la spitalizarea (depistarea) bolnavului cu TEAP/TP în dependență de cauza care a declanșat sindromul. În studiu au fost incluși 112 pacienți cu TEAP și 27 pacienți cu TP internați în Clinica Anesteziologie și Reanimatologie a SCR. Evaluarea stării sistemului hemostazic a fost realizată prin aprecierea datelor hemostaziogramei, care furnizează date despre starea hemostaziei trombocitare (cantitatea de trombocite), hemostaziei plasmatice (timpul de coagulare Lee White, APTT, indexul protrombinic, cantitatea de fibrinogen), sistemului fibrinolitik și anticoagulant (CFMS) și mecanismul antitrombotic.

Rezultate și discuții. Devierile mecanismului parietotrombocitar (primar, microcircular) la bolnavii chirurgicali cu TEAP și TP

Dezordinile hemostazice, determinate de procesele inflamatorii, decurg sub forme acute subcompensate și supracompensate de diseminare intravasculară. Posibilitatea evaluării acestor modificări hemostazice poate servi drept reper în efectuarea măsurilor de profilaxie și tratament ale complicațiilor tromboembolice și trombohemoragice. Acest moment a argumentat studierea statusului hemostazic la pacienții cu TEAP/TP. Timpul trombocitar reprezintă formarea trombusului alb, trombocitar în spațiul vascular periferic. Trombusul alb se formează prin aderarea trombocitelor la peretele vascular lezat și agregarea lor ulterioară. Agregarea plachetară poate fi accentuată sau inhibată în diverse stări patologice. Hemostazia primară a fost apreciată prin cercetarea numărului trombocitelor.

Caracteristica variației numărului de trombocite la pacienții chirurgicali cu complicații trombotice pulmonare. Valori normale ale trombocitelor au fost întâlnite la 14,3% dintre pacienții chirurgicali care au dezvoltat TEAP, comparativ cu pacienții cu TP, la care nu s-au înregistrat valori normale ale trombocitelor. Trombocitoza relativă (360.000-500.000 mm³) a predominat la acești pacienți, la 59,8% pacienți cu TEAP și la 66,7% pacienți cu TP. Trombocitoză cu valori între 500.000-1.000.000 mm³ a fost prezentă la ambele categorii de pacienți în aceeași măsură. Valori ale trombocitelor mai mari de 1.000.000 mm³ au fost prezente la 5 (4,5±1,9%) pacienți cu TEAP și la 4 (12,1±5,7%) pacienți cu TP, care în antecedente au fost supuși splenectomiei.

Trombocitopenia relativă este o anomalie hematologică definită prin scăderea numărului de trombocite sub 180.000/mm³ și trombocitopenie absolută prin scăderea numărului de trombocite sub 100.000

mm³. Frecvența ei este estimată la 6/100.000 de locuitori/an, dintre care aproximativ 50% din cazuri sunt de natură imunologică, 20% sunt determinate de medicamente și aproximativ 10% sunt imputabile unei cauze infecțioase, celor congenitale le revine o pondere mai mică de 1%. Cauzele și mecanismele care produc trombocitopenie sunt diverse: prin deficit de producție de plăcuțe; prin scăderea duratei de viață a plăcuțelor; prin distrucție accelerată de medicamente, de transfuzii. Depleția trombocitară a fost prezentă la 5 (4,5±1,9%) pacienți cu TEAP și la 1 (3,0±1,3%) pacient cu TP. Menționăm, că tuturor bolnavilor cu deficit în mecanismul trombocitar li s-a administrat heparină nefracționată în doze relativ mari, mai ales celor cu TEAP. După părerea noastră, la acești bolnavi s-a dezvoltat trombocitopenie indusă de heparină tip I, deoarece până la administrarea de heparină numărul de trombocite era normal, iar trombocitopenia nu a evaluat sub valorile de 100.000. La întreruperea terapiei cu heparină nefracționată și trecerea la terapie anticoagulantă cu heparine cu moleculă mică trombocitele au revenit la valori normale. Bolnavii cu TEAP/TP au avut anamneza hematologică și imunologică neagravată, iar trombocitopenia la ei putea fi de origine medicamentoasă și/sau infecțioasă. În spectrul de medicamente administrate bolnavilor la care s-a determinat trombocitopenie au fost prezente heparina nefracționată, diuretice de ansă, antibiotice (vancomicină, gentamicină, peniciline etc.), benzodiazepine (diazepam), opioide (morfină), aspirină, preparate care pot induce trombocitopenii severe.

Devierile mecanismului plasmatic (secundar, macrocircular) la bolnavii cu TEAP/TP. Mecanismul plasmatic cuprinde ansamblul fenomenelor de coagulare ce se desfășoară în decurs de 5-7 min. de la producerea leziunii. Este un proces enzimatic complex, prin care fibrinogenul solubil se transformă într-o rețea de fibrină unde se fixează elementele figurate ale sângelui. Consecința acestor procese este formarea trombusului de fibrină care se retractă ulterior. Interferențele patologiei severe pulmonare cu etapa plasmatică a hemostaziei se desfășoară multiplanic. Efectuarea timpului de coagulare a sângelui după Lee-White ne indică activitatea proceselor de formare a activatorilor protrombinei. Simplitatea efectuării și importanța lui deosebită argumentează inițierea cercetării hemostaziei plasmatice cu determinarea acestui indice.

Datele rezultate din cercetarea timpului de coagulare după Lee-White ne reflectă unele legități în devierile timpului de coagulare la bolnavii chirurgicali cu complicații trombotice pulmonare: majoritatea dintre bolnavii cu TEAP (56,3±4,2%) și dintre pacienții (57,6±6,8%) cu TP au prezentat timpul de coagulare

mai mic de 8 min, constatând stare de hipercoagulare și doar la 5,4±2,2% dintre bolnavii cu TEAP și la 9,1±3,0% dintre cei cu TP s-au înregistrat stări de hipocoagulare manifestate prin prelungirea timpului de coagulare peste 13 min. (pacienți însoțiți de SIRS, pneumonii severe, complicații septice postoperatorii, în intervențiile chirurgicale toracice).

Analiza indicelui protrombinic a demonstrat predominarea protrombinemie mai mare de 76% la 86 (76,8±3,3%) de pacienți chirurgicali cu TEAP și la 23 (69,7±7,3%) de pacienți chirurgicali cu TP. Valori mai mici de 75% au fost prezente la 22,3±4,1% dintre pacienții chirurgicali cu TEAP și la 30,3±5,2% dintre pacienții chirurgicali cu TP, care au putut fi argumentate prin consum excesiv din cauza existenței unui proces inflamator preexistent și prin administrarea de heparină în bolus la debutul simptomatologiei.

Timpul de tromboplastină parțial activată este cel mai sensibil test ce reflectă calea intrinsecă a coagulării, care indică prezența sau absența perturbărilor de coagulare. Este un test înalt standardizat al coagulării, sensibilă doar la defectele plasmatice ale coagulării, în special deficit de F. XII, F. XI, F. IX, F. VIII și exces de anticoagulante în plasmă.

Studiul valorilor APTT-ului la pacienții cu stări de hipercoagulare a demonstrat afectarea căii intrinseci a coagulării. Astfel, un timp scurt de tromboplastină parțial activată (<26 sec) a fost prezent la ambele grupuri de pacienți, reprezentând 52,7±4,6% dintre pacienții chirurgicali cu TEAP și 63,6±7,1% dintre pacienții chirurgicali cu TP (p<0,001). Valori normale (26-36 sec) a APTT-ului a fost prezentă la 41 (36,6±4,6%) de pacienți cu TEAP și la 8 (24,2±7,4%) pacienți cu TP. Valori prelungite ale APTT-ului (>36 sec) au fost prezente la 12 (10,7±3,0%) pacienți cu TEAP și la 4 (12,1±3,4%) pacienți cu TP, argumentate prin administrarea intravenoasă în exces de heparină.

Determinarea timpului de trombină permite aprecierea etapei definitive de coagulare (transformarea fibrinogenului în fibrină). Timpul de trombină, astfel, depinde de concentrația de fibrinogen, de proprietățile lui și de prezența în sânge a inhibitorilor trombinici (heparina, AT-III). Cauzele de prelungire a timpului de trombină sunt afibrinogenemia, hipofibrinogenemia, sindromul CID și alte stări patologice ce sunt însoțite de fenomenul de paracoagulare cu dereglarea proceselor de polimerizare a fibrinei și de creșterea concentrației în sânge a produșilor de degradare a fibrinei, de afecțiuni severe ale parenchimului hepatic, de fibrinoliza acută, creșterea concentrației plasmatice a inhibitorilor plasmatice (AT-III, heparina). Determinarea TT este utilizată pentru controlul tratamentului cu heparină și fibrinolitice.

La pacienții chirurgicali incluși în studiu a fost depistată scurtarea TT sub 8 secunde la 13 (11,6±3,2%) pacienți cu TEAP și la 2 (6,1±2,4%) pacienți cu TP, mai frecvent de 1,9 ori la pacienții cu TEAP. Valori normale ale TT au fost înregistrate aproximativ în același procent la ambele grupuri de pacienți – la 39 (34,8±4,6%) de pacienți cu TEAP și la 12 (36,4±5,6%) pacienți cu TP. Prolungirea TT a prevalat la ambele grupuri cu o diferență nesemnificativă de 1,1 ori în detrimentul pacienților cu TEAP. Prolungirea severă a TT peste 41 de secunde a fost întâlnită la 11 (9,8±3,0%) pacienți cu TEAP și la 3 (9,1±3,0%) pacienți cu TP.

Fibrinogenul este un factor-cheie în formarea cheagului definitiv. Sub influența trombinei fibrinogenul se transformă în fibrină. Polimerizarea monomerilor de fibrină are loc în prezența cantităților mari de trombină. Valorile lui în sângele circulant pot indica diverse stări patologice cu repercusiuni asupra aparatului hemostazic. Concentrația plasmatică a fibrinogenului la un om sănătos este de 2-4 g/l. Hipofibrinogenemie a fost înregistrată la 3 (2,7±1,6%) pacienți cu TEAP și la 1 (3,0±1,7%) pacient cu TP, pacienți care au prezentat sindrom de CID, cu hepatite cronice și tumori. Valori normale ale fibrinogenului plasmatic au fost prezente la 13 (11,6±3,1%) pacienți, cu o diferență nesemnificativă de 3,5% în favoarea pacienților cu TP. Valori crescute ale fibrinogenemiei au fost înregistrate la 96 (85,7±1,8%) pacienți cu TEAP și la 27 (81,8±7,7%) pacienți cu TP.

Dimerii D. În cursul procesului de degradare a cheagului de fibrină sub influența plasminei sunt generate fragmente care conțin dimeri D și sunt considerați markeri al stării de hipercoagulabilitate și al fibrinolizei endogene. Testul are valoare predictivă negativă pentru TVP și TEAP în sensul că obținerea unui rezultat negativ la pacienții suspecți de aceste afecțiuni exclude prezența acestora în 85-91% de cazuri. Nivelele dimerilor D sunt crescute la pacienți cel puțin o săptămână postoperatorie, fiind crescute, de asemenea, la pacienții cu infarct miocardic, septicemie, cancer, sarcină și pot fi pozitive în orice boală sistemică. La persoanele care au o boală sistemică acută coexistentă acest test diagnostic nu este concludent în stabilirea diagnosticului de TEAP/TP.

Determinarea dimerilor D plasmatici a fost efectuată la 83 de pacienți chirurgicali care au dezvoltat complicații trombotice pulmonare. Valori pozitive (>500 ng/ml) au fost prezente la 59 de pacienți, 45 de pacienți chirurgicali cu TEAP și 14 pacienți chirurgicali cu TP (RR = 3,2; 95% ÎI: 1,9169 – 5,3899).

Devierea mecanismului anticoagulant la pacienții chirurgicali cu TEAP/TP. Mecanismul anti-trombotic a fost studiat prin analiza sistemului anti-

coagulant reprezentat de antitrombina III și sistemul fibrinolitic reprezentat de prezența în sânge a complexilor fibrin monomeri solubili.

În condiții fiziologice permanent sunt situații, care „induc” procese de coagulare. Limitarea acestor procese este realizată cu ajutorul așa numitelor anticoagulante fiziologice, care fiind inhibitori naturali ai diferitor factori de coagulare, frânează coagularea sangvină inițiată. **Antitrombina III**, cofactor plasmatic al heparinei, joacă un rol-cheie, inactivând toți factorii coagulării: trombina (IIa), F. Xa, F. IXa, F. XIa, F. XIIa. Cu cât este mai activă AT-III cu atât este mai joasă activitatea trombinică restantă, cu atât mai lent se coagulează fibrinogenul, de care este legată această activitate. Unui procent de AT-III îi revine aproximativ 80% din toată activitatea anticoagulantă a plasmiei. De aceea determinarea acestui test are un rol clinic extrem de important.

Scăderea AT-III este observată în deficitul congenital (trombofilie hematogenă primară), în tromboze, tromboembolii și în sindromul CID. Deficitul de AT-III (congenital sau dobândit) este însoțit de stări trombotice severe, caracterizate prin tromboze recidivante ale vaselor magistrale ale membrilor și ale organelor interne, tromboembolia arterei pulmonare, infarctele ale diferitor organe. În acest caz activitatea anticoagulantă a heparinei, administrată parenteral, scade brusc datorită lipsei cofactorului – antitrombinei III.

Determinarea antitrombinei III în plasma pacienților cu TEAP și TP a demonstrat deficit la 46,4% dintre pacienți cu TEAP și la 69,7% dintre pacienți cu TP (p<0,01). Valori normale au fost prezente la 42 (37,5±4,6%) de pacienți cu TEAP și la 8 (24,2±4,7%) pacienți cu TP (p<0,01). Valori peste limita normală au fost depistate la 18 (16,1±3,6%) pacienți cu TEAP și la 2 (6,1±2,4%) pacienți cu TP (p<0,05).

Complecșii fibrin-monomeri solubili (CFMS) reprezintă complecși solubili de fibrin-monomeri cu fibrinogenul și cu produși de degradare fibrinogen/fibrină. În mod normal CFMS nu se determină. Apariția lor în plasmă denotă o dereglare a procesului de polimerizare a fibrin monomerilor. Produșii de degradare a fibrinogenului (PDF) sunt prezenți în mod normal în cantități neînsemnate ca o consecință a degradării fibrinei sub acțiunea plasminei. Creșterea concentrației de PDF este un semn de creștere a coagulării intravasculare sau de tromboze, tromboembolii masive, însoțite de activarea sistemului fibrinolitic.

Prezența CFMS a fost evidențiată la toți pacienții chirurgicali cu complicații trombotice pulmonare. Valori de 5-8 ng/ml au fost prezente la 19 (17,0±4,0%) pacienți cu TEAP și la 19 (57,6±6,8%) pacienți cu TP, adică de 2 ori mai des la pacienții cu TP, demonstrând un sindrom de CID local pulmonar (p<0,01).

Activitate fibrinolică exagerată, prelungită a fost prezentă la peste 81% dintre pacienți chirurgicali care au prezentat atât TEAP cât și TP. Valori normale ale activității fibrinolitice au fost prezente doar la 21 (18,7±3,8%) de pacienți chirurgicali cu TEAP și la 3 (9,1±3,0%) pacienți chirurgicali cu TP.

Concluzii

1. Bolnavii chirurgicali cu complicații trombotice pulmonare prezintă dezordini cantitative și calitative în statusul hemostazic, unde sunt afectate atât mecanismele de hemostazie parietovasculară, cât și cele trombocitare, plasmatice și anticoagulante.

2. La debutul complicațiilor trombotice pulmonare se atestă o stare de hipercompensare a mecanismului trombocitar manifestat prin trombocitoză și micșorarea timpului de sângerare.

3. Mecanismul plasmatic la debutul complicațiilor trombotice este activat, deținând un mare potențial procoagulant, ulterior decompensându-se și evoluind în sindromul de CID.

4. La declanșarea tromboemboliei arterei pulmonare sunt prezente semnele clinice și paraclinice caracteristice sindromului de CID în fazele inițiale (hipercoagulare). La pacienții cu tromboză pulmonară semnele clinice și paraclinice atestă decompensarea

mecanismelor pro- și antitrombotice, caracteristice sindromului de CID în fazele avansate.

Bibliografie

1. Antonescu D, Gherasim L, Tulbure D. Ghid de prevenție a tromboembolismului venos. Medicină Internă. București, 2007, nr. 5(1), pag. 23-39.

2. Cojocaru V. Dereglări hemostazice în stări patologice critice. Chișinău 2006.

3. Enache F, Stuparu M. Diagnosticul de laborator în hemostază, Editura ALL, București 1998.

4. Gherasim L, Tulbure D. Ghidul de diagnostic și tratament al tromboembolismului venos-varianta prescurtată. București 2007.

5. Gherasim L. Medicină internă. București: Editura Medicală, 1999, vol.2, pag. 920-955.

6. Manea P, Bădescu C, Ionescu S. Quo vadis tromboembolismul pulmonar?. Arta Medica, Chișinău, 2005, nr.2(11), pag. 21-24.

7. Marinescu Ș., Cafriță A. Stări patologice cu evoluție critică. Etiopatogenie, diagnostic, tratament actual. București 1996, pag. 72-79

8. Săndesc D, Bedreag O, Păpurică M. Protocoale de tratament în tromboembolism venos. În: Ghiduri practice de anestezie, terapie intensivă și medicină de urgență. Timișoara: Mirton, 2006, pag. 30-45.

ESTIMAREA METODELOR DE TRATAMENT CHIRURGICAL A PACIENȚILOR CU AFECȚIUNI BENIGNE ALE CORZILOR VOCALE

Victor Osman – dr. în șt. med., medic otorinolaringolog,

Boris Chirtoacă – medic otorinolaringolog,

Spitalul Clinic Republican, Centrul Republican de Chirurgie Funcțională,

Fonoaudiologie și Recuperare în ORL

Rezumat

Studiul actual a inclus 248 de pacienți cu afecțiuni benigne ale corzilor vocale și vârsta cuprinsă între 15-77 de ani, care au fost operați utilizând microchirurgia endoscopică cu instrumente „reci” (n=135) sau cu laser CO₂ (n=113). Analizând rezultatele clinice, metodele și tehnicile chirurgicale folosite în tratamentul pacienților cu afecțiuni benigne ale corzilor vocale ne-am concentrat asupra indicațiilor, tehnicilor și limitelor folosirii procedurilor microchirurgicale endoscopice cu instrumente „reci” sau cu laser CO₂ la pacienții cu afecțiuni benigne ale corzilor vocale.

Cuvinte-cheie: afecțiuni benigne ale corzilor vocale, microchirurgia endoscopică cu instrumente „reci”, microchirurgia endoscopică cu laser CO₂

Summary. Estimation of surgical treatment methods of patients with benign vocal cords

A total of 248 patients with benign lesions of vocal fold were included in this study. Their age ranged from 15 to 77 years. 135 patients were treated by traditional endolaryngeal microsurgery and 113 of them – by using CO₂. The clinical results, the methods and surgical techniques analysis of vocal fold benign affections patients treatment permitted us concentrate on indications, techniques and limits of endoscopic microsurgical methods with „cool” instruments or CO₂ laser.

Key words: benign lesions of vocal fold, endolaryngeal endoscopic microsurgery, CO₂ laser endolaryngeal microsurgery

Резюме. Оценка хирургических методов лечения пациентов с доброкачественными заболеваниями голосовых связок

Данная работа включила 248 пациентов с доброкачественными заболеваниями голосовых связок в возрасте от 15 до 77 лет. 135 пациентов получили хирургическое лечение в виде эндоскопической микрохирургии, 113 пациентов - с лазером CO₂. Анализ клинических результатов позволил разработать собственный алгоритм для диагностики и лечения доброкачественной патологии голосовых связок с формулировкой показаний и противопоказаний для вышеназванных методов хирургического лечения.

Ключевые слова: доброкачественная патология голосовых связок, эндоскопическая микрохирургия гортани, микрохирургия гортани с лазером CO₂

Introducere. Afecțiunile benigne ale corzilor vocale (CV) reprezintă o problemă importantă și dificilă a otorinolaringologiei (ORL). Ele pot evolua sub diferite forme clinico-morfologice: localizate, difuze sau paralizii ale CV. Unele leziuni au caracter recidivant cu evoluție îndelungată și imprevizibilă, adesea cu dereglarea funcțiilor respiratorii sau fonatorii și potențial frecvent de malignizare.

Scopul lucrării este optimizarea tratamentului endoscopic în afecțiunile benigne ale corzilor vocale prin utilizarea și perfecționarea microchirurgiei endolaringiene utilizând tehnicile „reci” clasice sau laser-ul CO₂.

Material și metode. În studiu a fost luat un lot de 248 de pacienți cu afecțiuni benigne ale CV, examinați prin microlaringoscopie suspendată și tratați microchirurgical endoscopic cu instrumente „reci” (MR) sau cu laser CO₂ (ML). Studiul cuprindea toți pacienții supuși operației în anii 2006-2015, care corespundeau următoarelor criterii de includere: adresare la medic pentru îngrijire laringologică, decizie comună a pacientului și chirurgului pentru intervenție chirurgicală asupra CV.

Rezultate. Am apreciat metodele de tratament chirurgical a pacienților cu afecțiuni benigne ale corzilor vocale în funcție de unele caracteristici medico-sociale. Din totalul de 248 de pacienți incluși în studiu, 135 (54,4%) au fost supuși intervenției chirurgicale prin MR și 113 (45,6%) - prin ML. MR s-a aplicat la 46,7% bărbați și la 53,3% femei, iar ML – la 54,0% bărbați și la 46,0% femei (*fig. 1, 2*). Diferențe statistice semnificative în funcție de sexul pacienților nu s-au constatat ($P > 0,05$).

Așadar, intervenției chirurgicale prin microlaringoscopie suspendată cu utilizarea instrumentarului „rece” au fost supuși 135 de pacienți și cu utilizarea laserului CO₂ 113 pacienți, similar în funcție de sex.

Analiza utilizării metodelor chirurgicale în funcție de profesia pacienților a constatat că MR s-a aplicat statistic semnificativ mai frecvent la profesioniștii vocii vorbite sau cântate (16,3% prin MR și 7,1% prin ML; $P < 0,05$). Nu s-au constatat diferențe importante în grupul pacienților cu noxe profesionale (3,7% prin MR și 8,0% prin ML; $P > 0,05$) și în grupul pacienților

cu alte profesii (80,0% prin MR și 85,0% prin ML; $P > 0,05$) (*fig. 3, 4*).

Pacienții din mediul rural au fost operați mai frecvent prin MR (55,6% prin MR și 24,8% prin ML; $P < 0,001$), iar pacienții din mediul urban – prin ML (44,4% prin MR și 75,2% prin ML; $P < 0,001$).

Valoarea medie a vârstei pacienților, care au suportat intervenție chirurgicală prin ML, era statistic semnificativ mai mare (44,83±1,3 ani), comparativ cu vârsta medie a pacienților tratați prin MR (40,93±1,1 ani; $P < 0,05$).

Perioada de spitalizare a pacienților cu afecțiuni benigne ale CV era similară în funcție de intervenția chirurgicală aplicată: 7,27±0,3 zile la pacienții operați prin MR și 7,91±0,6 zile la pacienții operați prin ML ($P > 0,05$). Astfel, până la 7 zile au fost spitalizați 92 (68,1%) de pacienți tratați prin MR și 70 (61,9%; $P > 0,05$) de pacienți tratați prin ML, de la 8 la 10 zile – 25 (18,5%) de pacienți tratați prin MR și 21 (18,6%; $P > 0,05$) de pacienți tratați prin ML, peste 10 zile – 18 (13,4%) pacienți tratați prin MR și 22 (19,5%; $P > 0,05$) de pacienți tratați prin ML.

Așadar, MR a fost utilizată mai frecvent la profesioniștii vocii vorbite sau cântate, la pacienții din mediul rural și la pacienții cu vârsta medie mai mică (40,93±1,1 ani). Dimpotrivă, ML s-a folosit mai frecvent la persoanele din mediul urban și la pacienții cu o vârstă medie mai mare (44,83±1,3 ani; $P < 0,05$). Nu s-au constatat diferențe statistice semnificative privind frecvența aplicării acestor metode chirurgicale la pacienții cu activitate profesională nocivă și cu alte profesii, și în funcție de perioada de spitalizare.

La pacienții cu procese morfologice benigne difuze ale CV MR a fost utilizată în 63,4% cazuri și ML în 36,6% cazuri. În cazul afecțiunilor benigne localizate ale CV MR s-a aplicat la 53,0% și ML la 47,0% pacienți. Însă, diferențe statistice semnificative nu s-au constatat ($P > 0,05$). Dimpotrivă, în grupul de pacienți cu paralizii bilaterale ale CV MR s-a utilizat statistic semnificativ mai rar, comparativ cu ML (23,1% și 76,9%, respectiv; $P < 0,05$).

MR s-a folosit mai frecvent la pacienții cu noduli vocali (78,9% tratați prin MR și 21,1% tratați prin ML; $P < 0,001$), cu chisturi ale CV (75,0% tratați prin

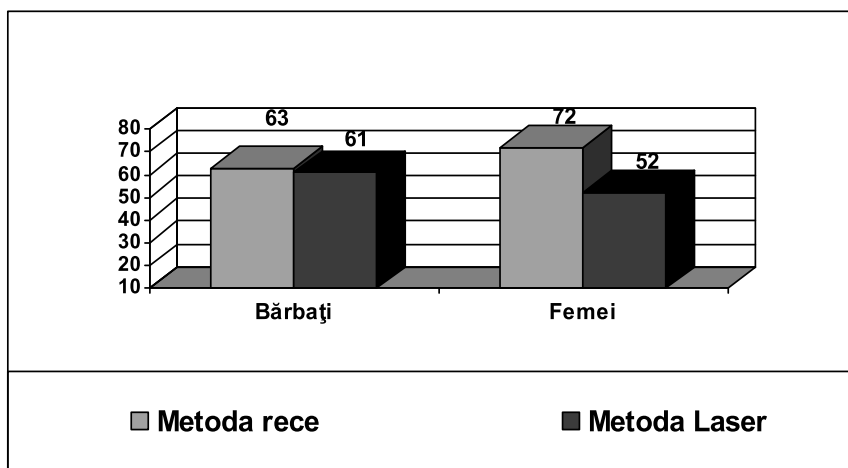


Fig. 1. Repartizarea pacienților cu afecțiuni benigne ale CV (cifre absolute) în funcție de sex și intervenția chirurgicală aplicată

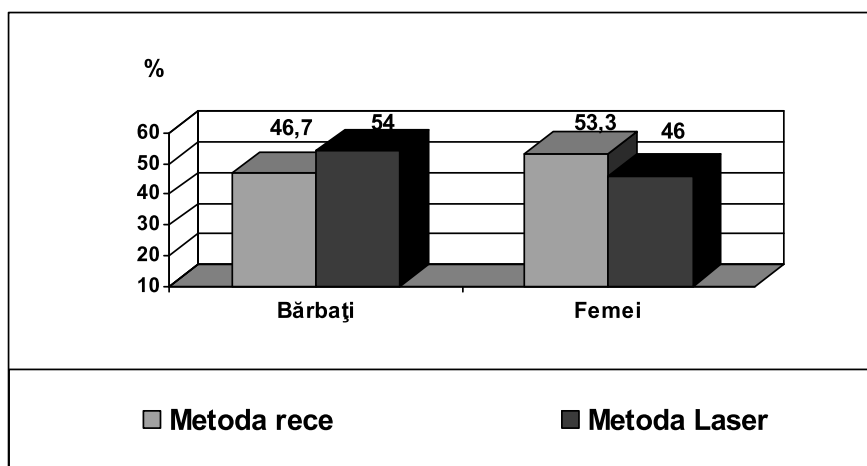


Fig. 2. Repartizarea pacienților cu afecțiuni benigne ale CV (%) în funcție de sex și intervenția chirurgicală aplicată

MR și 25,0% tratați prin ML; $P < 0,05$) și cu laringite cronice (22,2% tratați prin MR și 13,2% tratați prin ML; $P < 0,01$) (tab. 1).

Nu s-au constatat deosebiri importante în utilizarea metodelor de tratament chirurgical a formațiunilor polipoase (46,3% tratați prin MR și 53,7% tratați prin ML; $P > 0,05$), a papilomatozei glotice (57,7% tratați prin MR și 42,3% tratați prin ML; $P > 0,05$), a

papilomului unic (69,2% tratați prin MR și 30,8% tratați prin ML; $P > 0,05$), a sinechiilor anterioare (50,0% tratați prin MR și 50,0% tratați prin ML; $P > 0,05$), a granulomului de apofiză vocală (30,0% tratați prin MR și 70,0% tratați prin ML; $P > 0,05$). Absența diferențelor în aplicarea metodelor de tratament chirurgical a afecțiunilor enumerate anterior, posibil, este determinată de numărul mic de pacienți din fiecare

Tabelul 1

Utilizarea metodelor de tratament chirurgical (MR sau ML) a diferitor afecțiuni benigne ale CV

Afecțiunea CV	Total	Metoda „rece”		Metoda laser		P
		abs.	%	abs.	%	
Noduli vocali	19	15	78,9	4	21,1	<0,001
Formațiuni polipoase	108	50	46,3	58	53,7	>0,05
Papilomatoza glotică	26	15	57,7	11	42,3	>0,05
Papilom unic	13	9	69,2	4	30,8	>0,05
Sinechii anterioare	2	1	50,0	1	50,0	>0,05
Granulom de apofiză vocală	10	3	30,0	7	70,0	>0,05
Chisturi ale CV	12	9	75,0	3	25,0	<0,05
Paralizii bilaterale	13	3	23,1	10	76,9	<0,01
Laringită cronică	45	30	22,2	15	13,2	<0,01

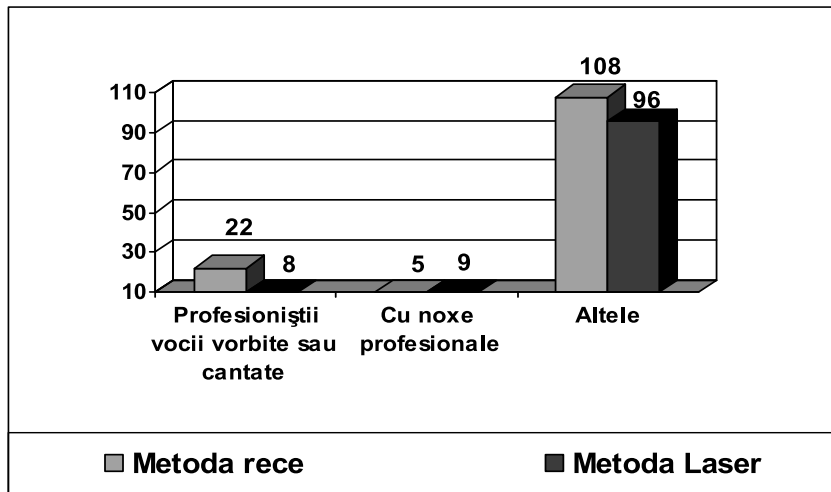


Fig. 3. Frecvența utilizării metodelor chirurgicale (cifre absolute) la pacienții cu afecțiuni benigne ale CV în funcție de profesie

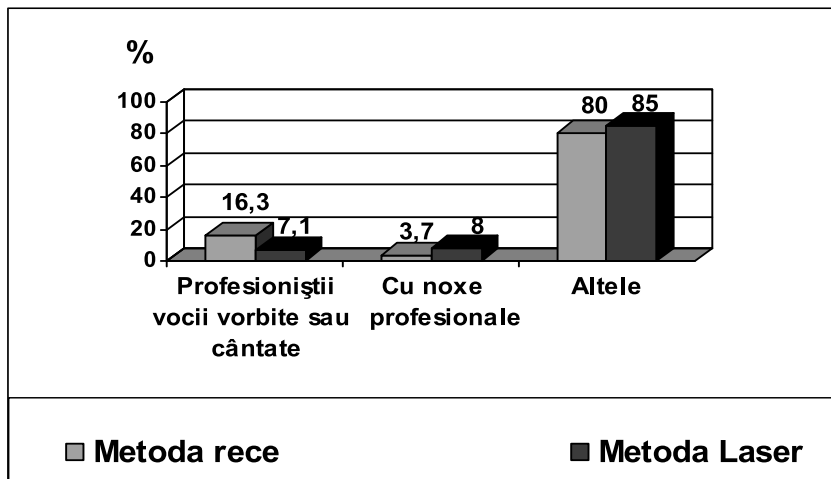


Fig. 4. Frecvența utilizării metodelor chirurgicale (%) la pacienții cu afecțiuni benigne ale CV în funcție de profesie

grup: de la 2 la 26. Doar un grup era constituit din 45 de pacienți și alt grup – din 108 pacienți.

Rezultate similare s-au obținut și la evaluarea frecvenței aplicării metodei de tratament chirurgical în funcție de localizarea leziunii pe CV. Astfel, 70 (51,5%) de pacienți cu localizarea unilaterală a leziunii pe CV au fost tratați prin MR și 63 (55,8%) de pacienți - prin ML ($P > 0,05$), 65 (48,1%) de pacienți cu localizare bilaterală a leziunii pe CV au fost tratați prin MR și 50 (43,5%) de pacienți – prin ML ($P > 0,05$).

Evaluarea perceptivă a vocii a înregistrat în ambele grupe o îmbunătățire a parametrilor. Valorile medii ale scalei GRB au scăzut semnificativ de la nivelurile preoperatorii la cele postoperatorii ($P < 0,001$) (tab. 2). Diferențe statistic semnificative între grupele de pacienți tratați prin diferite metode s-au determinat doar preoperator la factorul B ($1,61 \pm 0,05$ puncte la pacienții tratați prin MR și $1,77 \pm 0,04$ puncte la pacienții tratați prin ML; $P < 0,05$) și postoperator la 1-3

săptămâni la factorul R (0 puncte la pacienții tratați prin MR și $0,07 \pm 0,03$ puncte la pacienții tratați prin ML; $P < 0,01$). De asemenea, diferențe importante s-au constatat în cadrul fiecărui grup între primul și al doilea examen medical după operație.

Discuții. Leziunile benigne ale CV (localizate sau difuze) se formează din epiteliu și lamina propria. Abuzul, utilizarea eronată și uzura vocii determină, probabil, o tensiune mecanică excesivă și traume cu lezarea membranelor CV. Vindecarea leziunilor este însoțită de remodelarea stratului superficial al lamina propria și, într-o măsură mai mică, a epiteliului, care conduc la dezvoltarea unor afecțiuni benigne pe CV. Diverse studii demonstrează că modificările patologice ale afecțiunilor benigne ale CV apar în stratul superficial al lamina propria. Totuși, mecanismul formării acestui tip particular de leziune nu este pe deplin cunoscut [1].

Conform rezultatelor studiilor publicate în literatura de specialitate, prevalența polipilor CV con-

Tabelul 2

Evaluarea perceptivă a vocii conform versiunii simplificate a scalei GRBAS (GRB)

Factorii scalei GRB	Preoperator (1)	Postoperator 1-3 săptămâni (2)	Postoperator 2 luni (3)	P
MR				
Factorul G	1,13±0,3	0,69±0,5	0,50±0,2	1-2***, 1-3***, 2-3***
Factorul R	0,15±0,4	0	0	1-2 ***, 1-3 ***
Factorul B	1,61±0,5	0,95±0,3	0,37±0,5	1-2***, 1-3***, 2-3***
ML				
Factorul G	1,17±0,4	0,80±0,4	0,10±0,3	1-2***, 1-3***, 2-3***
Factorul R	0,16±0,4	0,07±0,3	0,01±0,1	1-2**, 1-3***, 2-3*
Factorul B	1,77±0,4	1,00±0,1	0,45±0,5	1-2***, 1-3***, 2-3***

stituie 45,1-46,6% cazuri [38, 93], edemului Reinke – 25,7% cazuri, pseudomixomatozei – 23,7% cazuri [2,3], nodulilor CV – 18,4-18,9% cazuri [2,3,4], chisturilor laringiene - 4,1-6,3% cazuri [2,3,5] și granuloamelor – 2,7% cazuri [2,3].

Formațiuni polipoase s-au diagnosticat în 43,5% din cazuri, papilomatoza glotică – în 10,5% din cazuri, leziuni nodulare – în 7,7% din cazuri, papilom unic – în 5,2% din cazuri, paralizii bilaterale ale CV în adducție – în 5,2% din cazuri, chisturi ale CV – în 4,8% din cazuri, granuloame de apofiză vocală – în 4,0% din cazuri și sinechii anterioare – în 0,8% din cazuri.

Lotul pacienților cu afecțiuni benigne ale CV, luată în studiu, este semnificativ, iar repartiția pe sexe este similară: 124 de cazuri la bărbați și 124 de cazuri la femei. Analizând distribuția în funcție de vârstă, cele 248 de cazuri se situează între 15 și 77 de ani cu vârsta medie a pacienților de 42,71±0,8 ani. Grupul de vârstă cel mai afectat este 46-55 de ani, reprezentând 55 de cazuri. Vârsta medie a pacienților (42,71±0,8 ani, de la 15 la 77 de ani), inclusiv a bărbaților (42,55±1,2 ani, de la 15 la 77 ani) și a femeilor (42,87±1,2 ani, de la 16 la 72 ani), corespunde datelor literaturii [6].

Astfel, cea mai frecventă patologie benignă a CV sunt formațiunile polipoase, diagnosticate la 108 pacienți cu vârsta medie 42,73±1,1 ani. Aceste leziuni s-au relevat statistic semnificativ mai frecvent la bărbați (51,6%), comparativ cu femeile (35,5%; P<0,05). Circa 1/4 (26,9%) dintre acestea se prezentau pediculate și 73,1% erau sesile. La 16 (14,8%) pacienți sediul formațiunii era paracomisural, la 62 (57,4%) - în treimea anterioară a CV și la 30 (27,8%) – în treimea medie a CV.

În plus, în ultimii ani se constată o creștere a morbidității prin laringite cronice hipertrofice, determinată și de factori ecologici favorizanți. În studiul nostru, laringitele cronice constituiau circa 1/5 (18,1%) din totalul leziunilor benigne ale CV.

Tabloul clinic al afecțiunilor benigne ale CV este predominant de disfonie sau afonie (98,8%), randa-ment vocal scăzut (70,2%), hemaj (19,0%), dispnee (16,9%), parestezii (14,1%) și tuse iritativă (5,6%).

Există o multitudine de factori favorizanți și agravanți în evoluția maladiilor benigne laringiene [7]. Rezultatele noastre au constatat debut idiopatic la 160 (64,5%) de pacienți, debut după un efort vocal - la 55 (22,2%) de pacienți, debut după infecția căilor respiratorii superioare, intoxicare sau traumă – la 12 (4,8%) pacienți și debut după intervenție chirurgicală - la 21 (8,5%) de pacienți.

Studiul nostru este comparabil cantitativ cu loturile examinate în centre de referință și ne permite a face observații și recomandări pertinente cu valoare de generalizare. Polipii, papilomatoza glotică și laringita cronică hipertrofică sunt cele mai frecvente leziuni, care alcătuiesc circa 72% din toate afecțiunile benigne ale CV. Identificarea factorului cauzator este de primă importanță, deoarece tratamentul eficace trebuie să elimine acești factori [7].

Laserul, comparativ cu chirurgia endolaringiană tradițională, posedă precizie perfectă în excizia leziunii și hemostază excelentă [8,9], afectare minimă a structurilor CV, exereza completă cu limită de securitate efectuată în țesut sănătos, rată mai mică de complicații postoperatorii și vindecare rapidă cu spitalizare de scurtă durată și cu costuri minime. Însă, perioada de recuperare vocală după chirurgia laser CO2 este sensibil mai mare decât după microchirurgia laringiană [2,3,8].

Spre deosebire de laser, instrumentele „reci” oferă percepție tactilă în timpul microdisecției delicate, facilitează protejarea maximă a microstructurii stratificate (membrana și epiteliul) a CV. Nu există nici un principiu de bază pentru alegerea laserului versus instrumentele „reci”, și decizia este legată de preferințele și aptitudinile individuale ale chirurgului. În general, disecția tangențială exactă în membrana

superficială se efectuează mai bine cu instrumentele „reci” [10].

Ca mijloc de manipulare a țesutului, laserul este un component valoros al echipamentului laringologilor și rolul său va fi extins în viitoarea tehnologie performantă cu laser. Totodată, este foarte important să nu se extindă prea mult indicațiile acestei tehnologii. Este necesar de a stabili avantajele, dezavantajele, eficacitatea și limitele tehnicilor chirurgicale existente în microchirurgia endoscopică laringiană cu laser CO2 sau cu instrumente „reci” (micropense și foarfece). Mai mult, în literatura de specialitate din țară nu s-au făcut studii și referiri la tema în discuție. Datele din literatura internațională privind estimarea comparativă a rezultatelor tratamentului afecțiunilor benigne ale CV cu utilizarea laserului CO2 sau cu utilizarea instrumentarului „rece” sunt puține și nesistematizate.

Rezecția fonomicrochirurgicală a polipului și papilomatozei CV este preferabilă tratamentului convențional și/sau ablației leziunii. În formele difuze de papilomatoză laringiană se utilizează vaporizarea, iar în formele localizate - ablația papilomului prin microchirurgie clasică, urmată de vaporizarea patului tumoral [9].

Chirurgia cu utilizarea laserului în nodulii vocali nu are beneficiu, comparativ cu utilizarea instrumentelor microchirurgicale. Enuclarea chisturilor CV prin microlaringoscopie directă este cea mai eficientă metodă de tratament chirurgical a acestor leziuni benigne ale CV [5].

Rezultatele locale sunt similare în ambele grupe de pacienți, tratați prin metoda chirurgicală microlaringoscopică cu utilizarea instrumentelor microchirurgicale și a laserului, însă, perioada de vindecare era mai mică, iar rezultatele funcționale mai bune la pacienții tratați prin microlaringoscopie cu utilizarea instrumentelor microchirurgicale [11].

În general, rezultatele chirurgicale, funcționale și de recuperare a microlaringoscopiei suspendate cu utilizarea laserului CO2 sunt superioare chirurgiei convenționale în cazul respectării indicațiilor, contraindicațiilor, principiilor generale și tehnicii abordului endoscopic [12].

Totodată, indiferent de metoda chirurgicală aplicată, reînțoarcerea la vocea normală nu este garantată niciodată. Perioada postoperatorie, în decursul căreia vocea poate fi reabilitată, este îndelungată, iar tratamentul postoperator obligatoriu este parte integrantă a tratamentului complex pentru reabilitarea vocii [10].

Postoperator, la decizia chirurgului este recomandat repaus vocal timp de 7-10 zile. Majoritatea pacienților își recapătă 90% sau mai mult din vocea lor

normală în decurs de 2-3 luni după intervenția chirurgicală.

Noi am utilizat MR statistic semnificativ mai des la pacienții cu noduli vocali (78,9% tratați prin MR și 21,1% tratați prin ML; $P < 0,001$), cu chisturi ale CV (75,0% tratați prin MR și 25,0% tratați prin ML; $P < 0,05$) și cu laringite cronice (22,2% tratați prin MR și 13,2% tratați prin ML; $P < 0,01$), iar ML – cu certitudine statistică mai frecvent în paralizările bilaterale ale CV (23,1% tratați prin MR și 76,9% tratați prin ML; $P < 0,01$).

Nu am constatat diferențe autentice privind metoda de tratament chirurgical a formațiunilor polipoase (46,3% tratați prin MR și 53,7% tratați prin ML; $P > 0,05$), a papilomatozei glotice (57,7% tratați prin MR și 42,3% tratați prin ML; $P > 0,05$), a papilomului unic (69,2% tratați prin MR și 30,8% tratați prin ML; $P > 0,05$), a sinechiilor anterioare (50,0% tratați prin MR și 50,0% tratați prin ML; $P > 0,05$), a granulomului de apofiză vocală (30,0% tratați prin MR și 70,0% tratați prin ML; $P > 0,05$). Absența diferențelor semnificative este determinată, posibil, de numărul mic de pacienți - de la 2 până la 26.

De asemenea, nu s-au remarcat diferențe semnificative statistic în utilizarea metodelor chirurgicale de tratament la pacienții cu boli difuze benigne ale CV (MR a fost aplicată în 63,4% cazuri și ML - în 36,6% cazuri) și la pacienții cu boli localizate benigne ale CV (MR s-a utilizat în 53,0% și ML - în 47,0% cazuri).

Cum am menționat anterior, microlaringoscopia suspendată cu utilizarea laserului CO2, comparativ cu chirurgia endolaringiană tradițională, este o metodă eficientă de tratament cu importante avantaje intraoperatorii și postoperatorii, inclusiv costuri minime de menajare a pacienților cu spitalizare de scurtă durată sau chiar fără spitalizare [8,12].

Metoda chirurgicală, care am aplicat-o pacienților cu afecțiuni benigne ale CV, nu a influențat durata medie de spitalizare: $7,27 \pm 0,3$ zile la pacienții tratați prin MR și $7,91 \pm 0,6$ zile la pacienții tratați prin ML ($P > 0,05$). Circa 2/3 din pacienți (68,1% tratați prin MR și 61,9% tratați prin ML) au fost spitalizați până la 7 zile, 18,5% pacienți tratați prin MR și 18,6% pacienți tratați prin ML – în limitele 8-10 zile, 13,4% pacienți tratați prin MR și 19,5% pacienți tratați prin ML - peste 10 zile. Însă, aceste diferențe nu au atins certitudine statistică.

Așadar, ML a fost aplicată mai frecvent la pacienții din mediul urban, la pacienții cu vârsta medie mai mare și în paralizările bilaterale ale CV. MR s-a utilizat preponderent la profesioniștii vocii vorbite sau cântate, la pacienții cu vârsta medie mai mică, la pacienții din mediul rural, la pacienții cu noduli vocali, chisturi

ale CV și laringite cronice. Nu s-au constatat diferențe statistice privind metoda de tratament chirurgical aplicată pacienților cu noxe profesionale și cu alte profesii, cu formațiuni polipoase, papilomatoză glotică, papilom unic, sinechii anterioare, granulom de apofiză vocală.

Puține studii estimează rezultatele tratamentului pacienților cu afecțiuni benigne ale CV prin metoda chirurgicală microlaringoscopică cu folosirea instrumentelor microchirurgicale, comparativ cu utilizarea laserului CO₂. Unii autori au constatat rezultate anatomice similare în ambele grupe de pacienți, însă, perioada de vindecare era mai mică, iar rezultatele funcționale mai bune la pacienții tratați prin microlaringoscopie cu utilizarea instrumentelor microchirurgicale [11].

Utilizarea metodei tradiționale și a laserului CO₂ în tratamentul pacienților cu afecțiuni benigne ale CV a constatat, practic la toți pacienții, rezultate bune [2,3,9], indiferent de localizarea leziunii [9]. S-a ameliorat subiectiv și cantitativ vocea [6].

În studiul nostru, ML s-a aplicat statistic semnificativ mai frecvent la pacienții cu paralizie bilaterală de CV în adducție. Dimpotrivă, MR s-a folosit mai frecvent la pacienții cu afecțiuni benigne ale CV și mobilitate normală a CV.

După decorticare, putem vorbi de o cicatrizare completă numai peste 6 săptămâni. Procesul de cicatrizare se va realiza concomitent cu reabilitarea vocală, pentru a nu admite forme compensatorii defectuoase de fonație (voce de benzi, hipercontractia muscularii endo- și exolaringiene).

În scopul excluderii posibilității de atingere și depășire a ligamentului vocal, se aplică o undă laser CO₂ de un voltaj mic (până la 6 W) la 1 mm de la comisura anterioară și la 1-2 mm de la comisura posterioară. Totodată, în chirurgia laser vindecarea este mai grea, edemul postoperator persistă mai mult timp, congestia este mai pronunțată, iar perioada de cicatrizare este mai lungă.

În scopul obținerii unei cicatrizări bune, este util de lăsat marginea articulară a CV intactă. Atât în MR, cât și în ML, dar mai mult în ML, o mare atenție se acordă ligamentului vocal posterior.

Cicatrizare completă s-a constatat la 3 săptămâni postoperator la 19,0% pacienți în grupul de tratament prin MR și la 12,5% pacienți în grupul de tratament prin ML ($P>0,05$), cicatrizare incompletă – la 81,0% pacienți în grupul de tratament prin MR și la 87,5% pacienți în grupul de tratament prin ML ($P>0,05$). La 2-12 luni postoperator acest parametru a constituit, respectiv, 92,3% pacienți în grupul de tratament prin MR și 100,0% pacienți în grupul de tratament prin ML ($P>0,05$), 7,7% pacienți în grupul de tratament

prin MR și 0% pacienți în grupul de tratament prin ML ($P>0,05$). Totodată, nu trebuie să uităm că și tehnica și aparatul laser au o semnificație asupra cicatrizării CV, precum și particularitatea individului și experiența medicului.

Evaluarea perceptivă a vocii a relevat în ambele grupe o ameliorare semnificativă a parametrilor perceptivi ai vocii. Valorile medii ale scalei GRB au scăzut semnificativ postoperator, comparativ cu etapa preoperatorie. Diferențe autentice s-au determinat și în cadrul fiecărui grup în parte, între prima și a doua examinare medicală postoperatorie.

Așadar, preoperator neregularitatea și vibrația diminuată a CV s-au constatat mai frecvent în grupul de pacienți cu afecțiuni benigne ale CV tratați prin MR, iar insuficiența glotică a CV și voce de benzi - mai frecvent în grupul de pacienți cu afecțiuni benigne ale CV tratați prin ML.

În decorticări avem totdeauna vibrația dereglată cu zone nonvibrante, unde mucoasa CV este diminuată, cu insuficiență glotică persistentă și cu participarea benzilor ventriculare în fonație.

Echipele multifuncționale de îngrijire a vocii, care includ, cel puțin, un otolaringolog și un logoped, au avut un rol important în progresele recente în laringologie. Echipa determină necesitatea și perioada de intervenție chirurgicală, pregătirea pacientului pentru operație și reabilitarea după intervenția chirurgicală [10].

În **concluzie**, putem susține că microchirurgia endoscopică laringiană cu utilizarea instrumentelor „reci” este metoda de preferință la pacienții cu leziuni de dimensiuni mici ale CV: noduli vocali, chisturi, granuloame, polipi mici. Microchirurgia CV cu laser CO₂ este o metodă care se utilizează atunci când leziunea CV este difuză și în timpul intervenției chirurgicale se așteaptă o hemoragie mai pronunțată, care poate face actul chirurgical dificil de efectuat, neavând o vizibilitate bună a structurilor CV. În cazul paraliziei bilaterale a CV în adducție, noi utilizăm cu succes laser-ul CO₂, având pregătite, în prealabil, aspiratorul și electrocauterul.

Bibliografie

1. Johns MM. *Update, on the etiology, diagnosis, and treatment of vocal fold nodules, polyps and cysts*. Our Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg., 2003, vol. 11, p.456-461.
2. Doroș C., Cotulbea S., Poenaru M. et al. *Conduita terapeutică modernă în tumorile benigne laringiene*. Conferința Națională de O.R.L., București, 2005, p.26-27.
3. Poenaru M., Cotulbea S., Doroș C. et al. *Microchirurgia endoscopică cu laser CO₂ în tratamentul afecțiunilor benigne laringiene*. Al XXX-lea Congres Național O.R.L. Craiova, 2002, p.39-40.

4. Milutinovic Z. *Phonosurgical therapy of nodular lesions of the vocal cords*. Srp. Arh. Celok. Lek., 1998, vol. 126, p.248-252.
5. Milutinovic Z. *Phonosurgical treatment of vocal cord cysts*. Srp. Arh. Celok. Lek., 1998, vol. 126, p.379-381.
6. Siupsinskiene N. *Importance of voice quality evaluation in the assessment of treatment outcome after endolaryngeal microsurgery*. Medicina (Kaunas), 2002, vol. 38, p.1183-1191.
7. Albu S., Mureșan R., Călina A. et al. *Laringitele cronice granulomatoase nespecifice. Evoluție și tratament*. Revista Română de ORL, 2003, no. 4, p.245-248.
8. Egeli E., Oghan F., Alper M. et al. *Unusual case of laryngeal tumor (capillary hemangioma) obturating the larynx*. Ann. Otolaryngol. Chir. Cervicofac., 2005, vol. 122, p.154-156.
9. Poenaru M., Doros C., Bărbos C. et al. *Laserul CO₂ în tratamentul unor afecțiuni O.R.L. – experiența noastră*. Oto-Rino Laringologia, 1999, no. 1-2, p.51-54.
10. Garrett CG., Ossoff RH. *Phonemicsurgery II: surgical techniques*. Otolaryngologic clinics of North America, 2003, vol. 33, no. 5, p.1063-1070.
11. Улоза ВД. Учредительный конгресс международной ассоциации фонохирургов. Вестник оториноларингологии, 1991, no. 5-6, с.80-82.
12. Плужников МС., Рябова МА., Карпищенко СА. и др. Лазерная хирургия рубцовых стенозов гортани. Вестник оториноларингологии, 2003, no. 1, с.4-8.

FACTORII DE RISC ÎN DEZVOLTAREA SINDROMULUI DISFUNCȚIEI MULTIPLE DE ORGANE ÎN CHIRURGIA CARDIACĂ PEDIATRICĂ

Alexandru Botizatu – asist. univ., șef departament ATI, doctorand,
USMF „Nicolae Testemițanu” Catedra Anesteziologie și Reanimatologie Nr. 2,
IMSP Spitalul Clinic Republican
alexandru.botizatu@usmf.md, tel. 069979555

Rezumat

Sindromul disfuncției multiple de organe (MODS) este important datorită apariției sale frecvente în unitatea de terapie intensivă pediatrică. Odată cu dezvoltarea cardiocirurgiei cu aplicarea circulației extracorporeale (CEC) a devenit evident că prezintă un factor de risc aparte după gravitatea complicațiilor cu disfuncții multiple de organe. Chirurgia cardiacă cu circulație extracorporeală este asociată cu răspuns inflamator sistemic ce poate evolua până la sindromul de disfuncție multiplă de organe (MODS) și deces. Copii au un risc crescut de a dezvolta MODS, datorită particularităților legate de CEC precum și imaturității sistemelor de organe.

Cuvinte-cheie: chirurgie cardiacă, copii, circulație extracorporeală, sindromul disfuncției multiple de organe

Summary. Risk factors for multiple organ dysfunction syndrome in in pediatric cardiac surgery

Multiple organ dysfunction syndrome (MODS) is important because of its frequent occurrence in the pediatric intensive care unit. With the development of cardiac surgery with cardiopulmonary bypass (CBP) implementation, it has become obvious that presents a special risk factor for severe complications with multiple organ dysfunction. Cardiac surgery with cardiopulmonary bypass is associated with systemic inflammatory response that can progress to multiple organ dysfunction syndrome (MODS) and death. Children are at increased risk of developing MODS due to their immaturity organ systems and about CBP.

Key words: cardiac surgery, children, cardio-pulmonary bypass, MODS

Резюме. Факторы риска в развитии синдрома полиорганной недостаточности в детской кардиохирургии

Синдром полиорганной недостаточности (СПОН) имеет важное значение из-за его частой встречаемости в педиатрическом отделении интенсивной терапии. С применением искусственного кровообращения (ИК) в кардиохирургии стало очевидным, что это представляет особый фактор риска для развития СПОН. Кардиохирургия с искусственным кровообращением связана с системным воспалительным ответом, который может прогрессировать до синдрома полиорганной недостаточности и смерти. Дети подвергаются повышенному риску развития СПОН из-за особенностей, связанных с ИК и незрелых систем органов.

Ключевые слова: сердечная хирургия, дети, искусственное кровообращение, полиорганная недостаточность

Actualitatea temei

Sindromul de disfuncție multiplă de organe (MODS – Multiple Organ Dysfunction Syndrome) reprezintă una din cele mai complexe și provocatoa-

re patologii întâlnite în unitățile de terapie intensivă, cu răsunet critic asupra individului, indiferent de sex, vârstă sau rasă, cu evoluție fulminantă a noilor insuficiențe de organe, incidența înaltă a complicațiilor

severe, costuri fabuloase de tratament, frecvente rezultate nefavorabile pe fundalul TI, deces inevitabil fără terapie intensivă.

Un răspuns inflamator necontrolat pare să joace un rol semnificativ în morbiditatea sau mortalitatea observate la pacienții supuși CEC. Răspunsul inflamator contribuie la patogeneza disfuncției acute în sistemul pulmonar, cardiovascular, neurologic, splanchnic, hematologic și imunitar după o intervenție chirurgicală cardiacă.

Pacienții pediatrici sunt mai sensibili la răspunsul inflamator după CEC din mai multe motive, incluzând cererile metabolice mai mari, vascularizarea pulmonară reactivă și imaturitatea sistemelor de organe cu homeostazia alterată.

Copiii și nou-născuții au deasemenea, un risc crescut din cauza discrepanței uriașe dintre mărimea circuitului CEC și pacient, cu volume a circuitului de perfuzie de la 200% la 300% mai mare decât volumul de sânge circulant al pacientului. În plus, cererea mai mare de metabolizare a sugarilor necesită debite mai mari, nou-născuții fiind perfuzați la rate de până la 200 ml/kg/min. În această ordine de idei, sunt revizuite componentele răspunsului inflamator după CEC cu referire în special la grupa de vârstă pediatrică, inclusiv impactul de vârstă asupra sistemelor de organe. În plus, strategiile actuale de monitorizare, prevenire și tratament a răspunsului inflamator după CEC la copii sunt limitate. Efectele nocive ale CEC și răspunsul inflamator ulterior, sunt urmare a condițiilor extreme întâlnite în timpul suportului extracorporeal, inclusiv activarea celulelor în contact cu suprafețele externe ale circuitului extracorporeal, stresul mecanic al clampării aortei, ischemia-reperfuzia țesuturilor, hipotensiunea arterială, perfuzia nonpulsatilă, hemodiluția cu anemie relativă, produsele administrării de sânge, administrarea de heparină și protamină, hipotermia^[1,2]. Rezultatul final al acestui răspuns inflamator complex sunt leziuni endoteliale, extravazările capilare și în final sindrom de disfuncție multiplă de organe.

Obiectiv

Estimarea factorilor de risc precipitanți de dezvoltare a MODS la copiii operați pe cord în condiții de CEC.

Material și metode

Retrospectiv au fost evaluați toți copiii, cu vârsta de la 0 până la 18 ani, supuși intervenției chirurgicale pe cord în condiții de circulație extracorporeală admiși în secția de anestezie și terapie intensivă pentru MCC din cadrul Spitalului Clinic Republican pe perioada anului 2015. La toți pacienții admiși în secția ATI au fost documentate vârsta, masa corporală, diagnosticul chirurgical, durata CEC, durata clampării de aortă,

disfuncția de organe, scorul pMODS², durata ventilației artificiale pulmonare, durata de ședere în secția ATI, indecele de mortalitate.

Pacienții cu MODS au fost identificați analizând următorii parametri: presiunea arterială invazivă, presiunea venoasă centrală, frecvența contracțiilor cardiace, frecvența respiratorie, pulsoximetria periferică, capnografia, indecele inotrop, dezechilibrul acido-bazic și gazos, nivelul de lactat seric, diureza, gradientul de temperatură, scala Glasgow, cantitatea de leucocite, eritrocite, trombocite, fibrinogen, nivelul INR, creatinina serică, ureea serică, bilirubina serică, transaminazemia.

MODS a fost definit ca apariția a 2 și mai multe disfuncții de organe apărute simultan, criteriile aplicate au fost după Goldstein 2005¹. *Sistemul cardiovascular*: necesitatea în suport ino-vasoactiv sau excesul de baze (BE) >-5, lactatul seric >4 mmol/L, oliguria <0,5 ml/kg/oră, gradientul de temperatură >3. *Sistemul respirator*: PaO₂/FIO₂ <300 în absența cianozei de geneză cardiacă sau afecțiune pulmonară preexistentă sau PaCO₂ > 65 mmHg sau 20 mm Hg peste valoarea inițială a PaCO₂ sau necesitatea de FIO₂ >50% pentru menținerea saturației >92%. *Sistemul Nervos*: Scorul Glasgow <11p sau schimbare acută în statusului mental cu o scădere în Scorul Glasgow >3 puncte de la valoarea inițială. *Sistemul hemostazic*: trombocitele <80,000/mm³ sau o scădere cu 50% din cea mai înaltă valoare înregistrată din ultimele 3 zile (pentru patologia cronică hematologică/oncologică) sau INR >2, fibrinogenul <2 g/l. *Sistemul renal*: creatinina serică >2 ori peste limita normală de vârstă. *Sistemul hepatic*: bilirubina totală >4 mg/dL (nu se aplică pentru nou-născuți) sau ALT de 2 ori crescut peste limita normală de vârstă. Pacienții au fost repartizați în 2 loturi: pacienții care au dezvoltat MODS și cei care nu au dezvoltat MODS. Statisticile descriptive sunt prezentate ca media ± SD sau mediana și intervalul. Analizele comparative au fost efectuate cu ajutorul statisticilor χ^2 pentru datele categorice, testul t-student bilateral nepereche a fost utilizat pentru date continue cu o distribuție normală și testul U Mann-Whitney dacă distribuția a fost anormală. Analiza statistică a fost realizată cu ajutorul programului statistic (Microsoft, Office Excel 2007, SP3 MSO). Variabilele au fost considerate semnificative la valori P, mai mici de 0.05.

Rezultate

În perioada 1 ianuarie 2015 și 31 decembrie 2015 au fost admiși 152 pacienți copii operați pe cord în condiții de CEC. Au fost 83(54,6%) sex masculin și 69(45,4%) sex feminin. Vârsta medie a grupului de studiu a constituit 39,3(±7,8) luni, durata în ATI a fost de 3,1(±0,5) zile. Scorul pMODS în prima zi de ad-

mitere în UTI a fost de $6,6 \pm 0,2$. MODS a fost identificat la 27(17,7%) dintre pacienții studiați.

Evaluarea factorilor predispozanți.

Vârsta ($41,3 \pm 19,9$ versus $39,1 \pm 8,6$ luni, $p=0,4$) și masa corporală ($15,3 \pm 5,5$ versus $15,5 \pm 2,3$ kg, $p=0,5$) nu au avut semnificație statistică între loturi. Scorul preanestezic RACHS-1 a fost mult mai mare în grupul MODS (1,5 [1-3] versus 2,6 [1-4] puncte, $p<0,0001$), deasemena durata CEC ($132,9 \pm 26,6$ versus $56,9 \pm 6,5$ minute, $p<0,0001$) și durata clampării aortei ($94,6 \pm 21,7$ versus $35,1 \pm 5,5$ minute, $p<0,0001$) au fost semnificativ mai înaltă la pacienții cu MODS (tab. 1).

Tabelul 1

Comparația între grupele I și II în ceea ce privește factorii predispozanți pentru dezvoltarea MODS

Parametrii	Pacienții cu MODS	Pacienții fără MODS	Valoarea p
Vârsta (luni)	41,3±19,9	39,1±8,6	0,4
Masa corporală (kg)	15,3±5,5	15,5±2,3	0,5
Sex (m) %	18(66,7)	66 (52,8)	0,18
RACHS-1 (categoria)	2,6 (1-4)	1,5 (1-3)	<0,0001
CEC (min)	132,9±26,6	56,9±6,5	<0,0001
Clamp aorta (min)	94,6±21,7	35,1±5,5	<0,0001

Evaluarea rezultatelor clinice.

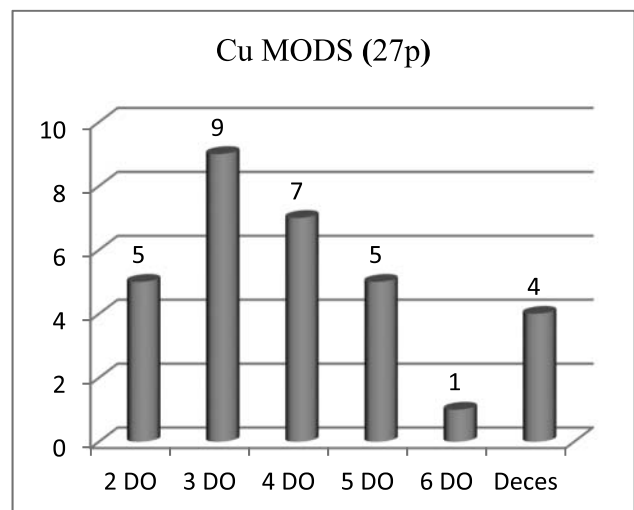
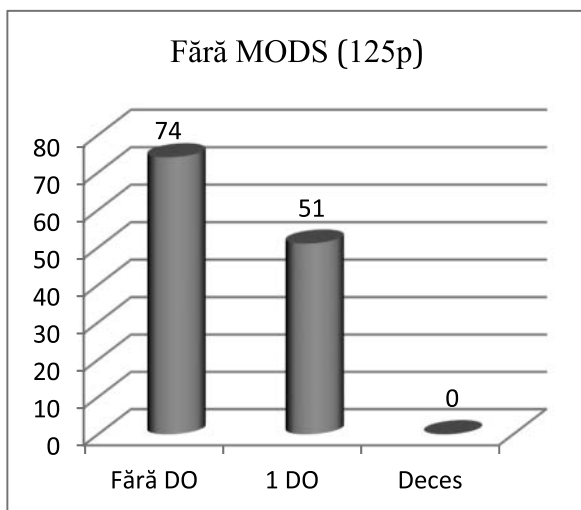
Pacienții din grupul MODS au fost supuși unei perioade mai lungi la ventilație mecanică ($34,7 \pm 9,5$ versus $14,2 \pm 1,4$ ore, $p<0,0001$), durata crescută în UTI ($6,8 \pm 2,4$ versus $2,2 \pm 0,2$ zile, $p<0,0001$). Numărul de leucocite ($14,7 \pm 1,6$ versus $12,2 \pm 0,6 \cdot 10^9/l$, $p=0,0014$), trombocite ($144 \pm 16,7$ versus $191,2 \pm 9,8 \cdot 10^9/l$, $p<0,0001$) nivelul alaninamintransferazei ($60,4 \pm 17,3$ versus $25,4 \pm 2,3$ U/l, $p<0,0001$) bilirur-

binemia totală ($17,9 \pm 4,3$ versus $13,7 \pm 1,6$ mcmol/l, $p=0,019$) urea serică ($4,5 \pm 0,9$ versus $3,3 \pm 0,2$ mcmol/l, $p=0,00011$) creatinemia ($53,6 \pm 9,7$ versus $42,4 \pm 2,9$ mcmol/l, $p=0,002$) lactatul seric ($3,2 \pm 0,6$ versus $2,03 \pm 0,2$ mmol/l, $p=0,00002$) în grupul pacienților cu MODS a fost semnificativ mai înalt. Indecel de protrombină ($65,7 \pm 4,6$ versus $73,8 \pm 2,2$ %, $p=0,0012$) fibrinogenul seric ($2,2 \pm 0,2$ versus $2,7 \pm 0,1$ g/l, $p=0,0009$) indecele oxigenării ($303,2 \pm 54,6$ versus $425 \pm 17,2$ $p<0,0001$) s-a înregistrat semnificativ scăzut la pacienții cu MODS (tab. 2).

Tabelul 2

Comparația între grupele I și II în ceea ce privește rezultatele clinice în perioada postoperatorie

Parametrii	Grup MODS	Grup fără MODS	Valoarea p
Durata UTI (zile)	6,8±2,4	2,2±0,2	<0,0001
Durata VAP (ore)	34,7±9,5	14,2±1,4	<0,0001
PaO ₂ /FiO ₂	303,2±54,6	425±17,2	<0,0001
Leucocitele în sânge (*10 ⁹ /l)	14,7±1,6	12,2±0,6	0,0014
Trombocite (*10 ⁹ /l)	144±16,7	191,2±9,8	<0,0001
AST seric (u/l)	158,5±37,8	77,5±12,5	<0,0001
ALT seric (u/l)	60,4±17,3	25,4±2,3	<0,0001
Bilirubinemia (mcmol/l)	17,9±4,3	13,7±1,6	0,019
Indecel protrombinic (%)	65,7±4,6	73,8±2,2	0,0012
Fibrinogenul seric (g/l)	2,2±0,2	2,7±0,1	0,0009
Ureea serică (mcmol/l)	4,5±0,9	3,3±0,2	0,00011
Creatinina serică (mcmol/l)	53,6±9,7	42,4±2,9	0,002
Lactatul seric (mmol/l)	3,2±0,6	2,03±0,2	0,00002



Graficul 1. Repartizarea pacienților după numărul disfuncției de organe (DO)

În lotul nostru de studiu s-au înregistrat 74 (48,6%) de pacienți care nu au evoluat în disfuncție de organe, iar la 58 (38,2%) pacienți a survenit disfuncția unui sistem de organe. La cinci pacienți (18,5%) din grupul cu MODS au fost afectate două sisteme de organe, trei sisteme de organe afectate la 9 (33,3%) pacienți, la 7 (25,9%) pacienți s-au înregistrat disfuncția a patru sisteme de organe, 5 (18,5%) pacienți au suportat disfuncția a maximum 5 sisteme de organe și un pacient a înregistrat șase sisteme afectate. Au fost înregistrate 4 decese în lotul de studiu, toți pacienții au suportat MODS (Graficul 1).

Concluzii

Acest studiu a fost efectuat într-un singur centru de chirurgie cardiacă pediatrică. Cu toate acestea, distribuția de vârstă, proporția relativă a cazurilor chirurgicale, precum și incidența MODS dintre pacienții noștri au fost similare cu cele raportate anterior^{3,4,5}, sugerând că populația noastră de studiu a fost reprezentativă. Un alt parametru important care a influențat incidența MODS a fost tipul intervenției chirurgicale, apreciat prin intermediul categoriilor RACHS-1, pacienții cu MODS supuși corecției chirurgicale pentru MCC s-au încadrat în categoriile 1-4 cu media grupului de 2,6. Pe baza criteriilor clinice stabilite pentru acest studiu retrospectiv, a fost posibil să se identifice faptul că pacienții cu CEC prelungită aparțin unei populații cu risc pentru dezvoltarea MODS

în perioada postoperatorie. Acești copii rămân pentru perioade mai lungi la ventilație mecanică pulmonară și în unitatea de terapie intensivă. MODS este mai mult decât un sindrom, este modelul modern universal al stărilor critice de orice etiologie, care permite de a aprecia prioritatea în stabilirea diagnosticului, profilaxia, tratamentul și prognosticul complicațiilor la pacienții gravi.

Bibliografie

1. Goldstein B. et al. *International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics*. *Pediatric critical care medicine*. 2005; T.6 №.1.C. 2-8.
2. Graciano A. L. et al. *The Pediatric Multiple Organ Dysfunction Score (P-MODS): development and validation of an objective scale to measure the severity of multiple organ dysfunction in critically ill children*. *Critical care medicine*, 2005; T.33. №. 7.C. 1484-1491.
3. Wilkinson J. D. et al. *Outcome of pediatric patients with multiple organ system failure*. *Critical care medicine*. 1986; T.14. №. 4.C. 271-274.
4. Proulx F. et al. *Timing and predictors of death in pediatric patients with multiple organ system failure*. *Critical care medicine*. 1994; T.22. №. 6.C. 1025-1031.
5. Seghaye M. C. et al. *Complement activation during cardiopulmonary bypass in infants and children. Relation to postoperative multiple system organ failure //The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1993; T. 106. №. 6.C. 978-987.

FENOMENELE DEZORGANIZATOARE ALE METABOLISMULUI ENERGETIC LA BOLNAVII CU MODS PE FUNDALUL SINDROMULUI ANEMIC

Doriana Cojocar - dr. în șt. med., conf. univ.,

Departamentul anesteziologie și terapie intensivă a Spitalului Clinic Republican

069091989, cojocar.doriana@yahoo.com

Rezumat

În literatura de specialitate fiziopatologia MODS-ului nu este complet elucidată, iar părțile componente ale lanțului de dezvoltare și amplificare ale acestui sindrom nu sunt expuse strict într-o logică anumită dependentă de organul/sistemul primar afectat, ceea ce presupune prezența unor mecanisme care țin de dezorganizarea unor fenomene responsabile de menținerea integrității homeostazice. Există multe controverse în literatura de specialitate legate de necesitatea corecției sindromului anemic, în deosebi la bolnavul critic. În această lucrare au fost determinați factorii dezorganizatori ai unității homeostazice la pacienții cu MODS pe fundalul sindromului anemic și a fost elucidat rolul acestora în declanșarea și menținerea insuficienței energetice (hipoergozei) ceea ce argumentează necesitatea fundamentală a corecției sindromului anemic simultan cu măsurile de recrutare a microcirculației și creării condițiilor de aport și cedare a oxigenului către țesuturi.

Cuvinte-cheie: MODS (Sindromul de disfuncție multiplă de organe), hipoergoză, sindromul de CID, sindrom anemic, sepsis

Summary. Disorganizing phenomena of energy metabolism in patients with MODS and anemic syndrome

In medical literature the pathophysiology of MODS is not completely covered, while component parts of the chain of development and amplification of this syndrome are not explained with logic in dependence of primary affected organ/

system, which implies presence of some mechanisms that include disorganization of phenomena responsible to maintain the integrity of homeostasis. In medical literature there are a lot of controversial opinions regarding the necessity of treating the anemic syndrome, especially in case of critical patients. In this study were determined deconstructing factors of homeostasis in patients with MODS and anemic syndrome, it was also elucidated the role of these processes in triggering and maintaining of energetic insufficiency (hypoergosis). Following these concerns this research arguments the fundamental necessity of control and correction in anemic syndrome simultaneously including the measures for keeping micro circulation in good condition and creating the good background for tissue oxygenation.

Key words: MODS (multiple organ dysfunction syndrome), cid syndrome, anemic syndrome, sepsis

Резюме. Феномены нарушения энергетического метаболизма у больных с полиорганной недостаточностью на фоне анемического синдрома

В специализированной литературе физиопатология полиорганной недостаточности не полностью раскрыта, а основные части цепи развития этого синдрома не представлены в строго логической последовательности, в которой наблюдается прямая зависимость от повреждённого органа/системы, что предполагает наличие некоторых механизмов, которые ведут к дезорганизации факторов ответственных за поддержание целостности гомеостаза. Существуют много споров в литературе, связанных с необходимостью коррекции анемического синдрома, особенно у критических больных. В данной работе были определены факторы нарушения гомеостаза у пациентов с полиорганной недостаточностью на фоне анемического синдрома и была раскрыта их роль в стимулировании и поддержании энергетической недостаточности, что аргументирует фундаментальную необходимость коррекции синдрома одновременно с мерами возобновления микроциркуляции и создания условий потребления и отдачи кислорода тканями.

Ключевые слова: MODS (синдром полиорганной недостаточности), гипозергиз, CID синдром, сепсис

Actualitate

Sângele constituie un țesut fluid alcătuit din elemente figurate (elemente celulare), suspendate într-o substanță interstițială (plasma sanguină). Sângele, prin funcțiile, proprietățile, volumul și compoziția să contribuie la realizarea principalelor activități ale organismului și, prin urmare, la menținerea homeostazei acestuia. Sângele asigură o funcționalitate unitară a țesuturilor și organelor din corp și o evoluție armonioasă a proceselor biologice din întregul organism prin transport de variate substanțe biologic-active (mesageri, mediatorii), realizând legături directe între diferitele țesuturi și organe ale corpului. Aproximativ 10% din volumul sanguin total poate fi îndepărtat fără a se produce aproape nici o modificare a TA și a DC, însă o pierdere sanguină mai importantă determină inițial scăderea DC, iar ulterior a TA, valorile ambilor parametri devenind nule când este îndepărtată o cantitate egală cu aproximativ 35-45% din volumul sanguin total [3,13]. Corecția hipovolemiei prin perfuzii de cristaloid și coloide și a sindromului anemic prin transfuzii de componente sanguine provoacă dereglări în homeostazia pacientului critic. Perfuzia mai mult de 1000 ml. de cristaloid micșorează conținutul oxigenului în sângele arterial, cu dezvoltarea hipoxiei și creșterea marcată a lactatului seric, scăderea concentrației HCO_3^- cu dezvoltarea acidozei metabolice, diminuarea concentrației celor mai vitali electroliți (potasiu, sodiu, clor, calciu etc.), dereglări ale hemostazei, urmate de complicații trombohemoragice [3,6, 11,13]. Transfuziile masive de sânge (peste 1500 ml.) induc dereglări în schimbul de gaze la nivel pulmo-

nar la 55% pacienți [7,8,11,12,14], hemoliza la 53% și injurie renală acută la 45% [1,2,11,12]. Transfuziile masive de plasmă (peste 2000 ml.) induc modificări în schimbul de gaze la nivel pulmonar la 69 % pacienți, afectarea funcțiilor pancreasului la 35% și injuria renală și hepatică acută la 45% [6,7,9]. Transfuziile masive de sânge (peste 3500 ml.) induc disfuncții și insuficiențe la două și mai multe organe și sisteme: disfuncție respiratorie acută la 88% pacienți, injurie renală acută la 68%, insuficiență hepatică la 55%, afectarea funcțiilor pancreasului la 45% și insuficiență cardiovasculară la 35% pacienți [4,5,11,12]. Prin volumul și calitățile sale fizico-chimice, sângele participă la păstrarea și reglarea presiunii sanguine care depinde în mare măsură de ejecția ventriculară, rezistența vasculară periferică, masa sanguină și presiunea oncotică. Existența în sângele circulant a metabolitelor specifici și nespecifici, precum și a unor hormoni și substanțe active, produce variații ale presiunii sanguine. Sângele asigură transportul substanțelor nutritive (glucoză, aminoacizi, lipide etc.) de la organele de absorbție către țesuturile consumatoare, contribuind la desfășurarea normală a proceselor metabolice tisulare [3,10,13].

Scopul lucrării

Evaluarea rolului sindromului anemic în menținerea fenomenelor de dezorganizare a metabolismului energetic la bolnavii cu MODS aflați în unitățile de terapie intensivă.

Rezultate

Din cei 433 pacienți cu MODS, sindromul anemic a fost prezent la 169 (39,03%) bolnavi, dintre care

26 (29,89%) de pacienți cu MODS nonseptic și 143 (41,33%) pacienți cu MODS de origine septică. Sindromul anemic a fost cauzat de hemoragii (83,46%), inclusiv masive, de hemoliză intravasculară secundară patologiei toxico septică (16,54%).

Afectarea funcției cardiovasculare la bolnavii cu MODS pe fundalul sindromului anemic. Sistemul cardiovascular în MODS este afectat precoce și se manifestă prin scăderea capacității de contracție și evacuare a ventricolului precum și prin tulburări de perfuzie tisulară cauzate de: diminuarea debitului cardiac, modificarea diametrului vaselor de către factorii vasoconstrictori și vasodilatatori eliberați ca urmare a lezării peretelui vascular (mediatori, endotoxine etc.), modificări reologice și perturbări de coagulare la nivelul microcirculației [4,11].

La pacienții incluși în studiu, variațiile presiunii arteriale care depășeau relevant limitele indicilor normali, s-au înregistrat la 286 (66,05%) bolnavi cu MODS manifestate prin hipotensiune la 89 (20,55%) bolnavi și prin hipertensiune la 197 (45,5%) bolnavi. În prezența sindromului anemic variațiile hemodinamice sunt mai frecvente și mai spectaculoase: hipotensiunea este prezentă de 2,53 ($P=0,000001$) ori, iar hipertensiunea de 2,15 ($P=<0,000001$) ori mai frecvent decât în lipsa sindromului anemic. De menționat, că variațiile tensionale au fost prezente nu numai la pacienții cu hemoragii acute, dar și la pacienții cu sindrom anemic de origine nonhemoragică. Tahicardia, componenta clasică a sindromului SIRS, a fost prezentă la toți pacienții, cu excepția celor care au prezentat bradicardie. Menționăm, că la bolnavii cu MODS în prezența sindromului anemic, tahicardia cu valori peste 130 contracții cardiace a fost de 2,97 ($P=<0,000001$) ori mai frecventă decât în lipsa lui. Aceste fenomene descrise, argumentează asocierea la hipoxia hemică a hipoxiei circulatorii care dereglează și diminuează și mai mult capacitățile metabolismului energetic.

Dereglările funcției respiratorii la bolnavi cu MODS pe fundalul sindromului anemic. Sângele prezintă o verigă în sistemul respirator care asigură transportul gazelor respiratorii sub formă liberă sau fixată, atât în plasmă, cât și în eritrocite, realizând o legătură strânsă între respirația pulmonară și cea tisulară. Astfel, sângele tranzitează de la plămâni către țesuturi oxigenul necesar proceselor energetice tisulare și, invers, transportă de la țesuturi către plămâni bioxidul de carbon, rezultat din metabolismul tisular [7,8].

MODS-ul se caracterizează prin prezența hipoxemiei la toți pacienții. Este cert, că asocierea sindromului anemic la această categorie de bolnavi va amplifica hipoxemia, datorită micșorării conținutului de

oxigen în sânge, proces urmat de o hipoxie a tuturor țesuturilor. Valorile scăzute ale DO₂ au demonstrat prezența hipoxiei la toți pacienții cu MODS, dar la cei cu sindrom anemic aportul oxigenului către țesuturi a fost cu mult mai mic: dacă la bolnavii cu MODS în lipsa sindromului anemic valori scăzute ale DO₂ sub nivelul necesităților de asigurare a metabolismului bazal (≤ 250 ml/min) s-au înregistrat la 15,53% de pacienți, la cei cu MODS pe fundalul sindromului anemic acest indice a crescut până la 26,03% ($P=0,007$) de pacienți.

Afectarea funcției termoreglatorii la pacienții cu hemoragii masive este frecvent descrisă în literatura de specialitate. Sângele participă activ în menținerea homeotermiei prin acumularea și răspândirea energiei termice produsă în organism. Conservarea unui nivel constant de temperatură interioară se datorează conținutului mare de apă, capacității ei de a concentra o cantitate mare de căldură într-un volum mic, conductibilității calorice ridicate (fixează și pierde repede căldura). Hipotermia, unul din componenții triadei mortale, a fost prezentă la 166 (38,33%) pacienți cu MODS, dintre care la 72 (27,27%) pacienți în lipsa sindromului anemic și la 94 (55,62%) bolnavi cu sindrom anemic. Dacă hipotermia relativă a avut aceeași frecvență în ambele grupuri de bolnavi, frecvența hipotermiei ușoare a fost de 1,79 ori și cea moderată de 15,57 ori mai mare la bolnavii cu MODS și asocierea sindromului anemic.

Funcția de menținere a echilibrului acido-bazic. Sângele deține două mari sisteme tampon: sistemul bicarbonic (localizat în plasmă) căruia îi aparține 53% din puterea totală de tamponare a sângelui și sistemele nebicarbonice (hemoglobina, proteina plasmatică, perechile tampon anorganice ale fosfatului și sulfatului) cărora li se atribuie 47% din puterea totală de tamponare a sângelui. Hiperventilația prelungită, prezentă la bolnavii cu sindrom anemic, agravează acidoza metabolică și stimulează producerea de acid lactic, deoarece hipocapnia inhibă piruvatcarboxilaza, enzimă care catalizează transformarea unei cantități de acid oxalacetic și ca urmare ciclul Krebs se încetinește, ceea ce are ca rezultat sinteza mai intensă de acid lactic. Suita de fenomene patologice la pacienții cu MODS presupun prezența multiplelor perturbări acido-bazice, îndeosebi la cei cu sindrom anemic prezent. Acest fenomen argumentează creșterea numărului de bolnavi cu dereglări acido-bazice mixte. La toți pacienții cu MODS și sindrom anemic s-au depistat exclusiv dereglări acido-bazice cu caracter mixt, în același moment la bolnavii cu MODS în lipsa sindromului anemic, dereglările mixte au constituit 76,14%. În lipsa sindromului anemic structura dereglărilor mixte acido-bazice a fost variată: acido-

ză metabolică asociată cu acidoză respiratorie a fost prezentă la 132 (65,67%) bolnavi, acidoză metabolică cu alcaloză respiratorie la 50 (24,88%) pacienți, alcaloză metabolică combinată cu acidoză respiratorie la 19 (9,45%) pacienți. În prezența sindromului anemic s-au înregistrat doar acidoză metabolică asociată cu acidoză respiratorie la 88 (52,07%) pacienți și acidoză metabolică cu alcaloză respiratorie la 81 (47,93%) pacienți.

Funcția de menținere a echilibrului hidroelectrolitic. Sistemele tampon, atât în eritrocite, cât și în plasmă, contribuie substanțial la menținerea constantă a concentrației ionilor H⁺ din umorile organismului și la neutralizarea tendințelor de deviere a pH-ului din lichidele extracelulare și mai ales devierea spre acidoză a mediului intern, dar și cea spre alcaloză. Sângele traversează o suprafață capilară de aproximativ 6300 mm², interpusă între sectorul plasmatic și cel interstițial al spațiului extracelular și formează calea majoră de păstrare a echilibrului fizico-chimic din umorile organismului. Este imposibil de a avea o imagine complexă asupra echilibrului hidro-electrolitic fără a cunoaște principalii electroliți dizolvați în serul sanguin, indiferent de compartimentul ocupat. Dezechilibrele electrolitice la bolnavii cu MODS și sindrom anemic fundalul sindromului anemic s-au determinat relevant mai frecvent stări de depleție electrolitică: hiponatremie la 101 (59,76%) pacienți, hipocalcemie la 112 (66,27%) pacienți, hipocalcemie la 156 (92,31%) pacienți și hipocloremie la 86 (50,89%) bolnavi.

Funcția de menținere a echilibrului fluido-coagulant. Sângele participă în mod esențial la realizarea hemostazei spontane, în cazul lezării vaselor sanguine, prin realizarea inițială a cheagului alb (mecanismul trombocitar) și apoi a celui roșu (mecanismul plasmatic), care ulterior se retractă apropiind marginile plăgii vasculare. Pe de altă parte, prin procese de fibrinoliză, îndepărtând cheagurile, trombi, embolii, sângele fuzionează reparațiile vasculare, întreține nezezimea endotelului vascular, influențează permeabilitatea capilarelor sanguine, participă la procesele de cicatrizare și de realizare a țesuturilor de reparație. Pierderile sanguine, atât prin hemoragii masive cât și prin sufuziuni sanguine lente prin per diapedeză, sunt cauze relevante de precipitare a dereglărilor hemostazice, ultimele argumentate prin pierderea absolută a componentilor potențialului hemostazic (coagulopatia de consum) și afectarea organelor și sistemelor implicate în reglarea statutului hemostazic. Aceste perturbări ale hemostazei au o amploare diversă: de la schimbări în parametrii indicilor hemostazici fără manifestări clinice până la sindrom de CID. Menționăm, că chiar și terapia intensivă antihemoragică de-

ține calități dezintegratorii ale balanței hemostazice: coloidele cu efectele lor antiagregante, prohemoragice, cristaloidelor cu efect prohemoragic prin diluția masei sanguine etc. Un rol important îl deține blocarea mecanismului de compensare a pierderilor sanguine prin recrutarea rezervelor sechestrate, fenomen datorat acțiunilor drogurilor analgetice, anestezice și miorelaxantelor.

Coagulopatia, ca și hipotermia, este una din componentele triadei mortale, iar sindromul de CID este nu numai o consecință a MODS-ului, dar și un factor care-l induce și-l amplifică. Studiind frecvența și gradul de severitate al sindromului de CID la pacienții cu sindrom anemic am determinat că aproape jumătate din ei (46,75%) se aflau în faza trombohemoragică a sindromului de CID. La bolnavii cu MODS cu sindrom anemic, la celelalte verigi din lanțul patogenetic de declanșare a sindromului de CID se mai adaugă o verigă, starea de diluție de lungă durată, cauzată de administrarea practic în continuu a cristaloidelor, coloidelor în volume mari. Acest fenomen nu numai menține, dar și agravează procesul de coagulare intravasculară diseminată, crescând de 2 ori numărul pacienților cu sindrom de CID faza III.

Concluzii

1. Există multe controverse legate de necesitatea corecției sindromului anemic îndeosebi la bolnavul critic. Unii susțin, că la bolnavii cu sindrom anemic se includ o serie de mecanisme fiziologice compensatorii care facilitează cedarea oxigenului către țesuturi și compensează insuficiența de eritrocite și hemoglobină: creșterea debitului cardiac prin mărirea volumului bătaie și numărului contracțiilor cardiace, creșterea volumului de sânge în vasele coronariene, creșterea coeficientului de extracție a oxigenului, creșterea 2,3 difosfogliceratului în eritrocite, mediator care facilitează cedarea oxigenului către țesuturi etc. Toate aceste mecanisme compensatorii la pacienții cu MODS sunt decompensate, nu funcționează și adesea sunt chiar nocive.

2. Studiul nostru a demonstrat, că prezența sindromului anemic la pacienții cu MODS nu numai că amplifică prezentele fenomene patologice precum: hipoxemia, coagulopatia de diluție, dereglările acido-bazice etc., dar și crează noi verigi patologice, precum hipocapnia, care induce vasospasm centralizat, cu agravarea detresei microcirculatorii, urmată de hipoxie celulară severă, hipoxie hemică, cu creșterea carenței energetice (hipoergozei de transport), rezultanta fiind evidențierea la maximum a prezenței triadei mortale.

3. Toate aceste fenomene se încadrează în descinderă suitei patogenetice a hipoergozei generalizate: hipoergoza hipoxică, hipoergoza de substrat. Aceste

postulate argumentează necesitatea vitală de corecție a sindromului anemic până la valori normale ale numărului de eritrocite și hemoglobinei prin administrare de eritrocite spălate, concentrat eritrocitar deleucotizat, pe fundalul ansamblului de măsuri de recrutare a microcirculației și creării condițiilor de aport și cedare a oxigenului către țesuturi.

Bibliografie

1. Beth H. Shaz, Christopher D. Hillyer. Is There Transfusion-related Acute Renal Injury? *Anesthesiology* 11 2010, Vol.113, 1012-1013.
2. Casserly B, Phillips GS, Schorr C, et al. Lactate measurements in sepsis-induced tissue hypoperfusion: results from the Surviving Sepsis Campaign database. *Crit Care Med.* 2015;43(3):567-573.PubMed.
3. Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, et al. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task Force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 2014;40(12):1795-1815.PubMedArticle.
4. Carson JL, Duff A, Poses RM, Berlin JA, Spence RK, Trout R, et al: Effect of anaemia and cardiovascular disease on surgical mortality and morbidity. *Lancet* 348:1055–1060, 1996
5. Dunne JR, Malone D, Tracy JK, Gannon C, Napolitano LM: Perioperative anemia: an independent risk factor for infection, mortality, and resource utilization in surgery. *J Surg Res* 102:237–244, 2002.
6. Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, et al: A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *N Engl J Med* 340:409–417, 1999.
7. Holst LB. Benefits and harms of red blood cell transfusions in patients with septic shock in the intensive care unit. *Dan Med J.* 2016 Feb;63(2).
8. Jeongmin Kim, Sungwon Na. Transfusion-related acute lung injury; clinical perspectives. *Korean J Anesthesiol.* 2015 Apr; 68(2): 101–105.
9. Nissen AR, Goodnough LT, Dubois RW: Anemia: not just an innocent bystander? *Arch Intern Med* 163:1400–1404, 2003.
10. Shander A, Knight K, Thurer R, Adamson J, Spence R: Prevalence and outcomes of anemia in surgery: a systematic review of the literature. *Am J Med* 116 (Suppl 7A):58S–69S, 2004.
11. Schirmer-Mikalsen K, Vik A, Gisvold SE, Skandsen T, Hynne H, Klepstad P: Severe head injury: control of physiological variables, organ failure and complications in the intensive care unit. *Acta Anaesthesiol Scand* 51:1194–1201, 2007.
12. Sandeep Sahu, Anupam Verma. Adverse events related to blood transfusion. *Indian J Anaesth.* 2014, Sep-Oct; 58(5): 543–551.
13. Villanueva C, Colomo A, Bosch A, Concepción M, Hernandez-Gea V, Aracil C, et al: Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 368:11–21, 2013.
14. Vlaar AP. Transfusion-related acute lung injury: Current understanding and preventive strategies. *Transfus Clin Biol.* 2012 Jun;19(3):117-24, 2012 Jun 6.

RECUPERAREA POSTOPERATORIE A PACIENȚILOR DUPĂ COLECISTECTOMIA LAPAROSCOPICĂ ÎN CONDIȚII DE MOBILIZARE PRECOCE

Victoria Rusu¹ – asist. univ.,

Lilia Țiganciuc² – dr.,

Petru Rusu² – dr. șt. med., conf. univ.,

Alina Mura² – medic rezident,

Adrian Belii¹ – dr. șt. med., prof. univ.,

¹Catedra de anesteziologie și reanimatologie nr. 1 „Valeriu Ghereg”,

²Catedra de anesteziologie și reanimatologie nr. 2,

USMF „Nicolae Testemițanu”

Tel.+373-795-21-374, victoria_rusu@mail.ru

Rezumat

Introducere. Chirurgia laparoscopică este ramura medicinei care tinde să ocupe un loc de frunte în progresul medical. Aceasta oferă posibilitatea minimizării necesităților de resurse, o dată cu recuperarea postoperatorie precoce a pacientului. Actul anestezic, de rînd cu actul chirurgical, ocupă un loc central în acest proces, avînd rolul de menținere a siguranței pacientului pe parcursul perioadei perioperatorii. *Material și metode.* Studiul realizat este unul prospectiv randomizat, cu 176 pacienți incluși. Informația articolului a inclus analiza descriptivă a pacienților operați pentru colecistectomie laparoscopică programată. Pacienții incluși în studiu au semnat acordul informat scris, aprobat de Comitetul de Etică al USMF

„Nicolae Testemiţanu”. *Rezultate.* Au fost comparate loturile de pacienţi de sex feminin versus pacienţi de sex masculin. A fost analizată durata spitalizării pacienţilor, în condiţiile mobilizării precoce. *Concluzii.* În cadrul lotului de pacienţi programaţi pentru intervenţia de colecistectomie laparoscopică, analizaţi în studiu, a prevalat sexul feminin, în comparaţie cu pacienţi de sex masculin. Cota maximă de externare a pacienţilor a constituit ziua a treia.

Cuvinte-cheie: chirurgie laparoscopică, mobilizare precoce, recuperare postoperatorie

Summary. Postoperative recovery in fast-track way, after laparoscopic surgery

Introduction. Laparoscopic surgery, is that field of medicine that get a central role in medical progress. That one offer the possibility to minimize the resources, on the same time with fast-track recovery in postoperative period. Anesthetic management, has the same role with surgical management, being responsible of patient safety during the perioperative period. *Material and methods.* The study is prospective randomized, with 176 patients included. There was analyzed patients going on laparoscopic cholecistectomy. All the patients signed the written informed consent, that was aproved by the Ethics Comitee of State Universty of Meidicine and Pharmacy „Nicolae Testemiţanu”. *Results.* There has been compared male and female lots of study. There was analyzed the lenght of stay in postoperative period. *Conclusions.* There was a larger lot of female patients, compared to male patients, that performed a laparoscopic cholecistectomy. The third day in postoperative period was, the day that most patient were discharged from the hospital.

Key words: laparoscopic surgery, postoperative recovery, early mobilization

Резюме. Послеоперационное восстановление пациентов после лапароскопической холецистэктомии в ранних условиях мобилизации

Введение. Лапароскопическая хирургия является отраслью медицины, которая стремится занять одно из ведущих мест в медицинском прогрессе. Этот метод хирургии позволяет свести к минимуму потребности в ресурсах, с ранним послеоперационным восстановлением пациента. Анестезиология, наряду с хирургическим актом является центральным звеном в этом процессе, с постоянной поддержкой безопасности пациента во время периоперационного периода. *Материал и методы:* исследование является рандомизированным с 176 включенных пациентов. Полученные результаты включают описательный анализ хирургических пациентов, запланированных для лапароскопической холецистэктомии. Пациенты, включенные в исследование, подписали письменное информированное согласие, утвержденным Комитетом по этике USMF «Nicolae Testemitanu». *Результаты.* Были сравнены группы пациентов женского и мужского пола. Так же был проанализирован период госпитализации больных в условиях ранней мобилизации. *Выводы.* В группе пациентов, запланированных для лапароскопического вмешательства холецистэктомия, анализируемой в исследовании, преобладали женщины, по сравнению с пациентами мужского пола. Большинство пациентов были выписаны на третий день.

Ключевые слова: лапароскопическая хирургия, ранняя мобилизация, послеоперационное восстановление

Introducere

Colecistectomia laparoscopică este considerată drept standard de aur în tratamentul litiazei biliare, atât cronică cât și acute.

Avantajele colecistectomiei laparoscopice nu au întârziat să apară, o dată cu creșterea numărului de intervenții efectuate. Printre avantajele remarcate se enumeră: reducerea spitalizării pacientului [1,3], posibilitatea dezvoltării chirurgiei de o zi [4]; reducerea complicațiilor chirurgicale (sepsis, eventrație [5]); reintegrare rapidă a pacienților în societate [1,3]; micșorarea costurilor pentru intervenție, în special, pe seama reducerii duratei de spitalizare [3]; aspectul estetic în perioada postoperatorie [3].

În ultimii ani, ca urmare a avantajelor aduse prin reducerea traumei chirurgicale, obținerea unor rezultate terapeutice bune și reintegrarea în societate rapidă, este asumată chirurgiei laparoscopice.

Reducerea duratei de spitalizare a făcut din chirurgia miniminvasivă o procedură atractivă și pentru chirurgia de o zi, unde este utilizată într-o varietate largă de intervenții. Astăzi, chirurgia endoscopică tinde să se extindă nu doar asupra intervențiilor cu grad

de risc scăzut, dar și asupra pacienților complicați cu riscurile ASA III și IV.

De rînd cu toate evenimentele adverse, avantajele colecistectomiei laparoscopice, complicațiile postoperatorii precoce, cât și cele postanestezice (greața, voma, restabilirea întârziată a tranzitului intestinal, trezirea lentă din anestezie), rămîn să încetinească procesul de recuperare postoperatorie.

Efecte benefice produse, prin creșterea indexului cardiac, creșterea aportului de oxigen către țesuturi, precum și atenuarea leziunii pulmonare, pot reduce rata complicațiilor postoperatorii și accelera recuperarea postoperatorie.

Creșterea presiunii intraabdominale prin insuflare de gaz în vederea realizării pneumoperitoneumului are, paradoxal, două efecte: cel de evacuare a sîngelui din țesuturile splanhnice; cel de-al doilea efect - creșterea consecutivă a returului venos prin vena cavă inferioară, efect ce determină modificarea debitului cardiac. Această primă influență asupra hemodinamicii se produce la presiuni intraperitoneale mici, de 5 mmHg [6,7].

O importanță deosebită o are poziția pacientului

pe masa de operație. Pacienții poziționați în poziția Tredelemburg, fără creșterea presiunii intraabdominale, este mobilizat doar 1,8% din volumul sanguin circulant, fără modificări hemodinamice importante [10].

Rolul creșterii presiunii intraperitoneale asupra cordului a fost unul dintre cele mai discutate subiecte la capitolul chirurgia laparoscopică. Cercetările mai vechi atestă fenomenul măririi frecvenței aritmiilor și extrasistolelor ventriculare, surprinse pe parcursul laparoscopiilor. Astfel fiind recomandată alegerea tehnicii anesteziei generale cu ventilație mecanică controlată [15-17].

Aplicarea unor reguli simple: informarea preoperatorie, mobilizarea precoce, alimentarea enterală precoce, analgezia de calitate, evitarea hiperhidratării permit o recuperare postoperatorie și o externare mai rapidă.

Material și metode

Studiul a fost realizat la Catedra de anesteziologie și reanimatologie nr.1, „Valeriu Ghereg”, la baza clinicii Spitalului Clinic Municipal Sfânta Treime, Chișinău. Proiectul cercetării a fost aprobat de Comitetul de Etică a Cercetării al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” (proces-verbal nr. 28 din 24.02.2015, președinte CEC Mihail Gavriluc, dr. hab. șt. med., prof. univ.). Fiecare pacient încadrat în studiu, a semnat un acord informat, scris.

Studiul a inclus 176 de pacienți beneficiari de colecistectomie laparoscopică în mod programat. Studiul proiectat a fost unul prospectiv, randomizat, cu 142 de pacienți de sex feminin și 33 de pacienți de sex masculin. Numărul total de pacienți a fost supus analizei descriptive pentru a elucida factorii demografici, numărul de zile de spitalizare, care a influențat recuperarea postoperatorie după colecistectomia laparoscopică, în condiții de mobilizare precoce.

Criterii de includere în studiu au constituit: pacienți cu vârsta > 18 ani, în conformitate cu clasificarea ASA (American Society of Anaesthesiologists) I-II. Toți pacienții selectați în studiu au fost programați cu o zi înainte pentru intervenție de colecistectomie laparoscopică. Fiecare pacient încadrat în studiu a completat chestionarul preanestezic, semnând acordul informat. Pacienții care au refuzat semnarea acordului informat au fost excluși din studiu.

Toți pacienții incluși în studiu, au beneficiat, pe parcursul intervenției, de anestezie generală cu propofol 1-2 mg/kg, fentanil 4 μg/kg, pentru inducție, suplimentat cu benzodiazepine și fentanyl pentru menținere. Intubarea oro-traheală a fost facilitată de administrarea intravenoasă a relaxantelor musculare, atracurium 0,5 mg/kg. Au fost înregistrate date despre durata intervenției și durata anesteziei. De asemenea,

au fost înregistrate date despre durata de spitalizare a pacienților și data de internare/externare a acestora. Din fișa de observație au fost colectate datele demografice ale pacienților selectați în studiu. Toți pacienții au fost ventilați mecanic pe durata anesteziei generale, în regim de volum control, cu Volum Tidal 8 ml/kg, frecvența respiratorie 12 r/min, PEEP 5 cm H₂O.

Rezultate

A fost realizată analiza descriptivă pentru pacienții incluși în studiu, care a constituit un număr de 176. Scopul analizei a fost de a elucida, factorii demografici care au determinat mobilizarea precoce în perioada postoperatorie.

Din numărul total de pacienți operați pentru colecistectomie laparoscopică, s-au evidențiat pacienții de sex feminin, care au prevalat, în comparație cu pacienții de sex masculin (tab. 1).

Tabelul 1

Distribuția pacienților în funcție de sex

Denumire	Nr. de pacienți în dependență de gen	
Femei	143	81,25%
Bărbați	33	18,75%
Total	176	100%

Pacienții operați pentru colecistectomie laparoscopică au fost admiși programat, astfel cazurile de complicații datorate comorbidităților au fost minimizezate. Toți pacienții programați, au beneficiat de pregătire preoperatorie în ambulator, astfel încât aceștia erau internați în exclusivitate pentru efectuarea intervenției chirurgicale.

Numărul mare de pacienți de sex feminin se datorează preponderenței dezvoltării colecistitei cronice calculoase la femei, în comparație cu populația de sex masculin afectată mai puțin de această patologie.

A fost realizată analiza zilelor de spitalizare ale pacienților operați pentru colecistectomie laparoscopică din numărul total de 176 pacienți. Rezultatele obținute reflectă data externării pacienților în postoperator (fig. 1). La ziua a 2-a după operație au fost externați 43 (24,4%) pacienți. Pentru ziua a 3-a numărul de pacienți externați tinde să crească, fiind 67 (38%). Astfel încât la a patra zi pacienții externați au fost în număr de 54 (30,7%).

Incidența maximă, a pacienților externați o are ziua a treia, fiind urmată de ziua a patra. Tinde să crească numărul de pacienți externați la a doua zi după operație, ceea ce este în concordanță cu minimizarea complicațiilor postanestezice, de rînd cu cele postoperatorii. Această țintă, este cu atât mai aproape de atins, cu cât serviciul de anestezie, tinde să elaboreze noi strategii de restabilire postanestezică precoce,

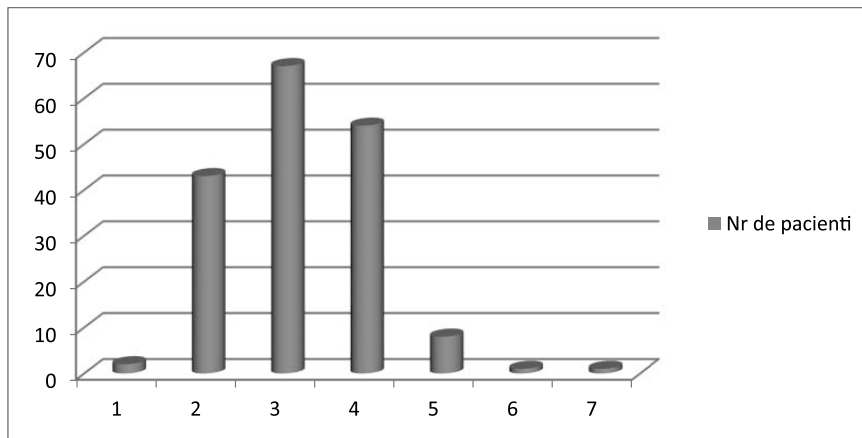


Fig. 1. Dinamica externării pacienților după colecistectomia laparoscopică

Tabelul 2

Dinamica externării pacienților în dependență de sex

Denumire	Nr de zile externare după intervenție														Total
	1		2		3		4		5		6		7		
Femei	1	0,7%	35	24,5%	55	38,5%	43	30%	7	4,9%	1	0,7%	1	0,7%	143
Bărbați	1	3%	8	24,2%	12	36,4%	11	33,3%	1	3%					33
Total	2	1,1%	43	24,4%	67	38%	54	30,7%	8	4,5%	1	0,6%	1	0,6%	176

astfel încât pacienții să beneficieze de oportunitățile chirurgiei de o zi.

De asemenea a fost realizată evaluarea comparativă a pacienților din prisma prevalenței sexului și externarea precoce (tab. 2).

Predomină, pacienții externați de sex feminin, acest număr fiind în concordanță cu numărul considerabil mai mare de populație feminină, care a fost operată. Deasemenea ziua cu numărul trei are o prevalență în externarea pacienților, de sex feminin, urmată de ziua cu numărul patru.

Dintre populația de sex masculin, majoritatea au fost externați tot la ziua a treia, aceștia fiind externați în număr de 12 (36,36%), la ziua a treia.

Discuții

Intervențiile chirurgicale endoscopice au luat amploare în întreaga lume, acest fenomen nu a ocolit nici țara noastră. Cu pași rapizi, chirurgia endoscopică a luat teren în Republica Moldova, acest fapt fiind marcat de necesitatea ajustării managementului perioperator spre optimizarea acestuia pentru reducerea zilelor de spitalizare a acestor pacienți. Acest fapt nu poate fi realizat fără analiza factorilor care influențează durata aflării în spital în perioada postoperatorie.

Factorii demografici reprezintă prima treaptă de analiză, pentru elucidarea motivelor care încetinesc procesul de mobilizare și externare precoce.

Riscurile asociate chirurgiei laparoscopice reprezintă un alt factor de influență a procesului de restabilire postoperatorie și mobilizare precoce. Compri-

marea pulmonară, scăderea capacității reziduale pulmonare, mărirea spațiului mort, pneumoperitoneumul de lungă durată, asociat cu compresia venei cavă inferioare, perturbările funcției cardiace prin scăderea debitului și indexului cardiac, creșterea rezistenței vasculare sistemice, toate aceste modificări fiziopatologice induc încetinirea procesului de recuperare postoperatorie după colecistectomia laparoscopică.

Concluzii

Recuperarea postoperatorie după colecistectomia laparoscopică, în condițiile mobilizării precoce țintește spre micșorarea duratei de spitalizare a acestei categorii de pacienți.

Analiza descriptivă a factorilor demografici, denotă faptul că predomină pacienți de sex feminin în lotul de studiu, deasemenea cota maximă de externare a pacienților a fost atinsă la ziua a treia postoperator. Cei mai mulți pacienți externați la ziua a treia au fost, de asemenea pacienți de sex feminin. Totodată, pacienții de sex masculin, au fost externați în majoritate tot la ziua a treia.

Ținta managementului perioperator cât și perianesteziec este de a promova un algoritm, pentru chirurgia laparoscopică, astfel încât acesta să ofere minimizarea riscurilor legate de intervenție, urmat de reintegrarea cât mai precoce a pacienților în viața socio-profesională.

Bibliografie

1. Buunen M., Cholghesaci M. Et al. Stress response to laparoscopic surgery: a review. Surg. Endosc. 2004; 18: 1022-1028.

2. Conache Z.D., Soomko N.A., Kix D. Anaesthesia for laparoscopic urological surgery. *Bk. J. Anaesth.* 2004; 93: 859-864.
3. Fuchs K.H. Minimally invasive surgery. *Endoscopy* 2002; 34: 154-159.
4. Ivan A., Sen M., Demer C. Local anesthesia use for laparoscopic cholecystectomy. *World J. Surg.* 2004; 28: 747-744.
5. Joris A.L. anesthetic management of laparoscopy. In: *Anesthesia.* Miller R.D (red) Churchill Livingstone, New York, 1994; 2011-2031.
6. Barash P.G., Guller B., Stoelting R.K. *Clinical anesthesia.* Ed. 4-a. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2001: 1005-1033
7. O'Malley C., Gunningham A.J. Physiologic changes during laparoscopy. *Anesthesiol. Clin North America* 2001; 19: 1-19
8. Rognas L.K., Elrjaer P. Anesthesia in day case laparoscopic female sterilization, a comparison of two anaesthetic methods. *Acta Anesthesiol Scand* 2004; 48: 899-902
9. Biancofiore G., Amorose G., Iugli D. Et al. Perioperative anesthetic management for laparoscopic kidney donation. *Transplant Proc* 2004; 36: 464-466.
10. Casillas RA, Yegiyants S, Collins JC. Early laparoscopic cholecystectomy is the preferred management of acute cholecystitis. *Arch Surg.* 2008; 143(6): 533-537.
11. Sinha R, Gurwara AK, Gupta SC. Laparoscopic cholecystectomy under spinal anesthesia: a study of 3492 patients. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2009; 19(3): 323-327.
12. Suttner S, Boldt J, Schmidt C, Piper S, Kumle B. Cost analysis of target-controlled infusion based anesthesia compared with standard anesthesia regimens. *Anesth Analg.* 1999; 88(1): 77-82.
13. Khalid A, Siddiqui SZ, Aftab S, Sabbar S, Haider S. Recovery profile - a comparison of isoflurane and propofol anesthesia for laparoscopic cholecystectomy. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2008; 18(6): 329-333.
14. Gebhardt H, Bautz A, Ross M, Loose D, Wulf H, Schaube H. Pathophysiological and clinical aspects of the CO₂ pneumoperitoneum (CO₂-PP). *Surg Endosc.* 1997; 11(8): 864-867.
15. Galizia G, Prizio G, Lieto E, Castellano P, Pelosio L, Imperatore V, Ferrara A, Pignatelli C. Hemodynamic and pulmonary changes during open, carbon dioxide pneumoperitoneum and abdominal wall-lifting cholecystectomy. A prospective, randomized study. *Surg Endosc.* 2001; 15(5): 477-483.
16. Babik B, Vereczkey Z, Fogas J, Vattay P, Baltás B. The importance of capnometry and pulse oximetry in laparoscopic cholecystectomy. *Orv Hetil.* 1993; 134(32): 1749-1752.
17. Waldvogel HH, Schneck HJ, Felber A, von Hundelshausen B. Anesthesia relevant features of laparoscopy--the value of capnometry. *Anesthesiol Reanim.* 1994; 19(1): 4-10.

REDUCEREA UTILIZĂRII SÂNGELUI HOMOLOG ÎN OPERAȚIILE PE CORD DESCHIS LA COPIII MICI

**Eugeniu Vârlan, Liviu Maniuc, Oleg Repin – dr. șt. med.,
Vera Dogotari, Sergiu Gujuman, Iurie Guzman – dr. șt. med., conf.,
IMSP Spitalul Clinic Republican**

Rezumat

Actualitatea. Atât chirurgia cardiacă înșuși, cât și caracteristicile tehnice ale setului pentru asigurarea circulației extracorporale (CEC) necesită utilizarea de sânge de la donatori în aparatul de CEC, care implică o serie de riscuri pentru pacienții cu masa corporală mică. **Scopul.** Explorarea posibilităților de reducere a volumului de transfuzii ale sângelui homolog la copiii cu greutatea mai mică de 20 kg operați pentru rezolvarea malformațiilor cardiace congenitale. **Material și metode.** 250 de copii (131 băieți, 119 fete), cu greutatea mai mică de 20 kg (20.45 ± 3.15) și $3,4 \pm 1.7$ ani - vârsta medie, cu vicii cardiace congenitale, care au suportat intervenții chirurgicale în condiții de CEC, au fost divizați în două grupuri: de studiu (125 copii) și de control (125 copii). Grupul de control a suportat un CEC convențional prin suplimentarea primingului cu concentrat eritrocitar homolog, pe când în grupul de studiu s-a efectuat substituția retrogradă a primingului cu sânge autolog prin aortă (metoda RAP). **Rezultate.** Postoperator nu s-a efectuat hemostază chirurgicală și letalitatea spitalicească era 0%. Pierderea de sânge a reprezentat $6,2 \text{ ml / kg / 24 ore}$. Transfuzia postoperatorie a sângelui homolog (masă eritrotară) au necesitat 73 de copii, care reprezintă doar 29,2% din întregul lot de pacienți. Numărul copiilor care au primit transfuzie în CEC a fost mai mic în grupul RAP, decât în grupul de control intraoperator ($0,54 \pm 0,17$ vs $1,48 \pm 0,68$ unități, $P = 0,03$) și postoperator ($0,94 \pm 0,54$ vs $1,69 \pm 0,69$ unități, $P = 0,15$). Nu s-au înregistrat diferențe semnificative în durata CEC, clampului aortic și valoarea lactatului între cele două grupuri ($P > 0,05$). Durata aflării în secția ATI și în spital au fost similare. **Concluzii.** Utilizarea metodei RAP pentru umplerea circuitului de CEC, poate diminua necesitatea transfuziei de sânge perioperator în chirurgia cardiacă infantilă.

Cuvinte-cheie: cardiochirurgie, circulația extracorporală, copii mici, hemotransfuzie, sânge autolog

Summary. Reduction of homologous blood usage in open heart infant surgery

Background. Both severities of cardiac surgery and technical features of extracorporeal circulation circuit demands blood transfusion from donors, which involves a number of risks for the patient, especially with low body weight. Priming of the cardiopulmonary bypass circuit with patients' own blood [retrograde autologous priming (RAP)] is an effective technique used to limit hemodilution and reduce blood transfusion. The aim of study was to investigate what are the conditions for successful management of cardiopulmonary bypass (CEC) in children with weight less than 20 kg without or with minimally possible amount of transfused blood. **Material and methods.** The study included 250 children (131 boys, 119 girls) with congenital heart disease, operated on heart under CEC, weighting less than 20 kg (18.45 ± 2.15) and 3.4 ± 1.7 years average age, who were divided into experimental (125 children) and control group (125 children). In the control group conventional CEC was performed (supplementing the priming with red blood cells), while in study group CEC was started after RAP via aortic cannula with recuperation till 45 % of cristaloid "priming". The hematocrit (Hct), lactate (Lac) levels at two perioperative time-points, and intraoperative and postoperative blood usage were recorded. There were no significant differences in CEC time, aortic cross-clamp time between groups. Results: No hospital lethality occurred in the study and no surgical hemostasis was performed. Blood loss accounted for 6.2 ml/kg /24h in whole study. Among children who received transfusion on pump, the number of packed red blood cells was less in the RAP group than that in the standard "priming" group intraoperatively and postoperatively (0.54 ± 0.17 vs. 1.48 ± 0.68 units, $P = 0.03$; 0.94 ± 0.54 vs. 1.69 ± 0.69 units, $P = 0.15$). 73 children needed perioperative transfusion of homologous blood (erythrocyte mass), that made up only 29,2 % of the whole study group. There were no significant differences in CEC time, aortic clamp, and Lac value between the two groups ($P > 0.05$). The lengths of ICU and hospital stay were similar. Conclusions: Priming minimization and retrograde autologous blood priming (RAP), could diminish the necessity of perioperative blood transfusion in infant cardiac surgery.

Key words: cardiac surgery, cardiopulmonary bypass, infant, retrograde autologous blood priming, transfusion

Резюме. Сокращение использования компонентов крови в кардиохирургии с искусственным кровообращением у детей с массой тела менее 20 кг

Цель. Исследовать методы успешного проведения искусственного кровообращения (ИК) у детей с низкой массой тела, без или с применением минимально возможного количества переливаемой крови. **Материал и методы.** В период с октября 2011 года до октября 2017 были прооперированы 250 детей с врожденными пороками сердца в условиях искусственного кровообращения (131 мальчиков, 119 девочек), вес менее 20 кг (20.45 ± 3.15) и средний возраст $3,4 \pm 1.7$ лет распределенные случайным ординарным слепым методом на 2 группы. I группа (125 детей) которым была проведена кровесберегающая методика – ретроградное возмещение первичного объема собственной кровью пациента (RAP) и II группа контрольная со стандартным заполнением донорской кровью. Объем заполнения аппарата ИК составлял не более 320 мл. Как продолжительность ИК и пережатия аорты не различались по группам ($P > 0,05$), так соответственно не различались и продолжительность пребывания в палате интенсивной терапии и время госпитализации. **Результаты.** В конце операции вся кровь из контура ИК была возвращена пациентам с помощью модифицированной ультрафильтрации и форсированного диуреза. Минимальное значение гематокрита была 25%. Летальности в группе исследования не отмечалось; повторные операции по поводу гемостаза не проводились. Кровопотеря составила 6,2 мл/ кг/сутки. Переливание эритроцитарной массы понадобилось у 73 (24 - 1 гр, и 49 - 2-я) детей что составляет лишь 29,2 % общего числа больных. Соответственно и количество перелитой донорской крови интраоперационно было меньше в группе с RAP ($0,54 \pm 0,17$ дозы эритроцитарной массы (1 гр.) против $1,48 \pm 0,68$ (2 гр.), $P = 0,03$; а также в целом интраоперационно $0,94 \pm 0,54$ против, $1,69 \pm 0,69$, $P = 0,15$). **Выводы.** При использовании метода RAP возможно безопасное проведение операции на сердце с применением ИК у детей меньше 20 кг с минимальным использованием донорской крови.

Ключевые слова: искусственное кровообращение, дети, врожденные пороки сердца, переливание крови

Introducere

Umplerea retrogradă a circuitului extracorporeal cu sângele pacientului ("Retrograde autologous blood priming" sau "RAP") este aplicată de rutină la operațiile cu circulație extracorporală (CEC), atât la adulți, cât și la copiii cu greutatea mai mare de 20 kg. Însa aplicarea acestei metode la copiii cu greutatea mai mică de 20 kg este încă discutabilă. Micșorarea volumului de umplere ("priming"-ului) a oxigenatorului a devenit importantă prin faptul, că este într-adevăr una din metodele capabile să reducă necesitatea transfuzării sângelui de la donatori în timpul operației la ini-

mă la copii mici, la care până în prezent se considera inevitabilă din cauza pericolului de hemodiluție cu consecințele cunoscute (scăderea presiunii coloidale osmotice cu trecerea lichidului din patul vascular în spațiu intercelular sau "vascular capillary leakage") [1-4].

Utilizarea metodei RAP la pacienții adulți cu patologii reumatice și coronariene a demonstrat creșterea hematocritului (Ht), micșorarea pierderilor prin drenaje postoperator, s-a dovedit a fi metodă sigură pentru pacienți, și, nu în ultimul rând, este cost eficientă [5-8]. De asemenea, aplicarea acestei metode

la copiii mari micșorează volumul de umplere, menține valori mai mari ale hematocritului în CEC [9]. La copiii mici, fiind volumul circulant sanguin mic, pe lângă efectele benefice mari expectate ale metodei RAP, apar și anumite limitări din cauza pericolului de hipovolemie și hipotensiune.

Pe parcursul a mai bine de 8 ani noi am utilizat metoda RAP la copiii cu greutatea mai mică de 20 kg și, de aceea prezintă interes evaluarea efectelor produse privind reducerea utilizării sângelui de la donator în perioada perioperatorie.

Material și metode

În studiu au fost incluși 250 copii (131 băieți, 119 fete), operați în secția chirurgia malformațiilor cardiace congenitale a Spitalului Clinic Republican pe parcursul anilor 2011-2017, cu greutatea mai mică de 20 kg (18.45 ± 3.15) (cel mai mic - de 13 kg) și cu vârsta 3.4 ± 1.7 ani care au fost împărțiți în grupul RAP (125 copii) și de control (125 copii). Criteriile de includere au fost: greutatea corporală de 13-20 kg; nivelul hemoglobinei (Hb) preoperator mai mare sau egal cu 100 g/l; indicații pentru corecția viciului cardiac. Criteriile de excludere au fost: CEC mai lung de 80 de minute și orice dificultăți inacceptabile în timpul intervenției chirurgicale. Din grupul de control, 48 de pacienți au fost supuși reparării defectelor septale atriale (DSA), 68 de pacienți au fost supuși reparării defectelor ventriculare, iar 9 au avut tetralogie Fallot (TF) (tab. 1). Din grupul RAP, 64 de pacienți

aveau defect septal ventricular (DSV), 44 pacienți aveau DSA, iar 17 pacienți aveau DSA cu corectarea drenajului aberant prin una sau două, sau trei vene pulmonare (DAVP). Toți pacienții au fost operați de aceeași echipă (chirurg, anestezist și perfuziolog).

Nu au existat diferențe semnificative între sex, vârstă, greutate corporală sau alte informații generale între două grupuri ($P > 0,05$). Mai mult, valorile preoperatorii de lactat, creatinină, uree și Hct între cele două grupuri nu au prezentat diferențe semnificative ($P > 0,05$ tab. 2).

Metode chirurgicale

După sternotomia mediană inima a fost expusă, cu eliberarea aortei ascendente și atrului drept, canularea aortică (12-14 Fr) și a venelor cave (16-18 Fr) după heparinizarea standard (3 mg per kg) pentru a conecta circuitul CEC standard pentru sugari, compus din magistrale din polivinilclorid de $4 \times 1/4$ inch; volumul total de umplere 320 ml, și oxigenatorul pentru copiii cu membrana („Capiox 05, Terumo”, „Affinity Pixie, Medtronic”, „Sorin Kids, Grupul Sorin”). După ce temperatura corpului a fost coborâtă la 34°C, aorta ascendentă a fost clampată prin bulbul aortic se administra cardioplegia sanguină cu pompa de potasiu 40 ml/h, 20 ml/kg, urmată de perfuzia intraoperatorie secundară la interval de 20-30 minute, în volum calculat după formula: masa diastolică a ventriculului stâng (g) x 2 = ml de cardioplegie. Timpul de clampare aortic a fost de 20-70 de minute. CEC-ul a continu-

Tabelul 1

Diagnosticul și intervențiile efectuate

Diagnoza	DSV cu hipertensiune pulmonară (HPA)	DSV+ Stenoza Arterei pulmonară (stenoza AP)	DSA sau foramen ovale (FO)	DSA + DAVP	Canal Atrioventricular parțial (fără DSV)	Tetralogia Fallot
Nr. Pac.	131(68RAP+63 control)	1(control)	91(43RAP+48)	17(10 RAP+7 control)	1 RAP	9 (5RAP+4 control)
Operația	Suturare sau plastie	Plastie + Comisurotomia Valvei Arterei Pulmonare	Suturare sau plastie	Plastie + Redresarea DVPA	Corecție radicală	Corecție radicală

Tabelul 2

Caracteristica grupurilor de pacienți

Index	Grupa experimentală (125)	Grupa de control (125)	P
Vârsta (luni)	$39,91 \pm 19,1$	$40,02 \pm 20,5$	0,96
băieți	66	65	
fete	55	56	
Greutatea corpului (kg)	$18,47 \pm 2,7$	$18,1 \pm 1,91$	0,23
Ureea preoperatorie, mmol/l	$3,96 \pm 0,59$	$4,14 \pm 0,6$	0,37
Creatinina preoperatorie, mmol/L	$28,91 \pm 4,71$	$29,87 \pm 4,75$	0,94
Pre CEC hematocrit, %	$34,73 \pm 2,19$	$36,97 \pm 2,71$	0,72
Pre CEC lactat, mmol/l	$1,07 \pm 0,27$	$0,94 \pm 0,27$	0,24

at după ce aorta ascendentă a fost declampată, pentru o durată de cel puțin 1/4 din timpul de clamp aortic. După operație pacienții au fost monitorizați și tratați în unitatea de terapie intensivă (ATI).

Metoda RAP

Pentru a evita lipsa volumului circulant al sângelui datorită postului preoperator, toți copiii au fost suplimentați activ cu soluție cristaloidă sau coloidală înainte de intervenția chirurgicală.

Pentru grupul experimental a fost utilizată ca volumul de umplere soluția de clorură de sodiu pentru pre-umplerea tuburilor de circulație și purjarea aerului. După heparinizare și canularea aortei, tuburile de conectare au fost deschise, astfel încât sângele să poată dezlocui încet soluția de umplere a tubului arterial, care se stochează într-o pungă recipient. Când tubul de la oxigenator până la locul de canulare aortic a fost complet umplut cu sânge, tubul arterial se clampa. În același mod se dezlocuia cu sângele pacientului lichidul din tubul venos unit prin canulă la vena cavă. Soluția dezlocuită se colecta în pungă recipient. În timpul intervenției chirurgicale, tensiunea arterială, electrocardiograma și saturația oxigenului din sânge a pacienților au fost atent monitorizate. Dacă era necesar, agenții vasoactivi se utilizau pentru a reduce efectul advers al RAP asupra hemodinamicii. Dacă tensiunea arterială sistolică a scăzut la <60 mmHg, s-a injectat imediat 4-10 μg noradrenalină pentru a crește tensiunea arterială. Dacă nu s-a obținut nici o reacție asupra tensiunii arteriale după injectarea de noradrenalină, RAP a fost imediat întrerupt și a fost efectuată transfuzia de concentrat eritocitar și albumină suspendată.

În grupul de control, volumul sângelui homolog s-a calculat după cum urmează: sânge volumetric = $320 \times \text{Hct țintă} - \text{volum sanguin} \times (\text{Hct preoperator} - \text{Hct țintă}) / \text{Hct sânge donator}$. Sânge proaspăt (<5 zile) și 25 ml de albumină 20% au fost adăugate la circuitul CEC pentru a înlocui volumul exact al soluției de umplere.

Gestionarea RAP

Operațiile chirurgicale au fost efectuate cu ajutorul mașinii CEC „Perfusion system 1” („Terumo”). În timpul operării CEC, a fost redusă intrarea exagerată a lichidului și au fost respectate următoarele condiții: presiunea osmotică coloidală > 275 mosm/l, temperatura corpului 32-34°C, tensiunea arterială medie > 40 mmHg, debitul CEC 120-150 ml/kg. Atunci când tensiunea arterială medie scădea la < 40 mmHg, se injecta imediat intravenos 4-10 μg norepinefrină pentru a menține tensiunea arterială normală. În caz de scăderea pH <7,35 și BE <-4-6 mmol/l, 20-30 ml de soluție de hidrocbonat de sodiu se injecta intravenos. În caz de instabilitatea hemodinamicii RAP se

întrerupea imediat, se efectua umplerea circuitului cu celule roșii sanguine proaspete, se transfuzau pacientului plasmă și albumină. După CEC, ultrafiltrarea modificată și transfuzia produselor din sânge au fost utilizate în funcție de nivelul Hct al pacientului (ținta Hct >0,40) și de presiunea osmotică coloidală normală, durata CEC, timpul de clampare aortic, cantitatea de sânge transfuzat. Nivelurile Hct și lactat (Lac) au fost înregistrate înainte de incizie (T1), la 15 min după începutul (T2) și la sfârșitul (T3) CEC. În timpul intervenției chirurgicale s-au înregistrat: timpul CEC, timpul de clampaj aortic și transfuzia de sânge. În plus, a fost înregistrată valoarea Hct la 2 ore după intervenția chirurgicală (T4). După operație, au fost înregistrate timpul de ventilare mecanică, durata aflării în ICU, în spital și cantitatea de sânge transfuzat postoperator.

Rezultate

Un caz din grupul RAP a fost exclus, deoarece timpul de operare a fost mai mare de 80 de minute. După RAP 12 pacienți au fost tratați cu noradrenalină pentru tensiunea arterială instabilă.

Grupul RAP a redus în mod semnificativ cantitatea de priming și 101 pacienți nu au prezentat perioperator sângerări, în timp ce 76 de pacienți din grupul martor nu au primit transfuzie de sânge alogen. Transfuzia sângelui omogen (masă eritocitară) au necesitat 73 copii (24 din grupul RAP și 49 de la grupul de control), care reprezintă doar 29,2% din întregul lot de pacienți. Toți pacienții nu au prezentat complicații induse de transfuzia de sânge în timpul spitalizării și au fost externati cu succes.

Nu s-au înregistrat diferențe semnificative de timp CEC, timp de clampare a aortei, T2-Lac sau T3-Lac între cele două grupuri ($P > 0,05$). Cu toate acestea, valorile T2-Hct și T3-Hct și transfuzia de sânge intraoperator au prezentat diferențe semnificative între cele două grupuri ($P < 0,05$; *tab. 3*). Nivelurile Hct din grupul experimental au fost mai mici decât cele din grupul de control, dar totuși menținute la >0,25 (cu excepția a douăsprezece cazuri), care au îndeplinit cerința administrării sângelui intraoperator (sânge adăugat la 12 copii pentru țintirea Hct > 0,25). În plus, rezultatele gazelor din sânge au fost normale și nu a existat nicio diferență în metabolismul oxigenului între cele două grupuri, ceea ce a indicat că hemodinamica a fost stabilă în timpul CEC în ambele grupuri. Pentru a îmbunătăți în continuare nivelul Hct (ținta fiind >0,40), ultrafiltrarea modificată a fost efectuată în ambele grupuri. Conform hematocritului țintă se returnează tot sângele la pacient, volumul de ultrafiltrare modificată a fost stabilit ca 320-450 mL.

Nu a existat o diferență semnificativă în valoarea T4-Hct, timpul de ventilație mecanică, timpul ICU,

Tabelul 3

Compararea valorilor variabile între grupuri

Index	Grupa experimentală (125)	Grupa de control (125)	P
Timpul CEC-ului, min	51,07±16,71	52,05±18,95	0,81
Timpul clampării aortei, min	24,91±12,27	24,48±12,41	0,64
T2 Lac mmol/l (în CEC)	1,34±0,97	1,047±0,69	0,32
T2 Ht% (în CEC)	25,07±0,27	27,82±0,54	0,01
T3 Lac mmol/l (la sfârșit de operație)	1,91±0,14	2,05±0,27	0,24
T3 Ht% (în CEC)	40,91±4,5	41,85±1,92	0,003
T4 Ht% (în ICU)	41,85±0,27	40,97±0,47	0,31
Timpul de ventilare mecanică, min	270,22±9,51	279,11	0,84
Timpul ICU, zile	2,1±0,45	1,91±0,34	0,51
Transfuzia sângelui	24(12+12)	49(29+20)	P<0,05

durata spitalizării sau transfuzia de sânge postoperator între cele două grupuri ($P > 0,05$; *tab. 3*). La 2 ore postoperator, nivelurile de Hct din grupul experimental au fost mai mari decât grupul de control, dar diferența nu a fost semnificativă.

Discuții

Anumite grade de hemodiluție în CEC pot prezenta o serie de avantaje, cum ar fi rezistența vasculară periferică redusă, perfuzia îmbunătățită la nivel de microcirculație și distrugerea redusă a hematiilor. Prin urmare, hemodiluția moderată este o parte importantă a managementului CEC [10]. Hemodiluția excesivă, însă, poate duce la afecțiuni ale rinichilor și poate afecta perfuzia organelor importante. Prezervarea sângelui a fost deja studiată în detalii în cercetarea dedicată CEC și include conservarea preoperatorie, hemodiluția intraoperatorie și transfuzia de sânge autolog [11,12]. Mulți ani de studii clinice, precum și îmbunătățirea oxigenatorilor cu membrană și a liniilor de tuburi CEC, au condus la progresul acestei tehnologii pentru adulți, prin avansarea de la minimalizarea utilizării sângelui la managementul CEC practic fără transfuzii de sânge, în prezent. În CEC pediatric, unde volumul circulant al pacientului este mic, cantitatea de sânge homolog utilizat ar trebui să fie relativ mai mare. Prin urmare, nevoia de transfuzia sângelui alogen nu poate fi evitată la copiii mici. În aceste condiții, în afară de faptul că prezintă un risc sporit legat de răspunsul imun și de transmiterea infecțiilor sanguine, sângele conservat de la donatori poate avea deficiențe cum ar fi scăderea osmoresistenței eritrocitelor, hemoliza, acidoza, răspunsurile inflamatorii anormale ale celulelor albe din sânge și altele [13-15]. Studiile de mai mulți ani demonstrează reducerea transfuziei alogene a sângelui la copii și au fost realizate progrese importante la copii și sugari cu o greutate corporală suficientă (> 20 kg).

Acest studiu este axat pe pacienți pediatrici cu greutate corporală de 13-20 kg. Rezultatele noastre au arătat că grupul RAP, care nu a utilizat sânge de la donator, a obținut rezultate similare grupului de control. Pacienții cu greutate corporală < 20 kg au un volum redus de sânge necesar pentru RAP, ceea ce ar putea afecta stabilitatea hemodinamică. Prin urmare, pentru a efectua RAP, volumul sanguin ar trebui să fie suplimentat pozitiv înainte de intervenția chirurgicală, evitându-se astfel volumul inadecvat de circulație a sângelui, cauzat de perioada preanestetică. În timpul acestei operații tensiunea arterială, ecocardiograma și saturația oxigenului trebuie monitorizate în permanență, iar medicii anesteziologi, chirurgii și medicii antrenați în operațiile cu CEC trebuie să coopereze strâns. Medicamentele vasoactive trebuie administrate urgent, atunci când este necesar de a reduce efectele adverse ale RAP asupra hemodinamicii. În ceea ce privește pacienții care prezintă funcții cardiace diminuate sau semne de intoleranță pentru tehnica RAP, operația trebuie întreruptă cu promptitudine. În plus, această tehnică trebuie să ia în considerare starea generală a pacienților și ar putea fi considerată o combinație cu alte metode de menținere a parametrilor sanguini, spre exemplu, ultrafiltrarea modificată, pentru a obține cele mai bune efecte de protecție a sângelui și pentru a îmbunătăți prognosticul [16-17].

Concluzii

În chirurgia cardiacă, probabilitatea utilizării sângelui homolog la sugari și copii mici este mai mare decât la adulți. În prezent, sursa de sânge este relativ limitată, prin urmare reducerea utilizării componentelor sanguine poate fi un avantaj. Aplicarea cu succes a RAP la copiii cu greutate corporală < 20 kg poate duce la obținerea unor niveluri satisfăcătoare de Hct în CEC și la menținerea hemodinamicii stabile. Acest lucru poate să ușureze în mod eficient deficitul de

sânge și să evite riscul unor diverse complicații și boli infecțioase legate de transfuzia de sânge. Astfel, RAP poate reduce în mod eficient hemodiluția în CEC limitând sau evitând utilizarea sângelui homolog, totodată obținându-se o perfuzie intraoperatorie adecvată fără repercursiuni în perioada postoperatorie.

Bibliografie

- Gurbuz HA, Durukan AB, Tavlasoglu M, Yorgancioglu C. *eComment. Is retrograde autologous priming effective on cerebral functions and haematocrit levels?* Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2013;16:783. doi: 10.1093/icvts/ivt168. discussion 783.
- Sun P, Ji B, Sun Y, Zhu X, Liu J, Long C, et al. *Effects of retrograde autologous priming on blood transfusion and clinical outcomes in adults: a metaanalysis.* Perfusion. 2013;28:238–243. doi: 10.1177/0267659112474861.
- Trapp C, Schiller W, Mellert F, Halbe M, Lorenzen H, Welz A, et al. *Retrograde autologous priming as a safe and easy method to reduce hemodilution and transfusion requirements during cardiac surgery.* Thorac Cardiovasc Surg. 2015;63:628–634. doi: 10.1055/s-0035-1548731.
- Vandewiele K, Bove T, De Somer FM, Dujardin D, Vanackere M, De Smet D, et al. *The effect of retrograde autologous priming volume on haemodilution and transfusion requirements during cardiac surgery.* Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2013;16:778–783. doi: 10.1093/icvts/ivt085.
- Kearsey C, Thekkudan J, Robbins S, Ng A, Lakshmanan S, Luckraz H. *Assessing the effectiveness of retrograde autologous priming of the cardiopulmonary bypass machine in isolated coronary artery bypass grafts.* Ann R Coll Surg Engl. 2013;95:207–210. doi: 10.1308/003588413X13511609956859.
- Reges RV, Vicente WV, Rodrigues AJ, Basseto S, Alves JL, Scorzoni FA, et al. *Retrograde autologous priming in cardiopulmonary bypass in adult patients: effects on blood transfusion and hemodilution.* Rev Bras Cir Cardiovasc. 2011;26:609–616. doi: 10.5935/1678-9741.20110052.
- Severdija EE, Heijmans JH, Theunissen M, Maessen JG, Roekaerts PH, Weerwind PW. *Retrograde autologous priming reduces transfusion requirements in coronary artery bypass surgery.* Perfusion. 2011;26:315–321. doi: 10.1177/0267659111408379.
- Nanjappa A, Gill J, Sadat U, Colah S, Abu-Omar Y, Nair S. *The effect of retrograde autologous priming on intraoperative blood product transfusion in coronary artery bypass grafting.* Perfusion. 2013;28:530–535. doi: 10.1177/0267659113491776.
- Hou X, Yang F, Liu R, Yang J, Zhao Y, Wan C, et al. *Retrograde autologous priming of the cardiopulmonary bypass circuit reduces blood transfusion in small adults: a prospective, randomized trial.* Eur J Anaesthesiol. 2009;26:1061–1066. doi: 10.1097/EJA.0b013e32833244c8.
- Sarnowski W, Ponizynski A, Lowicki Z, Dyszkiewicz W, Paluszkiwicz L. *The effect of hemodilution and autotransfusion on diagnostic levels of digoxin in serum of patients operated on with extracorporeal circulation.* Pol Tyg Lek. 1994;49:564–565. 569.
- Liu Y, Cui HJ, Tao L, Chen XF. *Clinical research of minimal extracorporeal circulation in perioperative blood conservation of coronary artery bypass graft.* Zhonghua Wai Ke Za Zhi. 2011;49:307–310.
- Ferraris VA, Brown JR, Despotis GJ, Hammon JW, Reece TB, Saha SP, et al. *2011 update to the Society of Thoracic Surgeons and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists blood conservation clinical practice guidelines.* Ann Thorac Surg. 2011;91:944–982. doi: 10.1016/j.athoracsur.2010.11.078.
- Steiner ME, Ness PM, Assmann SF, Triulzi DJ, Sloan SR, Delaney M, et al. *Effects of red-cell storage duration on patients undergoing cardiac surgery.* N Engl J Med. 2015;372:1419–1429. doi: 10.1056/NEJMoa1414219.
- Stokes ME, Ye X, Shah M, Mercaldi K, Reynolds MW, Rupnow MF, et al. *Impact of bleeding-related complications and/or blood product transfusions on hospital costs in inpatient surgical patients.* BMC Health Serv Res. 2011;11:135. doi: 10.1186/1472-6963-11-135.
- Redlin M, Habazettl H, Schoenfeld H, Kukucka M, Boettcher W, Kuppe H, et al. *Red blood cell storage duration is associated with various clinical outcomes in pediatric cardiac surgery.* Transfus Med Hemother. 2014;41:146–151. doi: 10.1159/000357998.
- Ruel MA, Rubens FD. *Non-pharmacological strategies for blood conservation in cardiac surgery.* Can J Anaesth. 2001;48:S13–S23. doi: 10.1007/BF03028172.
- McKay C. *Perfusion approaches to blood conservation.* Semin Cardiothorac Vasc Anesth. 2007;11:252–255. doi: 10.1177/1089253207311158.
- Sutton SW, Duncan MA, Chase VA, Cheung EH, Hamman BL. *Leukocyte filtration and miniature perfusion during arrested heart CABG on a Jehovah's Witness patient.* Perfusion. 2004;19:375–379. doi: 10.1191/0267659104pf773cr.
- Brest van Kempen AB, Gasiorek JM, Bloemendaal K, Storm van Leeuwen RP, Bulder ER. *Low-prime perfusion circuit and autologous priming in CABG surgery on a Jehovah's Witness: a case report.* Perfusion. 2002;17:69–72. doi: 10.1191/0267659102pf522cr.

ABORDAREA DIAGNOSTIC-TERAPEUTICĂ A PERITONITELOR POSTOPERATORII

Vladimir Hotineanu¹ – dr. hab. șt. med., prof. univ., m.c. AȘM,

Alexandru Iliadi¹ – dr. șt. med., conf. univ.,

Zinaida Caragaț¹ – dr. șt. med., conf. univ.,

Valeriu Bogdan² – dr. șt. med., șef secție viscerală și endocrină,

¹Catedra nr. 2 Chirurgie, USMF „Nicolae Testemițanu”

²IMSP Spitalul Clinic Republican

Rezumat

Scopul acestui studiu este de a stabili structura și criteriile de corectare a sindromului de intoxicație în peritonitele postoperatorii folosind metode complexe de terapie intensivă și metode chirurgicale algoritmizate. Studiul cuprinde o serie de 640 pacienți cu peritonite postoperatorii după intervenții programate (45.8%) sau urgente (35.3%), traume abdominale (10,9%) și operații ginecologice (7,8%). Am descris o metodă etapizată de conduită a pacienților cu peritonită postoperatorie în baza a 21 parametri clinico-paraclinici ceea ce ne-a permis să diminuăm mortalitatea până la 22,3% precum și să reducem semnificativ perioada de internare. Clasificarea evoluției postoperatorii folosită de noi ne-a dat posibilitatea să apreciem mai bine prognosticul pacienților incluși în studiu.

Cuvinte-cheie: peritonitele postoperatorii, diagnostic, tratament, algoritm de etapizare

Summary. Diagnostical and therapeutical algorithm in the management of postoperative peritonitis

The aim of the study was to establish the structure and correction criteria of intoxication syndrome from postoperative peritonitis using complex intensive care methods and an surgical algorithymical approach of the patient. The study comprises a 640 cases series of postoperative peritonitis after scheduled (45.8%) or urgent (35.3%) surgical operations, abdominal trauma (10.9%) and gynecological operations (7.8%). In the base of analysis of 21 clinical and paraclinical parameters we described a staging approach of the patient with postoperative peritonitis using a personal therapeutic algorithm that permit us to diminish the mortality till 22.3%, and to reduce essentially the hospitalisation terms. Our postoperative evolutive classification enabled us to better appreciate the prognosis of the patient included in our study.

Key words: postoperative peritonitis, treatment, diagnosis, staging approach

Резюме. Лечебно-диагностический алгоритм в лечении послеоперационного перитонита

Цель нашей работы состояла в определении современных клинко-диагностических критериев степени эндотоксикоза у больных с послеоперационными перитонитами и определить методы комплексной интенсивной терапии и хирургических методов лечения. Обследованы 640 больных с послеоперационными перитонитами после плановых оперативных вмешательств 45,8%, срочных 35,4%, травм живота 10,9% и гинекологических операций 78%. Представленный диагностический алгоритм на основании клинко-инструментальных исследований позволил полноценно распределить больных и уменьшить послеоперационную летальность до 22,4%, а так же сократить пребывание больного в стационаре. Предложенная нами классификация эволюции послеоперационного перитонита позволила нам индивидуально оценить прогноз пациентов включенных в группу исследования.

Ключевые слова: лечебно-диагностический алгоритм в лечении послеоперационного перитонита

Interesul pentru problematica peritonitelor postoperatorii este în ascensiune continuă, atât pentru incidența lor considerabilă de 10-15%, cât și pentru progresele minore în asistența lor medicală cu letalitate până la 60-90% [Angelescu N. 1995, Maloman E. 1998, Criston N. 1990, Кузин М. 1994, Цыбырнэ К. 1995, Hotineanu V. 1989, Савельев В.С. 2006, 2012].

Studiul a fost realizat în Clinica 2 Chirurgie, USMF „Nicolae Testemițanu”, secția septico-abdominală, Spitalul Clinic Republican. Peritonita postoperatorie difuză s-a produs la 380 (59,3%) pacienți și generalizată – la 260 (39,7%) pacienți din lotul studiat. În dependență de posibilitatea de eradicare a sursei de peritonită, toți bolnavii incluși în studiu au fost divizați în 3 loturi:

- cu focarul situat în etajul supravezocolic – 286 (44.68%) de cazuri;
- cu focarul localizat în etajul mediu abdominal – 274 (42,81%) de cazuri;
- cu localizare pelvină a focarului peritonitic – 80 (12.51%) de cazuri.

Timpul între debutul afecțiunii primare și intervenția chirurgicală inițială deține un rol important în instalarea peritonitelor postoperatorii. Astfel, doar 76 (11.87%) din totalul de peritonite supravezegheate aveau o vechime sub 24 ore. În marea majoritate s-au înregistrat intervale mari de timp – de la 2 până la 10 zile (356-55.62%), iar la 206 (32.18%) procesul evoluează de peste 10 zile.

Din totalul de 640 bolnavi transferați în Clinica

2 Chirurgie, 564 (88.12%) au suportat de la 1 până la 4 relaparatomii ineficiente în secțiunile chirurgicale de proveniență. Menționăm că, insuficiența funcțională a unui organ s-a diagnosticat la 560 bolnavi, prevalent fiind insuficiența respiratorie, prezentă la 279 (43.59%), insuficiența enterală la 564 (88.12%). Insuficiența funcțională a două organe a fost prezentă la 157 (24.59%) pacienți, iar a 3 organe la 84 (13.12%) pacienți din lotul studiat. Afecțiuni asociate, cardio-vasculare, respiratorii, hepatice și renale au prezentat 358 (56.9%) din bolnavii cercetați. Un număr de 93.12% bolnavi s-au prezentat inițial în stare gravă sau foarte gravă, definite de disfuncții metabolice trenante în contextul peritonitei postoperatorii tardiv sancționate.

Factorul cel mai vulnerabil, dar implicat major în prognosticul acestor afecțiuni, este intoxicația endogenă prin transbordul substanțelor cu potențial toxic din intestin și cavitatea abdominală spre circuitul intern al organismului a produselor de metabolism vicios: exo- și endotoxine, metaboliți bacterieni, enzime, substanțe biologice active [Bounus G. 1990, Гельфанд Б. 1998, Савельев В.С. 2012]. Agresiunea acestor substanțe produce grave tulburări microcirculatorii, hipoxie tisulară, acidoză metabolică, care în ultimă instanță, cauzează insuficiența organelor și a sisteme-

lor de detoxicare și imunoprotecție. Se formează așa numitele "cercuri vicioase" ale endotoxicozei, care generează sindromul intoxicației endogene, implicat cauzal în 90-95% din evoluțiile letale ale acestor pacienți [Mollit D. 1991, Белокуров Ю. 1991, Чаленко В. 1990, Савельев В.С. 2012].

Simptomele clinice cele mai relevante ale sindromului de intoxicație (SI) prezente la pacienții din lotul studiat se regăsesc în ordinea frecvenței după cum urmează: tahicardie >100 b/min la 579 (90.46%) pacienți, dispnee la 566 (88.4%) pacienți, febră la 550 (85.9%) pacienți, dureri abdominale difuze la 566 (88.43%) pacienți, paloare tegumentală la 516 (80.6%) pacienți, encefalopatie toxică la 446 (69.68%) pacienți, oligurie la 286 (44.68%) pacienți și labilitatea tensiunii arteriale la 236 (36.8%) pacienți.

Analiza a 98 de parametri clinico-paraclinici ne-a permis selectarea celor mai relevanți în cuantificare conform a 3 grade de intoxicație, cu repartizarea respectivă a lotului pacienților (tab. 1).

Modificările sistemice din SI se pot rezuma astfel:

- afectarea sistemului cardio-vascular este evidentă clinic prin apariția de modificări distrofice miocardice, hipertrofia ventriculului stâng și aritmii car-

Tabelul 1

Indici evaluați	Gradul I (20/6,5%)	Gradul II (156/51,1%)	Gradul III (105/34,4%)
Pulsul	92.4+-3.2	112.5+-2.4	130.2+-1.24
Respirația	20	24	28-30
Tulburări SNC	-	Exc.psihomotorii	Sopor
PVC	54.4+-4.3	32.1+-0.7	10.4+-4.52
Diureza 24h ml/h	126.0+-216.5	1134.0+-98.3	872.5+-43.2
Peristaltism	+	-	-
Indexul leucocitar de intoxicație, norm. 1	3.75+-0.48	6.62+-0.28	9.6+-1.18
Molecule medii, 0.240+-0.03 un.conv.	0.350+-0.02	0.49+-0.04	0.682+-0.06
Proteine totale 63-83g/l	68.5+-6.32	62.3+-4.55	58.7+-3.41
Albumina plasmatică 39-49g/l	48.14+-4.72	32.24+-2.89	24.46+-2.16
Bilirubina mmol/l	Indirectă 3.3-18.3	14.57+-1.81	39.4+-5.31
	Directă 3.3	2.98+-0.71	14.03+-3.15
Uree 5.6-8.3 mmol/l	6.36+-1.14	12.5+-0.56	17.4+-1.8
Creatinina 47.2-88.4 mcmmol/l	68.28+-21.35	146.8+-13.48	210.6+-26.36
Concentrația fenoli 0.04+-0.002 mmol/l	0.072+-0.002	0.232+-0.008	0.412+-0.017
Arilsulfatazele A,B 6.78+-0.3 mcmmol/s*I	9.14+-0.64	21.98+-1.96	20.54+-2.14
Activitatea catepsinei D 367.15+-11.20Inmmol/s/gHb	477.26+-4.21	1864.34+-18.25	1684.21+-24.8
Testul de supraviețuire a Parameciilor 20.1 +-2.2 min	16.2+-0.44	12.2+-0.82	9.68+-0.64
Dialdehida malonică serică 3.28+-0.1 1 mmol/l	4.33+-0.65	9.84+-0.83	14.02+-0.84
Dialdehida malonică eritrocitară 7.54+-0.22 mmol/l	9.02+-0.023	12.82+-0.033	15.82+-0.037
Ceruloplasmina 357.8+-11.916 mg/dl	386.4+-6.4	237.1+-19.78	188.63+-17.6
Azot rezidual 14.3-28.6 mmol/l	24.4+-1.24	36.9+-1.70	68.1+-2.46

diace, iar paraclinic prin creșterea cu gravitate a valorilor alurii ventriculare și debitului cardiac (3210.9+322.3 ml/min - gradul I, 3866.2+169.6 - gradul II, 4699+176.91 - gradul III), scăderea cu gravitate a tensiunii arteriale, presiunii venoase centrale (54.4+4.3 mmH2O - gradul I, 32.1+5.9 - gradul II, 10.4+4.52 - gradul III) și rezistenței vasculare periferice cu creșterea inițială (2827.5+319.5 dyn*sec*cm⁻⁵ - gradul I, 2425.0+152.5 - gradul II), urmată de scăderea (914.8+106.4 - gradul III) cu gravitate a debitului cardiac, determinând inițial un sindrom hiperkinetic cu hipovolemie relativă prin maldistribuția tisulară a fluxului sangvin și în final un sindrom hipokinetic cu insuficiență cardiovasculară și afectare hipoxică multitorganică;

- disfuncția hepatică este prezentă la 16.6% din cazurile cu SI de gradul I, 59.25% din cazurile cu SI de gradul II și 81.8% din cazurile cu SI de gradul III, fiind reprezentată de creșterea de 3-4 ori a bilirubinei totale la mai mult de 76% din cazuri și hipo- sau disproteinemie prin exacerbarea răspunsului inflamator sistemic și a proteolizei plasmatice (prin creșterea semnificativă plasmatică a arilsulfatazelor A și B și catepsinelor D de 3-4 ori în SI de gradul III, ultima crescând pe seama reacției intense de peroxidare lipidică 5-9.84+0.83);

- valorile inițiale ale metaboliților microbieni reflectă concentrații maxime de produse metabolice (acizi grași volatili, fenoli, cetone, indoli) - creșteri de 9.5-166 ori în raport cu valorile de referință, inclusiv pentru lipozaharide - de 5.2-12 ori și pentru metaboliții tisulari secundari microbieni (acizi grași aromatici, acizi oxigenilearbonilici) - de 6.8-44 ori; aceste valori corelează statistic semnificativ cu gravitatea SI, în sângele periferic regăsindu-se un nivel convențional al metaboliților toxici microbieni de 0.015-0.09 mmol/l în SI de gradul I, 0.152-0.316 mmol/l în SI de gradul II și 0.384-0.664 mmol/l în SI de gradul III;

- sistemul imun prezintă o afectare mixtă atât umorală cu scăderea sincronă cu gravitate a concentrațiilor de IgA (16%, 36% și 50% în SI de gradele I-III), IgM, IgG și a complexelor imune circulante, cât și celulare cu afectări calitative și cantitative ale populațiilor limfocitare cu progresia SI pe fondalul unei limfocitoze inițiale - scădere a valorii absolute a limfocitelor B, creșterea valorilor absolute ale limfocitelor T-supresor și dinamica ondulantă a valorilor absolute ale limfocitelor T-helper cu scădere moderată în SI de gradul I, scădere mai accentuată în SI de gradul II și scădere moderată în SI de gradul III datorată depășirii sistemelor redox metabolice și exacerbării consecutive a răspunsului inflamator sistemic.

Pregătirea preoperatorie a pacienților cu peritonită postoperatorie a avut ca scop stabilirea indicilor

minimi de operabilitate prin terapia de repleție volemică, de corecție a dezechilibrului hidro-electrolitic și acido-bazic, a dereglărilor proteice, anemiei, ameliorarea funcției organelor vitale importante. Durata de pregătire preoperatorie a durat până la 6 ore în peritonitele de tip "perforativ" și până la 12 ore în cazul peritonitelor persistente cu tulburări profunde și severe volemice, ale constantelor homeostaziei și a funcției organelor și sistemelor de importanță vitală.

În toate cazurile s-a îndeplinit abordul chirurgical prin laparotomie mediană largă, care ne-a permis, întotdeauna, efectuarea unei inspecții corecte și complete cu lavajul adecvat al tuturor spațiilor cavității peritoneale.

Obiectivele tratamentului chirurgical au fost:

1. Relaparotomie mediană largă, care ne-a permis efectuarea unei inspecții corecte și complete cu lavajul adecvat al tuturor spațiilor cavității abdominale (10-15l ser fiziologic, soluție furacilină).

2. Lavaj entero-peritoneal.

3. Rezolvarea focarului septic prin evacuarea colecțiilor de puroi și a membranelor de fibrină. Criteriul pozitiv de eficacitate a calității lavajului peritoneal este testul cu catalaza.

4. Eradicarea sau delimitarea sursei de peritonită postoperatorie.

5. Drenajul circular al cavității abdominale.

În etajul supravezicolic, în dependență de angajarea focarului de peritonită, bolnavii au fost divizați în următoarele loturi:

- Cu focarul de peritonită localizat pe segmentul esofago-gastroduodenal – 280 (43.75%) cazuri;

- Cu focarul localizat pe căile biliare extrahepatice – 112 (17.51%) cazuri;

- Cu focarul de peritonită de origine pancreatică – 140 (21.87%) cazuri;

- Cu focarul de peritonită după intervenții pe ficat și splină – 108 (16.80%) cazuri.

Peritonita postoperatorie cu focarul localizat pe segmentul esofago-gastroduodenal cel mai frecvent a fost cauzată de dehiscența anastomozelor și a suturilor (n=216; 77,14 %), urmată de ulcerul acut perforat al bontului gastric (n=14; 5,00%), iatrogenia duodenului (n=14; 5,00%), fistulele gastrice (n=5; 1,78%) și duodenale (n=28; 10,00%) în pancreatita acută necrotică supurată. În structura dehiscențelor de sutură au predominat dehiscențele de bont duodenal dehiscențele anastomotice ale suturilor aplicate pe leziunile traumatiche ale duodenului și stomacului, dehiscența suturilor ulcerului perforat și ale piloroplastiei. Modalitățile de rezolvare a sursei pe acest segment au depins de localizarea și dimensiunile fistulei, de volumul pierderilor sucurilor digestive și alimentare

prin fistulă, de posibilitățile de nutriție, de condițiile locale și generale. Pe acest segment sunt posibile numai tehnici chirurgicale de delimitare și de excludere a focarului. În dehiscentele bontului duodenal cu defecte mari este delimitarea fistulei prin aplicarea duodenostomei dirijate. În cazul fistulelor de dimensiuni mari, cauzate de dehiscenta gastro-duodenoanastomozei, de dehiscenta suturilor ulcerului perforat și a piloroplastiei, cu transformarea inflamatorie a peretelui gastroduodenal de procesul septic și de lichidele digestive am utilizat gastroduodenostomia dirijată, rar după indicații rezecție gastrică în "Y" a la Roux sau în "Omega" cu montarea duodenostomei dirijate după metoda clinicii. În cazul dehiscentelor anastomotice ale esofagului cu stomacul și jejunul, fistulelor de dimensiuni mici, cauzate de dehiscenta bontului duodenal, dehiscenta gastrojejunoanastomozei, suturilor aplicate pe leziunea duodenului și în fistulele duodenale, apărute în pancreatita acută necrotică supurată, considerăm soluția optimă plasarea la locul dehiscentei a un sistem de drenuri pentru aspirație și lavaj continuu, în speranța constituirii unei fistule externe dirijate și introducerea unei sonde nazo-jejunale cu țel inițial de decompresie, ulterior, după restabilirea tranzitului intestinal, pentru nutriție enterală. Peritonita postoperatorie, după intervenții chirurgicale pe căile biliare extrahepatice, a fost cauzată de bilioragie din ductele accesorii din patul colecistului și din canalul cistic, de iatrogenia căilor biliare extrahepatice, de dehiscenta suturilor coledocului și a anastomozelor biliodigestive. Sursa de biliragie din ducturile accesorii ale patului colecistului a fost rezolvată prin sutura patului, iar din bontul cisticului prin redrenarea repetată a căii biliare principale cu tub Kehr. În peritonitele postoperatorii, cauzate de secțiunea căii biliare extrahepatice Bismuth tip 3 unicul gest posibil asanarea peritonitei cu drenarea externă a arborelui biliar, efectuarea unei micro-jejunostomii tip Dellany. Metodele tratamentului chirurgical în pancreatita necrotică supurată au variat în dependență de dinamica și extinderea procesului necrotico-purulent în pancreas, spațiile retroperitoneale și cavitatea peritoneală.

Peritonita postoperatorie, cu focarul localizat în etajul mediu abdominal (n= 274; 42.81%) a complicat cele mai diverse patologii și intervenții chirurgicale efectuate pe organele cavității peritoneale și a fost cauzată de fistulele intestinale, ca urmare a traumatismului intraoperator al seroasei intestinale și al iatrogeniilor, legate de greșeli tactice și de tehnică chirurgicală (n=116; 42,34%), a dehiscentei suturilor anastomotice (n=84; 30,65%), a dehiscentei suturilor, aplicate pe intestinul subțire și colon (n=49; 17,88%), a dehiscentei bontului apendicular (n=11; 4,01%), a dehiscentei bontului intestinal (n=4; 1,45%) și a

perforației ulcerelor colonice în colita ulceroasă nespecifică (n=18; 6.56%). În toate cazurile de fistule intestinale neformate generatoare a peritonitei postoperatorii am fost adepții tratamentului chirurgical radical în faza acută a bolii. Suntem convinși că în condițiile unei peritonite progresive, cu dereglări metabolice severe cu posibilitatea dezvoltării insuficienței multiple de organe, tratamentul conservator nu are șanse de reușită. O deosebită importanță pentru prognostic și pentru determinarea tacticii curative a avut-o localizarea fistulei, numărul lor și caracterul peritonitei. Cele mai mari dificultăți de tactică și de tratament au prezentat bolnavii cu fistule neformate ale jejunului și ale ileonului (n=112; 40,87%). Gravitatea acestei patologii este determinată de procesul septic peritoneal cu un sindrom grav de intoxicație endogenă, dereglările de nutriție, pierderile considerabile a conținutului intestinal prin fistule, ce duc rapid la dereglări severe a homeostaziei. Principiul de bază al tratamentului chirurgical al fistulelor intestinului subțire, și în special al celor înalte (până la 200 cm de la flexura duodenojejunală), este evitarea aplicării unei jejunostomii, care neapărat va duce, în perioada postoperatorie, la dereglări severe și ireversibile hidroelectrolitice și proteico-energetice.

Peritonita postoperatorie, cu focarul localizat pelvin (n=80; 12.51%), a fost cauzată de dehiscenta suturilor bontului vaginal sau uterin (n=28; 35.00%), de dehiscenta bontului rectal (n=19; 23,75%), de dehiscenta anastomozei colorectale (n=17; 21.25%) și de necroza ansei coborâte transanal (n=4; 5.00%). În peritonitele postoperatorii cu sursa localizată în etajul pelvin am efectuat tehnici chirurgicale de exteriorizare, de excludere și de delimitare a focarului.

Toți bolnavii din studiu au fost incluși în programul de tratament chirurgical prelungit prin relaparatomii programate. Experiența clinicii în tratamentul acestei complicații grave ne-a permis să formulăm următoarele indicații pentru aplicarea metodei de relaparatomii programate:

- Imposibilitatea eradicării sursei de peritonită în relaparotomia primară;
- Peritonita generalizată fibrinoasă- purulentă și stercorală;
- Peritonita anaerobă;
- Peritonita postoperatorie progresivă cu flegmonul extins al plăgii operatorii și al peretelui abdominal;
- Peritonita în eviscerație;
- Indicii clinici și de laborator progresivi ai endotoxicozei, insuficiența multiplă de organe vital importante;
- Peritonita cauzată de fistule intestinale neformate;

- Pancreatita acută necrotică cu peritonită generalizată;

- Infarctul entero-mezenteric acut.

Tratamentul chirurgical aplicat are la baza următoarele principii:

- Relaparatomie cu delimitarea sau eradicarea sursei peritonitice în funcție de sediul ei în etajul superior, mijlociu sau inferior al abdomenului, lavaj peritoneal, drenare adecvată, ocluzia temporară a plăgii de laparatomie cu un pansament aseptice multistratificat;

- Revizii repetate cu lavaj abdominal la intervale de 48-72 ore;

- Rezolvarea precoce a plăgii chirurgicale imediat ce este permisă de condițiile locale prin suturi secundare sau plastii cutanate.

Terapia intensiva a peritonitei postoperatorii a prevăzut:

- Terapie parenterală îndelungată pentru reechilibrarea homeostatică și suportul organelor și sistemelor vitale;

- Terapia detoxifiantă;

- Suport energetic prin nutriție enterală și parenterală;

- Remedierea funcțională a echilibrului sistemelor coagulării și anticoagulării;

- Redresarea dereglărilor imunității umorale și celulare;

- Antibioterapie generală și locală corelată cu antibiografe repetate;

- Terapie enterală (tab. 2).

Terapia enterală în corecția sindromului de intoxicație la pacienții cu peritonite postoperatorii a indus următoarele etape (tab. 2).

În concordanță cu principiile generale de tratament complex al sindromului de intoxicație endogenă

din peritonitele postoperatorii noi am elaborat următorul algoritm terapeutic ce a fost aplicat pacienților din lotul studiat (tab. 3).

Prezența decalajului temporal dintre sancțiunea chirurgicală și răspunsul la tratament ne-a determinat să diferențiem trei variante evolutive ale SI – regresivă (VRSI) în care indicii homeostazici (în principal disfuncțiile hepato-renale) revin la normal în 8-10 zile; intermetentă (VISI) în 14-16 zile; persistentă (VPSI) în 26-30 zile.

Corectivele complexe de orientare patogenică și combinate cu eradicarea chirurgicală a sursei peritonitice s-au practicat la 59 (19,27%) bolnavi în VRSI, la 97 (31,77%) bolnavi în VISI și 150 (48,96%) în VPSI.

Indicii biochimici, determinați în grupul cu variantă regresivă a SI, denotă normalizarea rapidă a proteinogramei la a 8-10-a zi, reducerea completă a stocului de metaboliți toxici în circuitul sanguin, scăderea fermentemiei și bilirubinei la 10-14 zile de tratament, fapt ce vorbește despre caracterul tranzitoriu al leziunilor morfofuncționale hepatocelulare.

Procesul de restabilire a indicilor funcționali și metabolici, care sunt plauzibili în evoluarea SI la pacienții cu variante de sindrom de intoxicație intermitent și persistent (VISI și VPSI), a decurs mai lent și mai anevoios. Așadar, în contextul evolutiv al acestor variante de sindrom de intoxicație, dereglarea sintezei proteice a fost afectată mult mai profund decât în VRSI. Concentrația totală de globuline a rămas neschimbată, pe când albuminele se constată reduse cu 28% și respectiv 31% față de limita fiziologică minimă. Proteinele totale sunt reduse cu 17% și respectiv 26%. Coeficientul A/G constituia 0.9. De notat dubla creștere a α1-globulinelor și ușoara reducere a

Tabelul 2

Terapia enterală în corecția sindromului de intoxicație la bolnavii cu peritonite postoperatorii

Etape	Scopul	Termenul	Metoda	Soluții
I	Decompresie și lavaj gastrointestinal	Intraoperator (primar) și repetat în laparostomii	Lavaj prin sondă cu aspirație imediată activă	Ser fiziologic 0.9%, Sol. Ringer 2-4 l
II	Corecția insuficienței enterale prin detoxicație continuă	Primele 4-6 zile postoperator	Perfuzii fracționate enterale prin sonda biluminară cu aspirația activă permanentă 3-4 ore /24 ore (test D-xiloză <0.7)	Glucosa 5-10 % + H ₂ O ₂ 4-6 l/24 ore. POSM380-450 MOSM pH4.5-5.4
III	Asigurarea necesităților hidrosaline și parțial nutritive	Postoperator începând cu a 5-7 zi	Perfuzii enterale prin sondă cu aspirații la necesitate 40-60 pic/min (test D-xiloză 0.7 < 1 gr.)	Monomeri electrolitici, hidrolizați proteici, aminoacizi + substituirea pierderilor din fistule (bilă, suc gastric, pancreatic) 3-4 l
IV	Corecția complexă a insuficienței proteico-energetice	Postoperator începând cu a 6-7zi	Nutriția mixtă diurnă (enterală prin sondă + parenterală) (testul-D-xiloză >1 gr.)	Amestecuri nutritive (Inpitan, Ovolact, Anpitan, Beby-Semp) 1ml.=1.5-2 kkal 2-3 l /24 ore.

Tabelul 3

Gradul endoroxicozei	Tactica chirurgicală și restabilirea homeostaziei	Formula de detoxifiere complexă extra- și intracorporeală
Sindrom toxic de gradul I	1. Relaparotomie drenarea spațiului intraperitoneal 2. Terapia antibacterială și antiseptică adecvată 3. Recuperarea dezechilibrelor hemodinamice (perfuzii în regim de hemodiluție moderată - 35-37%) 4. Restabilirea metabolismului și a echilibrului acido-bazic (oxigenoterapie, ventilația pulmonară artificială, inhibitori proteolitici, preparate din grupul citocromilor, soluții polielectrolitice) 5. Profilaxia insuficienței hepatice (cu hepatoprotectoare)	1. Relaparotomie programată (1-2); 2. Detoxifiere intracorporeală: a) Preparate cu polivinil-pirolidon; diureză di-rijată; b) Lavajul gastro-intestinal: Tubajul gastric, clisme-sifon, stimularea motilității intestinale
Sindrom toxic de gradul II	Aceleași manevre + antibioterapia i/v și intraarterială Infuzii intraportale prin vena ombilicală	- Relaparatomie programate <1 (2-3) - Detoxifiere intracorporeală, terapie enterală - Detoxicarea extracorporeală de necesitate prin hemosorbție sau plasmafereză - Baroterapie - Iradierea cu ultraviolete a sângelui
Sindrom toxic de gradul III	1. Drenarea activă a spațiilor intraabdominale, asanări programate prin laparotomie cu necrectomia focarului primar. 2. Aceleași manevre curative + terapie protectivă și de corecție majoră a insuficiențelor mono- sau poliorganice, supravegherea atentă cu redresarea progresivă constantelor homeostatice. 3. Antibioterapie adecvată și în volum rațional (i/v, intraarterial).	- Relaparatomie programată (3-4). - Detoxicare intracorporeală, terapie enterală. - Detoxicarea extracorporeală programată prin hemosorbție și plasmafereză - Baroterapie - Iradierea cu ultraviolete a sângelui.

Tabelul 4

Variantele clinico-evolutive ale sindromului de intoxicație

Variante evolutive	Gravitatea sindromului toxic						Total	
	Gradul I		Gradul II		Gradul III			
	nr.	%	nr.	%	nr.	%	nr.	%
Regresivă	10	5,21	21	10,94	6	3,12	37	19,27
Intermitentă	2	1,04	42	21,88	17	8,85	61	31,77
Persistentă	-	-	45	23,44	49	25,52	94	48,96
Total	12	6,25	108	56,25	72	37,5	192	100

β -fracțiunilor ($P>0,05$). Paralel cu beneficiul hepatic a fost marcată și reabilitarea funcțională a rinichilor, exprimată prin normalizarea ureei și creatininei către ziua a 14-16-a în VISI ($P>0,05$) și, după 26-30 zile la pacienții cu VPSI ($P>0,05$). Testul de supraviețuire a paramecilor este un indiciu sugestiv pentru biotoxicitatea sângelui în primele 2-3 zile postoperatorii, dar el s-a manifestat de valoare reprezentativă minimă în contextul VISI și cel al VPSI (61.8% și, respectiv, 52.4% sub valorile de referință). Concentrația de toxine cu masă mediomoleculară se înscrie de asemenea la cote maxime la interval de 2-3 zile postoperatorii, când ajunge la valori de 0.568 ± 0.05 (în VISI) și respectiv 0.694 ± 0.04 (în VPSI, $P>0,05$). Aceste nivele reflectă gravele dismetabolii, survenite în etapa postoperatorie, între acestea prevalând acțiunea substanțelor toxice neidentificate. După 5-6 zile de tratament postoperator complex nivelul lor constituie 0.511 ± 0.06 ($P<0,05$) pentru VISI și 0.603 ± 0.04

pentru VPSI ($P<0,05$). Deși, fiind masivă lansarea de toxine mediomoleculare, este foarte probabil că sub acțiunile de tratament complex s-au anihilat, deoarece la 8-10 zile nivelele endotoxice coboară la gradul II de intensitate a SI. După acest interval de timp conținutul de toxine mediomoleculare este în diminuare continuă – 0.248 ± 0.02 ($P<0,05$) la 14 zile postoperatorii și 0.226 ± 0.03 la 26-30 zile de evoluție a VISI.

Este important și merită de subliniat faptul, că aplicarea strategiei terapeutice respective în perioada postoperatorie diminuează acțiunea agresivă a stresului oxidativ și a excesului de hidrolaze lizozomale prin restabilirea la valori normale a dialdehidei malonice, ceruloplasminei, arilfatazelor A și B și catepsinelor eritrocitare. În acest studiu am constatat că există o corelație fidelă între gradul de expresie a stresului oxidativ, labilizarea lizozomică și starea funcțională renal-hepatică, ameliorarea celeia din urmă condiționând reve-

Tabelul 5

Dinamica indicilor endotoxicozei în variantele clinice de evaluare a sindromului de intoxicație

Indicii sindromului de intoxicație	Regresivă				Intermitentă				Persistentă			
	2-3zi	8-10zi	14-16zi	26-30zi	2-3zi	8-10zi	14-16zi	26-30zi	2-3zi	8-10zi	14-16zi	26-30zi
Albumina (39-49g/l)	28,2±0,66 ☆	34,4±0,62	38,48±0,54	42,4±1,22	26,23±0,64 ☆	34,4±0,61 ☆	38,48±0,54	42,4±1,23	24,14±0,56 ☆	30,6±1,9 ☆	34,63±0,64 ☆	38,6±1,21
Ceruloplasmina (357,8 ±11,96)mg/l	239,4±10,4 ☆	366,4±8,4 ☆	360,6±8,2	358,8±6,4	290,4±10,4 ☆	340,8±8,4 ☆	352,4±5,4	360,5±11,9	210,7±10,4 ☆	280,5±13,7 ☆	320,7±14,7	346,3±11,7
Dialdehida malonică ser (3,28±0,11 nmol/l)	11,67±0,6 ☆☆☆	3,32±0,2 ☆	3,26±0,3	3,20±0,2	13,5±0,4 ☆☆☆	12,6±0,8 ☆☆☆	4,2±0,5 ☆	3,8±0,3	14,4±0,9 ☆☆☆	12,0±0,4 ☆☆☆	7,0±0,3 ☆	3,4±0,2
Catepsina D eritr. (367,15±11,20 nmol/s/gHb)	534,18±14,1 ☆☆☆	360,52±12,7 ☆	362,47±6,4	358,59±8,4	697,4±16,2 ☆☆☆	588,6±14,2 ☆☆☆	490,7±6,2 ☆☆☆	358,4±8,7	796,5±16,4	688,3±12,1	520,6±8,4	372,4±6,9
Cetoni (0,1±0,008)	0,66±0,5 ☆	0,12±0,1 ☆	0,11±0,007	0,1±0,008	0,86±0,07 ☆☆☆	0,15±0,01 ☆	0,12±0,01	0,11±0,01	0,97±0,09 ☆☆☆	0,63±0,04 ☆☆☆	0,41±0,02 ☆	0,11±0,008
Fenoli (0,04±0,002) mmol/l	0,84±0,04 ☆☆	0,03±0,003 ☆	0,02±0,002	0,02±0,002	0,86±0,04 ☆☆☆	0,13±0,01 ☆☆☆	0,05±0,006 ☆☆	0,04±0,004	1,13±0,06 ☆☆☆	0,34±0,03 ☆☆☆	0,12±0,02 ☆	0,05±0,005
Amine aromatizate (0,015±0,0002)	0,22±0,04 ☆☆☆	0,08±0,001 ☆	0,02±0,003	0,01±0,002	0,62±0,03 ☆☆☆	0,21±0,002 ☆☆☆	0,018±0,01 ☆	0,015±0,001	0,92±0,08 ☆☆☆	0,42±0,01 ☆☆☆	0,21±0,02 ☆	0,013±0,0007

Notă: ☆ P < 0,05; ☆☆ P < 0,01; ☆☆☆ P < 0,001 diferite semnificative cu valorile lotului martor

nirea la valori normale a corpiilor cetonici după 14-16 zile în VISI și după 26-30 zile în VPSI ($P < 0,05$).

Evaluarea parametrilor imunologici pe variante evolutive aduce informații suplimentare despre statutul imunitar al pacienților din aceste grupe. Astfel, limfocitele T totale în grupul VRSI cresc la 2-3 zile postoperator (1696.6 ± 40.8) scăzând la valori normale la 8-10 zile postoperator păstrând aceste valori și la 25-30 de zile; aceeași tendință o au limfocitele T-active: la 2-3 zile postoperator – 1193.4 ± 28.9 , la 26-30 de zile – 743.46 ± 36.68 . Subpopulațiile T-h și T-s prezintă o ușoară creștere la 2-3 zile postoperator persistând la valorile preoperatorii. Indicele imunoregulator scade după 8-10 zile la 1.82 pe seama unei reduceri mai pregnante a subpopulației T-h (871.9 ± 18.0). După 14-16 zile aceste populații descresc din nou, în special limfocitele T-s (apropiindu-se de normal: 402.58 ± 11.24); limfocitele T-h ating normalul (850.15 ± 18.21) cu un raport T-h/T-s de 2.11. La 26-30 zile nu există modificări semnificative exceptând creșterea ușoară absolută a limfocitelor T-h. Imunitatea umorală în VRSI are același tip de dinamică temporală: IgA și IgG scăzute preoperator ating titruri maxime în zilele 8-10 (IgA- 286.8 ± 6.8 ; IgG- 1827 ± 29.2), scăzând către zilele 14-16. IgG ating în final normalul dar IgA rămân la valori similare celor din zilele 2-3 postoperator. IgM au un maxim la 2-3 zile postoperator (183.4 ± 4.4), atingând normalul la 26-30 de zile. Din acestea deducem că grupul 1 a prezentat reactivitate imună adecvată dovedită de stimularea proliferării limfocitelor T totale, T-active, T-h, T-s și B în primele 2-3 zile postoperatorii. Redresarea majoritară a parametrilor imuni s-a produs între zilele 8-16. În VISI indicii imunologici s-au caracterizat prin aceeași periodicitate evolutivă, dar la valori inferioare cu 20-30% față de grupul 1 și revenind la normal la 26-30 de zile postoperator (limfocite T totale, T-active, T-h, T-s, B). Reveniri mai prompte au avut limfocitele T-active ($P \leq 0.001$) și limfocitele B ($P \leq 0.001$). Titrurile serice de imunoglobuline au fost cu 20-25% mai reduse față de grupul 1 (în special titrul IgM), la 26-30 de zile nici o categorie de imunoglobuline neatingând normalul. Așadar, VISI este caracterizat de o depresie moderată a imunității celulare și mai marcată a celei umorale. În VPSI limfocitele T totale au avut o dinamică similară VISI, limfocitele T-activate au valori ușor diminuate la 2-3 și 8-10 zile față de grupul 2 iar la 26-30 de zile limfocitele T totale ajung la 785.0 ± 38.1 (de 1.67 ori mai puțin decât în grupul 1 și cu 61% sub normal) respectiv T-active la 386 ± 19.1 (de 2 ori mai puțin decât în grupul 1 și cu 60% sub normal). Aceeași tendință se observă și pentru limfocitele T-h și T-s, mai puțin pentru ultime-

le cu variații consecutive ale indicelui imunoregulator (1.68 la 2-3 zile postoperator, 1.54 la 8-10 zile și 1.78 la 14-16 zile, fără a atinge normalul nici la 26-30 de zile). Dinamică similară au avut și imunoglobulinele serice, dar titrurile IgG și în special IgA au rămas sub normal și la 26-30 de zile (la 26-30 de zile IgA au fost de 1.96 ori mai mici decât în VRSI și de 2.34 ori mai mici decât normalul, IgG fiind reduse cu 37% față de VRSI și cu 53% față de normal). IgM au la 2-3 zile postoperator o creștere moderată atingând valorile normale, apoi o scădere până la 26-30 de zile postoperator (de 1.43 ori mai puțin decât pacienții VRSI-valori sub normal). Concluzionând, putem spune că pacienții grupului 3 au o depresie imunitară severă mixtă.

Atitudinea curativă asupra focarului de peritonită postoperatorie cu aplicarea unei tactici corect diferențiate și a tehnicii operatorii optime a permis ameliorarea rezultatelor curative și reducerea letalității postoperatorii până la 21,8%.

Concluzii

1. Peritonita postoperatorie este însoțită de un complex sindromologic de intoxicație endogenă, care definește prognosticul maladiei. Deși fiind eradicată sursa de infecție peritonitică, toxemia persistă și în perioada postoperatorie precoce ce justifică necesitatea relaparatomiiilor programate.

2. Gravitatea sindromului de intoxicație din contextul peritonitelor postoperatorii evaluează în 3 stări de gravitate (I, II, III) și 3 variante clinico-evolutive (regresivă, intermitentă, persistentă). Evaluarea acestor variante clinice permit eșalonarea măsurilor terapeutice

3. Tratamentul bolnavilor cu peritonite postoperatorii trebuie să fie complex, individual și să includă: gest chirurgical de urgență majoră, terapie intensivă pre-, intra și postoperatorii în serviciile specializate de chirurgie abdominală și terapie intensivă.

Bibliografie

1. Bogdan V. Atitudinea chirurgicală asupra focarului de peritonită postoperatorie în dependență de localizarea lui în cavitatea abdominală. 2007.
2. Hotineanu V., Iliadi A., Diagnosticul și corecția sindromului de intoxicație în peritonitele postoperatorii, 2007.
3. Савельев В.С., Б.Р. Гельфанд. Абдоминальная хирургическая инфекция клиника и диагностика анти-микробная терапия, 2006.
4. Савельев В.С. Перитонит и эндотоксинная агрессия Москва 2012
5. Хотинян В.Ф., Борщ Ю.Д., Андреев Ю.А., Калинина Л.А. et al. // Динамика иммунного статуса больных с послеоперационным перитонитом при лечении открытым способом. Хирургия, 1991 №4.

HIPERLACTATEMIA ÎN CHIRURGIA CARDIACĂ PEDIATRICĂ

Alexandru Botizatu^{1,2} – asist. univ., șef departament ATI, doctorand,
¹IP USMF „Nicolae Testemițanu” Catedra Anesteziologie și Reanimatologie Nr. 2,
²IMSP Spitalul Clinic Republican
alexandru.botizatu@usmf.md, tel. 069979555

Rezumat

Hiperlactatemia după circulația extracorporeală a fost legată de o creștere a morbidității la copiii supuși corecției chirurgicale a viciilor cardiace congenitale¹. Scopul acestui studiu a fost analiza creșterii concentrației serice de lactat și complicațiile postoperatorii după corecția chirurgicală a malformațiilor cardiace congenitale la copii. Au fost studiate 152 de copii supuși unei intervenții chirurgicale pe cord deschis într-o unitate de chirurgie cardiacă pediatrică. Nivelul lactatului a fost mai mult de 2 mmol/l în lotul 1 și mai mic sau egal cu 2 mmol/l în lotul 2 de pacienți. Nivelurile serice de lactat au fost colectate la momentul admiterii în unitatea de terapie intensivă pediatrică. Următoarele date au fost colectate din dosarele medicale. Caracteristicile demografice și detaliile chirurgiei au fost similare în ambele grupuri. Durata crescută a clampării aortei (62,8±12,0 vs 30,2±5,8 minute, p<0,0001) și circulației cardiopulmonare (89,8±13,6 vs 53,1±8,8 minute, p<0,0001) au fost asociate cu o creștere semnificativă a nivelului de lactat postoperator. Durata suportului ventilator (21,3±4,1 vs 14,3±2,4 ore, p=0,0017) și aflării în UTI a fost semnificativ crescută în grupul 1 (3,9±1,0 vs 2,3±0,3 zile, p=0,0007). Incidența disfuncției multiple de organe a fost mai mare în lotul 1 de pacienți (20 (28,2%) vs 7 (8,6%), p=0,0016). Acest studiu a demonstrat că nivelul de lactat seric crescut este asociat cu rezultate nefavorabile și monitorizarea nivelului de lactat în chirurgia cardiacă pediatrică este un instrument valoros în identificarea pacienților care au potențial de a dezvolta complicații postoperatorii.

Cuvinte-cheie: cardiochirurgie pediatrică, circulație extracorporeală, lactatemia

Summary. Hyperlactatemia after pediatric cardiac surgery

The accurate identification of patients who have the potential to further deteriorate after cardiac surgery is difficult. Hyperlactatemia after cardiac surgery in children is associated with an increased risk of adverse outcome. The aim of this study was to investigate the effect of increased serum lactate on outcome in children after the cardiopulmonary bypass. Serum lactate level was measured in 152 children undergoing open heart surgery in a tertiary paediatric cardiac surgical unit and were collected at the time of admission to the paediatric intensive care unit, the following data were collected from the medical records. Lactate level was more than 2 mmol/l (group1) and less than or equal to 2 mmol/l (group2). Demographic characteristics and details of surgery were similar in both groups. Increased cross-clamp (62,8±12,0 vs 30,2±5,8 minutes, p<0,0001) and cardiopulmonary bypass times (89,8±13,6 vs 53,1±8,8 minutes, p<0,0001) were associated with a significant rise in postoperative lactate levels. The duration of ventilatory support (21,3±4,1 vs 14,3±2,4 hours, p=0,0017) and intensive care unit stay (3,9±1,0 vs 2,3±0,3 days, p=0,0007) was significantly increased in patients from groupe1. The incidence of multiple organ dysfunction syndrome was greater in group1 (20(28,2%) vs 7(8,6%), p=0,0016) patients. This study has demonstrated that elevated blood lactate level is associated with adverse outcome, and monitoring the blood lactate level during and after cardiac surgery is a valuable tool in identifying the patients who have the potential to develop postoperative complications.

Key words: pediatric cardiac surgery, cardiopulmonary bypass, lactatemia

Резюме. Гиперлактатемия в детской кардиохирургии

Актуальность. Гиперлактатемия после экстракорпорального кровообращения было связано с увеличением заболеваемости у детей, подвергшихся хирургической коррекции врожденных пороков сердца. Цель данного исследования состояла в том, чтобы проанализировать рост лактата в сыворотке крови и послеоперационные осложнения после хирургической коррекции врожденных пороков сердца у детей. Мы изучили 152 детей, перенесших операции на открытом сердце в педиатрическом отделении кардиохирургии. Уровень лактата был выше чем 2 ммол/л в 1-й группе и меньше или равно 2 ммол/л во 2-й группе пациентов. Сывороточные уровни лактата были собраны во время приема в педиатрическое отделение интенсивной терапии. Следующие данные были собраны из медицинских карт. Демографические характеристики и детали операции были одинаковыми в обеих группах. Увеличение времени зажима аорты (62,8 ± 12,0 против 30,2 ± 5,8 мин, p < 0,0001) и сердечно-легочной циркуляции (89,8 ± 13,6 против 53,1 ± 8,8 мин, p < 0,0001) были связаны со значительным увеличением уровня лактата после операции. Длительность поддержки искусственной вентиляции легких (21,3 ± 4,1 против 14,3 ± 2,4 ч, p = 0,0017), и пребывание в отделении интенсивной терапии была значительно увеличена в 1-й группе (3,9 ± 1,0 против 2,3 ± 0,3 дней, p = 0,0007). Частота проявления полиорганной недостаточности была выше в 1-й группе больных (20 (28,2%) против 7 (8,6%), p=0,0016). Это исследование показало, что повышенные уровни сывороточного лактата связаны с неблагоприятными исходами, а также мониторинг уровня лактата в детской кардиохирургии является ценным инструментом в идентификации пациентов, у которых есть потенциал для развития послеоперационных осложнений.

Ключевые слова: детская хирургия сердца, искусственное кровообращение, лактатемия

Introducere

Identificarea pacienților care au potențial de a dezvolta complicații după o intervenție chirurgicală cardiacă este dificil. Hiperlactatemia este frecvent întâlnită după o intervenție chirurgicală cardiacă la copii și este asociată cu un risc crescut de rezultate nefavorabile. Valorile crescute ale nivelului seric de lactat după o intervenție chirurgicală cardiacă este un indicator al hipoperfuziei sistemice². Hiperlactatemia în timpul și după circulația extracorporală a fost legată de o creștere a morbidității la copiii supuși corecției chirurgicale a viciilor cardiace congenitale. Identificarea predictorilor morbidității și mortalității este o problemă importantă pentru gestionarea optimă a pacienților cu boli cardiace. Stratificarea riscului la populația chirurgicală cardiacă implică în principal factori preoperatori. Cu toate acestea, evenimentele intraoperatorii legate de tehnica chirurgicală, protecția miocardică și circulația extracorporală (CEC) pot modifica cursul postoperator³. Unele studii au arătat că monitorizarea concentrației de lactat din sânge în timpul CEC ar putea fi un instrument sensibil pentru a detecta un dezechilibru între cerere și oferta de oxigen⁴.

Material și metode

Nivelul seric de lactat a fost măsurat înainte de inducerea anesteziei și la admiterea în UTIP, imediat după intervenția chirurgicală, la 152 pacienți consecutivi care au suferit intervenții chirurgicale pentru corecția MCC în condiții de CEC, în perioada ianuarie - decembrie 2015. Nivelul de lactat a fost mai mult de 2 mmol/l la 71 de pacienți (grupul 1, lactat pozitiv) și mai mic sau egal cu 2 mmol/l la 81 de pacienți (grupul 2, fără lactat). Toate datele au fost colectate retroactiv din dosarele medicale și de laborator. Complexitatea chirurgicală a fost determinată de clasificarea RACHS-1. Inducerea în anestezie a constat din soluție midazolam 150 mcg/kg, rocuronium 0,6 mg/kg și fentanyl 10 mcg/kg. După intubația endotraheală a fost utilizat 50% O₂ și 2% pînă la 3% sevofluran pentru toți pacienții hemodinamic stabili. Anestezia de menținere a fost realizată cu midazolam, sevofluran, fentanyl și rocuronium. Amorsarea soluției pentru CEC a inclus soluție de NaCl 0,9%, soluție de 20% manitol și bicarbonat de sodiu (8,4%). În timpul CEC, hematocritul, presiunea arterială medie, și debitul pompei au fost menținute între 20% la 30%, 50 până la 60 mm Hg, și 2-2,5 l/m² respectiv. Adecvarea perfuziei tisulare a fost monitorizată cu diferența arterio-venoasă a dioxidului de carbon, nivelul de lactat, de urină, și deficitul de bază. Hipotermia moderată a fost utilizată în timpul CEC, dozele anestezice au fost scăzute cu 20%, când temperatura corpului a ajuns la 32°C, viabilitatea miocardică a fost conservată cu

soluție de cristaloizi hiperkalemică. În timpul încălzirii, dozele anestezice au fost crescute înapoi la cele inițiale. După operație pacienții au fost transferați la unitatea de terapie intensivă pediatrică (UTIP). Probele de sânge și nivelurile serice de lactat au fost colectate dintr-un cateter arterial la momentul admiterii în UTIP. Următoarele date: greutatea, vârsta, cel mai mic nivel de hematocrit în timpul CEC, timp total de CEC și clamparea aortei, durata de ventilație artificială pulmonară postoperatorie și timpul de ședere în UTIP, tipul de intervenție chirurgicală și apariția disfuncției multiple de organe în perioada postoperatorie au fost colectate din dosarele medicale sau a bazelor de date de laborator. Datele au fost raportate ca procent sau ca medie ± SD. Comparațiile univariate au fost calculate folosind testul χ^2 sau testul exact Fisher pentru variabile categorice și test t-student pentru variabile continue. Analiza statistică a fost realizată cu ajutorul programului statistic (Microsoft, Office Excel 2007, SP3 MSO). Variabilele au fost considerate semnificative la valori P, mai mici de 0.05.

Rezultate

În perioada ianuarie-decembrie 2015 au fost admiși 152 pacienți copii operați pe cord în condiții de CEC. Au fost 83 (54,6%) sex masculin și 69 (45,4%) sex feminin. Vârsta medie a grupului de studiu a constituit 39,3 (±7,8) luni. În grupul 1 au fost incluși 71 de pacienți și respectiv 81 pacienți în grupul 2. Parametrii demografici și preoperatori au fost similari în ambele loturi de pacienți (tab. 1).

Tabelul 1

Caracteristicile demografice, datele preoperatorii

Parametri	Lactat >2 mmol/l	Lactat ≤2 mmol/l	Valoarea p
Vârsta (luni)	40,5±11,9	38,4±10,5	NS
Greutatea (kg)	14,3±2,6	16,4±3,3	NS
Sex (masculin) %	44(62)	39(48)	NS
Lactat preoperator (mmol/l)	1.1 ± 0.7	1.0 ± 0.7	NS
Hemoglobina preoperator (g/l)	118,5±3,5	112,6±3,4	NS

Categoria RACHS-1 la grupul 1 a fost semnificativ mai mare ($p < 0,0001$). În categoria 1 au fost 31 pacienți din lotul 1 și respectiv 60 pacienți din lotul 2; în categoria 2, 3 și 4 au prevalat pacienții cu MCC complexe care ulterior au dezvoltat hiperlactatemie în perioada postoperatorie. Graficul 1 indică repartiția numerică.

Durata crescută a clampării aortei (62,8±12,0 vs 30,2±5,8 minute, $p < 0,0001$) și circulației cardiopulmonare (89,8±13,6 vs 53,1±8,8 minute, $p < 0,0001$) au fost asociate cu o creștere semnificativă a nivelului de lactat postoperator. Durata suportului ventilator

(21,3±4,1 vs 14,3±2,4 ore, p=0,0017), și aflării în UTIP a fost semnificativ crescută în grupul 1 (3,9±1,0 vs 2,3±0,3 zile, p=0,0007). Incidența disfuncției multiple de organe a fost mai mare în lotul 1 de pacienți (20(28,2%) vs 7(8,6%), p=0,0016). Sistemul cardiovascular și renal fiind cele mai afectate (tab. 2).

Tabelul 2

Datele intra și postoperator. CEC – circulație extracorporală; Ao – aorta; MUF – ultrafiltrare modificată; CE – concentrat eritocitar; VAP – ventilație artificială pulmonară; MODS – multiple organ dysfunction syndrome

Parametri	Lactat >2 mmol/l	Lactat ≤2 mmol/l	Valoarea p
Durata CEC, minute	89,8±13,6	53,1±8,8	<0,0001
Durata ClampAo, minute	62,8±12,0	30,2±5,8	<0,0001
Hematocrit intraoperator	23,6±0,9	25,1±0,8	0,012
MUF, nr(%)	57 (80%)	57 (70%)	NS
Transfuzii (CE)	59 (83%)	64 (79%)	NS
Durata UTIP zile	3,9±1,0	2,3±0,3	0,0007
Durata VAP ore	21,3±4,1	14,3±2,4	0,0017
MODS (%)	20 (28,2)	7 (8,6)	0,0016
Sistem cardiovascular (%)	26 (36,6)	3 (3,7)	p<0,01
Sistem respirator (%)	19 (26,8)	9 (11,1)	0,013
Sistem hepatic (%)	19 (26,8)	11 (13,6)	0,041
Sistem renal (%)	21 (29,6)	9 (11,1)	0,0043
Sistem neuronal (%)	13 (18,3)	4 (4,9)	0,009
Sistem hemostazic (%)	5 (7,04)	8 (9,9)	NS

Discuții

Identificarea precisă a pacienților care au potențialul de dezvoltare disfuncție multiplă de organe după intervenția chirurgicală cardiacă este dificilă. Obiectivele tradiționale de monitorizare, cum ar fi ritmul cardiac, tensiunea arterială, producția de urină și perfuzia periferică, rămân indicatori insensibili ai tulburărilor fiziologice care stau la baza MODS⁵. Morbiditatea legată de CEC, denumită frecvent sindromul post-CEC, variază de la permeabilitatea crescută a capilarului la MODS. Sindromul de post-CEC a fost atribuit expunerii celulelor sanguine la suprafețele circuitului extern și eliberarea mediatorilor inflamatori⁶. În plus față de sindromul de post-CEC,

mulți pacienți dezvoltă acidoză metabolică și niveluri crescute ale lactatului seric în timpul și imediat după CEC⁶. Această acidoză este secundară hipoperfuziei tisulare, care apare în ciuda utilizării hipotermiei pentru a reduce necesitățile metabolice și menținerea nivelurilor normale de saturație a oxigenului venos în timpul CEC⁷. Studiile anterioare au demonstrat că acidoza metabolică apare în timpul CEC prin hipoperfuzia periferică⁷ și persistă în perioada postoperatorie timpurie⁷. Este surprinzător faptul că sa observat o creștere progresivă a concentrației plasmatice de lactat după CEC, în ciuda creșterii indexului cardiac și a aportului de oxigen⁸. Posibilele explicații pentru această observație sunt, în primul rând, răspunsul hipermetabolic după intervenția chirurgicală cardiacă, care poate crește cererea de oxigen și peste ceea ce pare a fi o livrare adecvată de O₂ (DO₂). Mai mult, o creștere a raportului de extracție a oxigenului în aceste circumstanțe poate să reflecte incapacitatea miocardului de a răspunde rapid cerințelor crescute ale perioadei postoperatorii imediate. În al doilea rând, o scădere a DO₂ ar putea duce la creșterea lactatului în paralel cu creșterea indexului cardiac, cu condiția ca nivelurile de hemoglobină să scadă suficient. În al treilea rând, s-ar fi putut produce o întârziere în eliminarea țesutului de lactat, astfel încât nivelele plasmatice să crească numai după reîncălzire, cu o creștere consecutivă a perfuziei tisulare. În al patrulea rând, controlul vascular sistemic poate deveni dezordonat în CEC, ducând la dezechilibre arterio-venoase periferice și la creșterea nivelului de lactat tisular. În cele din urmă, creșterea lactatului ar putea fi determinată de clearance-ul deficitar, Siegel și colaboratorii au demonstrat la copii și adolescenți o corelație puternică între valorile inițiale ale lactatului seric post-CEC și hiperpermeabilitatea capilară (edem interstițial), durata suportului inotropic, durata suportului ventilator și de ședere în UTIP⁹. Ei au arătat, de asemenea, că nivelul lactatului seric a fost cel mai bun predictor al mortalității și o regulă care prezice mortalitatea la un nivel al lactatului seric de >4,2 mmol/l a avut o valoare predictivă pozitivă de 100% și o valoare predictivă negativă de 97%. Maillet și colegii au demonstrat că intervenția chirurgicală nonlectivă, CEC prelungită și utilizarea intraoperatorie a vasopresorilor au fost factori de risc independenți pentru hiperlactatemia imediată după intervenția chirurgicală cardiacă și, de asemenea, au arătat că hiperlactatemia imediată a prezis mai mult mortalitatea UTI decât hiperlactatemia tardivă¹⁰.

Concluzii

1. Acest studiu a demonstrat că nivelul de lactat seric crescut este asociat cu rezultate nefavorabile. Incidența MODS este mai frecventă la pacienții cu

nivelul de lactat crescut, îndeosebi disfuncția cardiacă, respiratorie, hepatică, renală, neuronală. Afectarea sistemului hemostatic nu a înregistrat diferență statistică. Durata VAP precum și sejurul în UTIP a fost mult crescută la această categorie de pacienți.

2. Factorii predictivi identificați la creșterea lactatului seric imediat postoperator au fost durata crescută a CEC și clampării Ao. Categoriile RACHS-1 au fost mai înalte la pacienții care au dezvoltat hiperlactatemie în perioada postoperatorie.

3. Monitorizarea nivelului de lactat în chirurgia cardiacă pediatrică este un instrument valoros în identificarea pacienților care au potențialul de a dezvolta complicații postoperatorii.

Bibliografie

1. Toraman F. et al. Lactic acidosis after cardiac surgery is associated with adverse outcome //The heart surgery forum. – 2003. – T. 7. – №. 2. – C. E155-9.
2. Mizock BA, Falk JL. 1992. Lactic acidosis in critical illness. Crit Care Med 20:80-93.
3. Higgins TL, Estafanous FG, Loop FD, et al. 1997. ICU admission score for predicting morbidity and mortality risk after coronary artery bypass grafting. Ann Thorac Surg 64:1050-8.
4. Landow L, Phillips DA, Heard SO, Prevost D, Vandersalm TJ, Fink MP. 1991. Gastric tonometry and venous oximetry in cardiac surgery patients. Crit Care Med 19:1226-33.
5. Bernardin G, Pradier C, Tiger F, Deloffre P, Mattei M. 1996. Blood pressure and arterial lactate level are early indicators of short-term survival in human septic shock. Intensive Care Med 22:17-25.
6. McGiffin DC, Kirklin JK. 1994. Cardiopulmonary bypass, deep hypothermia and total circulatory arrest. In: Maroudis EC, Backer CL, editors. Pediatric cardiac surgery. St. Louis: Mosby. p 115-29.
7. Ariza M, Gothard JWW, Macnaughton P. 1991. Blood lactate and mixed venous-arterial pCO₂ gradient as indices of poor peripheral perfusion following cardiopulmonary bypass surgery. Intensive Care Med 17:320-4.
8. Clowes GH, Neville MW, Sahaga G, Shibota Y. 1958. The relationship of oxygen consumption, perfusion rate and temperature to the acidosis associated with cardiopulmonary circulatory bypass. Surgery 44:220-39.
9. Siegel LB, Dalton HJ, Hertzog JH, Hopkins RA, Hannan RL, Hauser GJ. 1996. Initial postoperative serum lactate levels predict survival in children after open heart surgery. Intensive Care Med 22:1418-23.
10. Maillet JM, Le Besnerais P, Cantoni M, et al. 2003. Frequency, risk factors, and outcome of hyperlactatemia after cardiac surgery. Chest 123:1361-6.

VARIA

UNELE ASPECTE ALE MEDICINEI INTERNE MODERNE

**Nina Munteanu – internist, categorie superioară,
Filip Ambros – dr. șt. med., conf. univ., internist,**

IMSP Spitalul Clinic Republican

Tel. 022 403550 www.cancelarie@scr.md

Rezumat

Se abordează unele aspecte ale medicinei practice în legătură cu reforma sistemului de sănătate din Moldova, în special trecerea la acordarea asistenței medicale primare de medicii de familie; fenomenul specializărilor și supraspecializărilor înguste în domeniul medicinii interne, progresele tehnicizării medicinei. Se vor evidenția efectele pozitive și unele consecințe negative ale acestor procese. În primul rând, lipsa medicilor propriu-zis interniști în teritoriu, ba chiar și în unele spitale. Se va propune adaptarea programelor și metodelor de instruire a medicilor la etapa universitară și în rezidențiat în conformitate cu continuarea supraspecializărilor și a tehnicizării medicinei.

Cuvinte-cheie: terapeut, reforma sistemului de sănătate, specializare, medic de familie

Summary. Some aspects of the modern internal medicine

The article is about some aspects of practical medicine in relation to health care reform in Moldova, especially the transition to primary care by family physicians, as well as phenomenon of specialization and supraspecialization in internal medicine under technical progress. It highlights some positive and negative consequences of these processes, first of all, lack of proper internist in the territory and even in some hospitals. The proposals are to adapt programs and methods of training doctors at university and residency stage under continuing supraspecialization and technical progress in medicine.

Key words: internist, medical system reform, specialization, family physician

Резюме. Некоторые аспекты современной внутренней медицины

Обсуждаются некоторые вопросы практической медицины в связи с реформой системы общественного здравоохранения, в частности переход к оказанию первичной медицинской помощи семейными врачами, феномен узкой специализации, сверхспециализация и прогресс технизации медицины. Наряду с положительным эффектом этих явлений приводятся и некоторые негативные последствия: отсутствие или резкое уменьшение количества врачей терапевтов во внебольничной сфере, приближение врача к аппарату и отдаление его от больного. Предлагается возвращение врача терапевта в первичное звено здравоохранения, адаптация программ и методов подготовки врачей на университетском и постдипломном этапах.

Ключевые слова: терапевт, семейный врач, специализация и реформа медицины

Specializarea în medicina internă este un fenomen vechi, un proces inevitabil și progresiv, influențat de creșterea continuă a volumului de informație în domeniu și a cerințelor practicii medicale, implementarea metodelor moderne de diagnostic și tratament, precum și pentru asigurarea calității asistenței medicale.

Ar fi fost absolut imposibil de a păstra aria medicinei interne din sec. XVIII-XIX. Prima catedră de medicină internă, care a fost fondată în 1754 [K. Voschulte, 1966] cuprindea mai multe domenii ale medicinei. Iar în Rusia în a doua jumătate a secolului XIX clinica de medicină internă, de rând cu bolile interne, includea chiar și ginecologia și otorinolaringologia [1]. Treptat, mai cu seamă în a doua jumătate a sec. XIX, de la medicina internă s-au separat

pediatria, dermatovenerologia, neuropatologia, bolile infecțioase și alte specialități.

Acest proces de specializare s-a intensificat în a doua jumătate a sec. XX. După instituirea specialităților ca fiziologie, hematologie, endocrinologie au început specializările pentru fiecare organ intern - cardiologie, pneumologie, gastrologie, hepatologie, nefrologie. Secțiile de boli interne în spitale s-au reprofilat în secții specializate, uneori formal, fără a fi în modul convenit dotate cu utilaj, dispozitive medicale și laboratoare. S-au reprofilat și interniștii din staționare, devenind specialiști de organ. Deci, medicii interniști au rămas numai la spitalele de circumscripție și la dispensare.

Odată cu trecerea la medicina de familie, majoritatea interniștilor de circumscripție, au devenit me-

dici de familie. Pentru ei, mai ales pentru cei din mediu rural, adaptarea la noua specialitate nu a prezentat mari probleme, deoarece ei îndeplineau majoritatea activităților medicului de familie de azi. Medicii interniști, într-un număr mic, au rămas numai în secțiile de boli interne (nespecializate) în cadrul spitalelor, în unele centre medicale private și la catedrele universitare de medicină internă.

Datele statistice naționale denotă, că la finele anului 2016 în Republica Moldova au rămas doar 392 medici interniști (1,1 la 10.000 populație), dintre care: în spitalele municipale - 103, raionale - 167 și în cele republicane - 122. De menționat, că în raioanele Dondușeni, Leova, Taraclia și Vulcănești activează câte 2 interniști; în Sîngerei, Basarabeasca și Cimișlia - câte 1, iar în Dubăsari și Ștefan Vodă - 0 [2].

În această situație este evidentă necesitatea elaborării unei strategii de către Ministerul Sănătății, Ministerul Educației Naționale și Ministerul Economiei al Republicii Moldova (pe timp scurt, mediu și de durată), privind asigurarea proporțională a localităților Republicii Moldova cu medici, în special cu medici interniști și diminuarea migrației medicilor, care au făcut studii universitare pe bani bugetari.

Actualmente, în domeniul medicinei interne activează trei categorii de specialiști: medici de familie (în Centrele medicilor de familie (CMF), Centrele de Sănătate (CS) și Oficiile medicilor de familie (OMF); specialiștii de organ (în spitale și în unele CMF); interniști propriu-zis (în staționare).

Referindu-se la consecințele negative ale specializării excesive, A. Franco, Vice-prezidentul Societății Franceze de Geriatrie și Gerontologie, constată, că pregătirea insuficientă în medicina internă și lipsa conlucrării interdisciplinare la formarea specialiștilor, "au creat planete îndepărtate unele de altele și evident încântate de sine, dar, fără îndoială, în detrimentul universului bolii" [3].

Care sunt consecințele acestor specializări și, cei mai rămâne de făcut medicului internist? Starea de lucru în domeniul asistenței medicale în Republica Moldova convinge, că medicul de familie nu poate înlocui internistul. Pot oare specialiștii de organ exercita funcțiile internistului? Evident că nu. Incontestabil, că un medic de organ posedă mai multe și mai profunde cunoștințe în domeniul specialității sale. Și dacă acest specialist dispune de mijloace moderne de diagnostic și tratament - el asigură o asistență medicală de înaltă calitate. Și internistul, după necesități, în funcție de caz, solicită consultația acestui specialist.

Însă principiul de activitate al *specialistului de organ* diferă de principiile de abordare a pacientului de către medicul-internist, pentru care bolnavul pre-

zintă un tot întreg, o integritate a tuturor organelor și sistemelor organismului, cu un răspuns complex la un factor patogen. În afară de aceasta, unii pacienți, îndeosebi cei de vârstă înaintată, suferă de mai multe boli, de afectarea a mai multor organe și sisteme. Deaceia, conform tradițiilor clasice, "examinarea unui pacient nou trebuie să se întindă de la cap până la degetele picioarelor" [4], indiferent de caracterul bolii și de localizarea ei. Acest principiu uneori nu este respectat de medicul supraspecializat, fiind dominat de anamneza sau de abaterile patologice, care reflectă afectarea organului respectiv și poate scăpa din vedere și alte semne caracteristice pentru afectarea altor organe, ceea ce conduce la erori de diagnostic.

Dezvoltarea pe scară largă a asistenței medicale specializate a condus la reducerea prestigiului medicului internist și în rândul medicilor de organ și în rândul pacienților, la care s-a format o altă mentalitate. La dureri precordiale sau hipertensiune arterială pacientul solicită consultația cardiologului sau direct se adresează acestuia. Iar la simptome și semne digestive va prefera adresarea la un gastrolog, considerând, că acesta mai bine s-ar descurca la diagnosticul și tratamentul unei gastrite etc. Dacă până la implementarea în practică a medicinei de familie, internistul era figura principală în sectorul primar de asistență medicală, la care se adresau peste 60% de pacienți și care acordau asistența medicală în circa 90% din stările de urgență, la moment, au fost limitați numai la activități în secțiile de boli interne ale spitalelor. Acum ei sunt puțini și se „pierd” în mulțimea medicilor de organ.

Mai este oare necesară Medicina Internă? Mai este necesar medicul-internist? Da. Aducem argumente foarte convingătoare, expuse de profesorul, dr. Ștefan Șuțeanu. „În primul rând, medicii interniști pot rezolva, din punct de vedere al diagnosticului și tratamentului, marea majoritate a celor care suferă de boli interne, îndrumarea către anumiți specialiști, eventual ultraspecialiști, fiind rareori necesară. Deci, marea majoritate a celor care suferă de boli interne pot fi rezolvați în condiții bune de medicii interniști, bineînțeles cu condiția, ca aceștia să fie competenți și să se mențină la curent cu noutățile.

Un alt motiv, pentru care credem, că este în continuare necesară menținerea medicinei interne printre specialitățile actuale, îl constituie caracterul ei interdisciplinar. Bolnavii, în general și mai ales cei vârstnici, nu au o singură boală, ci mai multe. Vedem, foarte des, bolnavi care au nu numai o artroză de genunchi, ci și bronșită cronică tabagică, hipertensiune arterială și antecedente de ulcer duodenal. Ar fi nepotrivit, ca un asemenea bolnav să fie îndrumat către cei 4 specialiști (reumatolog, pneumolog, cardiolog și gastroenterolog), întrucât un bun internist poate dia-

gnostica și poate realiza un tratament adecvat pentru toate suferințele respectivului pacient.

În al treilea rând, medicina internă trebuie menținută ca specialitate, datorită caracterului ei integrativ. Este foarte bine ca bolnavii să beneficieze, atunci când este cazul, de investigațiile de ultraspecialitate, ca și de recomandările terapeutice corespunzătoare, dar este și mai bine, dacă acești bolnavi, care beneficiază de aportul mai multor specialiști, să revină la medicul-internist, care va face în așa fel, încât tratamentul aplicat să constituie un tot unitar, coerent și bine armonizat, el fiind singurul care poate face acest lucru” [5].

După cele expuse de profesorul dr. Ștefan Șuțeanu, ar fi de prisos de adăugat ceva. Rămâne de făcut tot posibilul pentru restabilirea prestigiului acestei specialități și acestor specialiști.

Spectrul activităților medicului de familie este foarte larg, iar cerințele de pregătire la capitolul boli interne sunt mai joase în comparație cu cele prevăzute pentru medicul-internist. Deaceia medicul de familie în caz de probleme de diagnostic și tratament a unui pacient cu o boală sau mai multe boli interne ar trebui să solicite consultația medicului (sau medicilor) de organ, deoarece Nomenclatorul specialităților pentru CMF deocamdată nu include și medicul-internist în calitate de consultant.

De menționat, că o bună parte din medicii de familie, anterior au activat în calitate de medici pediatri, neurologi, ORL, oftalmologi, dermatologi și chiar stomatologi (după sistarea activității spitalelor de circumscripție ei nu au avut alternative). Astfel, după o pregătire de numai 6 luni, ei au devenit medici de familie. În scurt timp, în urma reformelor AMP, medicii de organ din fostele Policlinici (acum CMF) au fost transferați în secțiile consultativ-diagnostice, care nu numai că au devenit componentă a spitalelor, dar au fost și reamplasate în incinta lor (în unele raioane aflându-se la distanță 4-6-8 km de la CMF).

Aici s-a produs marea discrepanță: medicii de familie veniți din alte specialități, cu pregătire de scurtă durată în domeniul medicinei interne, au rămas unul la unu cu pacientul, ei nu mai au la îndemână medici-consultanți atât de necesari pentru soluționarea problemelor multidisciplinare. Rezultatele sunt pe față: datele statistice anuale denotă, că maladiile oncologice, tuberculoza etc., se depistează tardiv și pun în pericol viața pacienților, iar în cazul tuberculozei – populația localității.

Incidența maladiilor oncologice (la 100.000 populație) în 2015 este de 243,3, din care în grupele clinice III – 75,1 și IV – 24,3. Incidența globală a tuberculozei (caz de novo plus recidive) în aceeași perioadă – 80,7 la 100.000 populație. Din 8058 cazuri de

novo - 777 au fost cazuri distructive (21,8 la 100.000 populație), inclusiv și în cazul a 14 copii. În 2015 au decedat 126 pacienți cu tuberculoză, din care la 50 pacienți - diagnosticul a fost depistat după deces.

Cu toate acestea, în prezent medicilor de familie li se impun noi atribuții și sarcini, pentru îndeplinirea cărora nu sunt suficient pregătiți [2].

Datele statistice din 2016 denotă, că în 11 raioane nu sunt medici-specialiști-cardiologi, în 24 raioane nu sunt gastrologi, în 3 raioane nu sunt infecționiști, în 11 raioane nu sunt endocrinologi. Această povară revine medicului de familie [2].

Aceste deficiențe se produc și pe motiv, că numărul medicilor de familie scade pe zi ce trece – în sectorul rural în ultimii 10 ani s-au perindat câțiva medici de familie după rezidentură, dar activitatea lor în timp a fost episodică. Conform datelor statistice, la finele anului 2015 numărul total al medicilor de familie a mai scăzut cu 59 (de la 1706 – la 1647 în 2014), ceea ce constituia 4,6 la 10.000 populație. În anul 2016 avem o ușoară creștere (cu 9 medici de familie - 1656), dar aceasta nu soluționează problema.

E necesar de accentuat, că nici pacientul nu este cel de altă dată: tehnologiile moderne și intervențiile laborioase, care se efectuează inclusiv și în RM (operații pe cord, transplant de organe și țesuturi, ședințe de hemodializă, tratament cu preparate antivirale, chimioterapeutice etc.) cer de la medicul de familie cunoștințe profunde, mai cu seamă în domeniul medicinei interne. Anume lor, le revine partea dificilă a supravegherii pacientului după aceste proceduri invazive și agresive asupra corpului uman. Anume ei, trebuie să efectueze tratamentul de susținere și să monitorizeze efectele lui în condiții de ambulator. Acesta este un proces foarte complicat și de durată, cu impact asupra tuturor organelor și el cere mare iscusință de la medicul de familie, care deocamdată nu este suficient pregătit pentru asemenea activități. Exact aici este necesar medicul integrator – internistul și lipsa lui se simte foarte mult.

Considerăm, că medicii interniști și-ar regăsi terenul de activitate în sectorul de asistență medicală primară (în CMF, CSRaionale), conform prevederilor *Standardului de formare profesională a medicilor în rezidențiat la specializarea Medicină internă, adoptat de Ministerul Sănătății al Republicii Moldova, a.2004* [6]), unde ar putea înlocui consultanții specialiști de organ, aceștia din urmă fiind concentrați în centre consultative teritoriale, dotate cu utilaj tehnic și laboratoare de diagnostic.

Prof. Dr. Ioan Tiberiu Nanea consideră că “medicul-internist, prin capacitatea de analiză și sinteză globală a diferitelor maladii, este cel mai indicat să rezolve optim aceste reale controverse medicale și să

integreze adecvat recomandările supraspecialiștilor” [7]. *Însă accesul la un medic internist în condiții de ambulator rămâne problematic.*

În ultimele decenii, din mai multe motive, s-au modificat esențial indicii demografici ai populației. A crescut ponderea persoanelor vârstnice. Tot mai mulți din ei se adresează medicilor de familie, o bună parte fiind readresată apoi medicilor de organ, sau internați în secții de boli interne. Însă în spațiul extraspitalicesc (cu excepția unor centre private), în pofida recomandărilor specialiștilor europeni, medicii geriatrici practic lipsesc. Ar fi bine venit ca acești specialiști să fie pregătiți la nivel universitar și post universitar, iar în spitalele din teritoriu să fie desfășurate paturi sau secții de geriatrie.

De menționat, că în IMSP SCR, spital de nivel terțiar, multidisciplinar, de mai mult timp s-a simțit necesitatea desfășurării unui număr de paturi terapeutice și acest deziderat a fost atins în anul 2016, odată cu deschiderea Secției terapie (35 paturi), inclusiv 15 paturi alergologice și cîte 5 paturi geriatrice în patru secții specializate. Mai mult ca atât, au fost desfășurate și paturi pentru reanimare și terapie intensivă de profil terapeutic. Astfel, au fost soluționate mai multe probleme de ordin tactic și a îmbunătățit supravegherea pacienților cu multiple maladii.

La întrunirea anuală a Federației Europene de Medicină Internă din 19 martie 2011 de la București au participat medici din peste 20 țări din Europa. Printre temele dezbătute precizăm raportul dintre medicina internă și celelalte specialități, obiectivele practicii medicinii interne în ambulator și în spitale precum și locul medicinii interne în sistemele de sănătate europene. Președintele Societății Române de Medicină Internă (SRMI), prof. dr. Ioan Bruckner, a declarat că “bolnavul trebuie văzut ca un tot, nu trebuie îngrijit doar dintr-un singur punct de vedere”. “Or, asta este una din atribuțiile medicului internist. Un internist este un specialist între ceilalți specialiști, dar care integrează totul”, a mai spus profesorul. “Dacă vede numai organe sau o boală, nu este un doctor bun. Trebuie să vadă și ce se întâmplă în afara unei stricte specializări. Medicina internă dă conținut abordării holistice”, explică președintele SRMI. Toți specialiștii prezenți la eveniment au apreciat, că internistul este un integrator de diagnostic și tratament [8].

Problemă a fost discutată și la Reuniunea interniştilor europeni din 25 martie 2011. La această reuniune prof. dr. Ion Bruckner a subliniat faptul că, în urma creșterii speranței de viață și a dezvoltării afecțiunilor acute, mulți dintre pacienții zilelor noastre sunt vârstnici, care cumulează mai multe boli, iar, în condițiile în care alți specialiști, prin natura pregătirii lor, se concentrează pe un domeniu – organ sau patologie

– bine determinat, rolul medicului internist este unul integrator [8].

În acest context s-a exprimat și profesorul dr. Werner Bauer, menționând că “medicul-internist, este în avantaj prin gândirea de ansamblu”. Prof. dr. Werner Bauer, fost președinte al Federației Europene de Medicină Internă (EFIM), își argumentează punctul său de vedere prin exemplul concret al Elveției: “Începând cu 1 ianuară, anul acesta (2011), am încetat să mai formăm medici generaliști, iar toți medicii de familie vor fi, în timp, interniști” [8].

Avantajul medicilor specializați în medicina internă ar fi modul holistic de abordare. Prof. dr. Maria Cappellini, nu crede că internistul este cel care știe totul mai bine decât specialistul, însă consideră că internistul este și trebuie să fie un profesionist, care abordează pacientul cu o anumită raționalitate și raționalizare. “Nu un organ este centrul abordării noastre, ci pacientul în totalitate”, explică dr. Cappellini.

Am prezentat opiniile personalităților bine cunoscute, de înaltă autoritate în lumea medicală, cu privire la medicina internă și medicii-interniști. În același timp, tendințele supraspecializărilor medicinii interne continuă. Continuă și tehnicizarea medicinii. Conform opiniei prof. dr. Ion Bruckner, “Medicina modernă, tocmai din cauza tehnicizării, face ca persoana care practică medicina să se apropie mai mult de aparat. Și în felul acesta se îndepărtează de bolnav într-un fel. Adică îl interesează mai mult performanța tehnică, uneori, decât beneficiul bolnavului. Aceasta este una dintre limitele de dezvoltare a medicinii moderne” [9].

În legătură cu cele expuse mai sus, apare necesitatea de asigurare continuă a creșterii calității de pregătire medicilor interniști în conformitate cu cerințele practicii la etapa contemporană.

Tendințele de supaspecializare și tehnicizare a medicinii, de rând cu beneficiile incontestabile, au și unele influențe negative, inclusiv și asupra procesului de pregătire a cadrelor medicale. Această tendință categorică a provocat modificarea programelor și metodologia de studii, urmărind același scop - predarea neargumentată a medicinii interne în clinici specializate fără să se țină cont, că această “specializare precoce” va conduce la consecințe negative: în așa mod pacientul nu este privit ca un tot întreg, ci ca un “cardiac”, ca un “pneumonic” sau “renal” etc., în funcție de secția, unde este internat. La curăție se examinează un sistem sau un organ, se va face cunoștință cu rezultatele examenului tehnic-instrumental și de laborator, iar celelalte sisteme rămân în “umbră” și la argumentarea diagnosticului nu sunt luate în calcul. Astfel, în mod fragmentat unul după altul, timp de 2 ani se va studia fiecare sistem aparte în secții speciali-

zate sub conducerea specialiștilor respectivi. Studenții se deprind cu principiul de organ și „visează” la o asemenea specializare.

De menționat, că neexaminarea sistemelor lăsate în ”umbră”, chiar și fără schimbări patologice, lipsește studentul de acumularea informației despre fenomenele fiziologice ale acestui sistem (organ). Această informație este foarte importantă: depistarea celor mai mici abateri de la „normă” sugerează prezența unui proces patologic.

Și abia la anul VI, la *disciplina Sinteze Clinice*, se va studia medicina internă conform metodelor tradiționale, în secții nespecializate unde sunt condiții reale de efectuare a diagnosticului diferențial și de dezvoltare a raționamentului clinic. Din aceste motive considerăm argumentată creșterea numărului de ore pentru disciplina *Sinteze Clinice*, pentru a consolida deprinderile de integrare a tuturor abaterilor patologice eventual depistate la nivelul diferitor organe sau sisteme.

Testarea, ca probă pentru verificarea cunoaștrii materialului clinic la examenul de stat nu este suficient de informativă. La catedra *Sinteze clinice* această metoda a fost aplicată din 1993 și până în 2012, în ultimii ani ea era efectuată doar cu scopul autoevaluării, acceptată de majoritatea studenților și rezidenților. După o analiză a miilor de testări s-a ajuns la concluzia, că ea este numai o probă auxiliară de evaluare, cu multe nuanțe negative [10;11].

Unul dintre principalele neajunsuri este lipsa contactului cu examinatorul și lipsa posibilității de urmărire a procesului raționamentului clinic la rezolvarea testului. Această metodă poate fi folosită cu succes la organizarea olimpiadelor tematice, pentru autoevaluarea cunoștințelor studenților și rezidenților, pentru evidențierea nivelului inițial al cunoștințelor într-o temă sau compartiment (fără anunțarea și fără înregistrarea rezultatelor). Informația obținută va fi utilă lectorului pentru pregătirea unui curs, unei prelegeri, ținând cont de “locurile slabe” (relevante la unii studenți prin testare) la tema respectivă pentru a propune explicații suplimentare.

Considerăm, că anularea testării la examenul de stat la medicina internă și introducerea probei examen clinic la patul bolnavului ar contribui mult la creșterea responsabilității studenților pe parcursul studiilor și la pregătirea către examen.

În condițiile supraspecializării și tehnicizării medicinei apare încă o problema serioasă ce ține de etică și deontologie – problema creării unei atmosfere de încredere și respect reciproc între medic și pacient, ceea ce este important atât pentru diagnostic, cât și pentru creșterea eficienței tratamentului. Studentul este tot mai departe de pacient, colectând

superficial anamneza bolii și considerând “depășite” metodele examenului obiectiv ca palpația, percucia, auscultația.

Dr. Jerald Winakur, timp de 40 de ani, a practicat medicina internă și geriatria. A avut mii de pacienți, mulți dintre care erau de vârstă înaintată. Având un comportament respectuos față de aceste persoane cu suferințele și problemele lor, aflate temporar departe de familiile biologice, medicul îndeplinea pentru mulți din acești bătrâni funcția de fecior surrogat. Autorul consideră, că atmosfera de încredere și respect reciproc dintre medic și pacient fără îndoială, acționa ca un medicament, acest fenomen fiind actualmente pe calea de dispariție [12].

Odată cu implementarea tehnologiilor medicale moderne – testarea, imagistică, file medicale electronice – medicii devin acum mai îndepărtați de pacienții lor. Este vorba de prevalarea importanței rezultatelor paraclinice, examenul clinic fiind mai puțin minuțios. În unele clinici de peste hotare un șir de date importante despre pacient colectează profesioniștii paramedicali, (la noi uneori rezidenții), înregistrând așa-numitele detalii precise, în care se pot afla indici importanți. O parte dintre acestea pot rămâne neidentificate, deoarece pacientul nu întotdeauna dorește să împartă detalii sensibile cu oricine, mai ales cu cineva, cu care nu are contact vizual, a cărui față rămâne „îngropată” în spatele unui ecran de computer.

Într-un articol intitulat “*In America, the art of doctoring is dying*” (“În America arta medicală moare”) autorul Dr. Jerald Winakur recomandă medicilor să examineze pacienții lor: să aculeze inima și plămâni, să palpeze abdomenul, să examineze membrele. Această apropiere grijulie a medicului de pacient contribuie la instalarea unei atmosfere de încredere și respect reciproc, care influențează pozitiv tratamentul. Dar actualmente tinerii absolvenți sunt departe de a crea asemenea atmosferă între medic și pacient. Un șir de cauze vin să explice aceste deficiențe de comunicare: se studiază tot mai mult pe manechine, proba practică este susținută pe pacienți standartizați, deprinderile practice sunt minime, creșterea dependenței aproape sclavagiste de tehnologiile medicale [12].

O altă problemă referitoare la pregătirea cadrelor medicale este instruirea postuniversitară a medicilor-interniști în conformitate cu cerințele zilei de azi, în primul rând, ajustarea curriculei prin introducerea studierii unor tehnici imagistice. Considerăm, că în prezent, când toți medicii specialiști dispun de unele aparate de diagnostic, sau chiar laboratoare, ar fi echitabilă asigurarea internistului cu un electrocardiograf și un aparat de ultrasonografie - aparat cu mai multe posibilități de diagnosticare a patologiilor interne.

Evident, ca aceasta va contribui la creștea prestigiului medicului-internist.

Dezvoltarea tehnicii medicale, implementarea în practică a metodelor instrumentale și de laborator cu un înalt grad de sensibilitate și specificitate este un proces progresiv de o importanță colosală în diagnosticarea suferințelor umane, însă aceasta nu înseamnă, că examenul clinic tradițional al pacientului trebuie neglijat.

Prof. dr. Ion Bruckner constată că, “din păcate, fascinația tehnicii face ca mulți începători în meserie să neglijeze clinica. Cel mai grav este ignorarea unei anamneze bine făcute, a discuției în cel mai real sens cu pacientul. Aceasta are nu numai o virtute informativă, ci și una foarte importantă terapeutică... E amuzant, dar adevărul e că vin uneori bolnavii la consultație, le spui să se dezbrace și vezi că-și ridică toate hainele la nivelul umerilor... Îți dai seama că pacientul respectiv n-a fost dezbrăcat de doctor niciodată” [13].

O influență benefică a unei atmosfere de credibilitate și respect reciproc, care poate fi privit ca un factor curativ, găsim într-un citat de Antoine de Saint-Exupery, care prevedea progrese tehnice în medicină: “Eu cred că va veni ziua când un pacient cu o boală necunoscută se va da pe mâinile fizicienilor. Fără să-l întrebe ceva, acești fizicieni îi vor lua proba de sânge, vor deduce unele constante și le vor înmulți una cu alta. Apoi, vor verifica cu rigla logaritmică și îl vor vindeca cu o singură pilulă. Și totuși, dacă mă îmbolnăvesc, eu mă voi adresa unui medic bătrân din sat. El mă va privi cu coada ochiului, mi-a palpa pulsul și abdomenul și mă va ascultă. Apoi va tuși, fumând pipa, își va netezi bărbia și va zâmbi, pentru a-mi ușura durerea. Desigur, admir știința, dar admir și înțelepciunea” (14)..

Așadar, în procesul de pregătire a medicilor competenți în specialitate trebuie de ținut cont și de educația generală, etică și deontologică.

Bibliografie

1. В.И.Маколин и А.В.Недоступ. Г.А.Захарьин – один из основоположников Московской школы терапевтов. В: Терапевтический архив, 2005, №1, с.88-90.
2. *Indicatori privind sănătatea populației și activității IMSP pe anii 2015-2016*. Centrul Național de management în Sănătate. www.cnms.md
3. A.Franco. În: Rev.Mal.Respir.< 2004, nr.21, p. 1055-1056
4. Harrison. *Principiile medicinei interne*. V.1, p.35. Ștefan Suțeanu, IX, Nr.7, (iulie, 2002).
5. Ștefan Suțeanu, *Medicina Modernă, Vol. IX, Nr.7*, (iulie, 2002).
6. Filip Ambros, Sergiu Matcovschi - *Standardul de formare profesională a medicilor în rezidențiat la specializarea Medicină internă*. Chișinău. *Medicina*, 2004.
7. Ioan Tiberiu Nanea. *Despre Medicina Internă și medicul-internist*. www.medicina-interna.ro/articol.php?articol=11
8. Ion Bruckner. *Întrunirea anuală a Federației Europene de Medicină Internă 18-19 martie 2011*. http://www.viata-medicala.ro/*articleID_3115-dArt.html.
9. Ion Bruckner. *Medicina internă și competența medicală*. *Medicina internă* №3, iunie 2009 (<http://www.medicina-interna.ro/articol=497&lang=ro>).
10. Filip Ambros. *Avantajele computerizării procesului didactic*. În: USMF Nicolae Testemițanu. *Materialele conferinței științifice consacrate semicentinarului universității*, 1995, p.295.
11. Filip Ambros, Petru Galetchi. *Avantajele și dezavantajele testării ca metodă de evaluare a cunoștințelor*. În: *Anale științifice ale USMF Nicolae Testemițanu*, a.2005, V.2, p. 9-13.
12. Jerald Winakur. *In America the art of doctoring is dying*. https://www.washingtonpost.com/opinion/the-dying-art-of-doctoring/2016/02/12/bb08a16a-cdd0-11e5-88cd-753e80cd29ad_story.html?tid=ss_fb-bottom
13. *Interviul Prof. dr. Ion Bruckner*. http://adevarul.ro/sanatate/medicina/interviu-1_51ea9614c7b855ff565906e7/index.html
14. Антуан де Сент-Экзюпери, <http://www.wisdom-code.info/ru/quotes/authors/49562.html?page>

EVALUAREA IMAGISTICĂ A COLOANEI VERTEBRALE OPERATE (Revista literaturii)

Victoria Seu¹ – asist. univ., Aureliu Bodiu^{1,2} – dr. hab. șt. med., conf. univ.,

¹USMF „Nicolae Testemițanu”, Catedra de radiologie și imagistică

²IMSP Spitalul Clinic Republican, Catedra de neurochirurgie

e-mail: victoria.seu@usmf.md, tel.: 079744262

Rezumat

Investigațiile imagistice ale coloanei vertebrale în perioada postoperatorie se efectuează la pacienții, la care încă persistă simptomele clinice și este necesar de a exclude prezența complicațiilor. În acest articol vom prezenta criteriile imagistice ale complicațiilor postoperatorii. Vor fi expuse tehnicile imagistice utilizate în examinarea coloanei vertebrale operate.

Cuvinte-cheie: coloana vertebrală operată, complicații postoperatorii, evaluarea imagistică

Summary. Imaging evaluation of the operated spine

Spinal imaging investigations in the post-operative period are performed in symptomatic patients to rule out post-surgical complications. In this article we present the imaging characteristics of common postoperative complications. Various imaging techniques used for spine evaluation in postoperative period are also described.

Key words: operative spine, postoperative complication, imaging evaluation

Резюме. Радиологическая оценка оперированного позвоночника

Лучевые методы исследования позвоночника, в послеоперационный период проводятся пациентам с персистирующими клиническими симптомами и направлены на выявление осложнений. В этой статье представлены радиологические критерии послеоперационных осложнений. Установлены лучевые методы исследования позвоночника в послеоперационный период.

Ключевые слова: оперированный позвоночник, послеоперационные изменения, радиологическая оценка

Imagistica postoperatorie a coloanei vertebrale, este complexă și depinde de mulți factori, inclusiv de particularitățile anatomice ale regiunii lombare, procedura chirurgicală aleasă, boala pentru care a fost efectuată, vârsta pacientului, starea morfofuncțională a vertebrelor, discului intervertebral, aparatului musculo-ligamentar, timpul scurs de la procedura chirurgicală, patologiile coexistente, etc. [17].

Imagistica postoperatorie este efectuată la pacienții, la care simptomele clinice (în primul rând durerea cu sau fără deficit neurologic) sunt încă prezente și este necesar de a exclude prezența complicațiilor [9].

Putem distinge complicații postoperatorii precoce și tardive, care sunt comune și pentru intervențiile microchirurgicale și pentru cele endoscopice.

Complicațiile acute sunt: poziția vicioasă a implanturilor metalice, hemoragiile, infecțiile, meningocelul sau lezarea sacului dural, stenoza canalului medular, textiloma ca cauza deficitelor neurologice și persistența sindromului algic. Cele tardive pot fi herniile de disc recurente, fibroza, instabilitatea lombară, fractura implanturilor metalice, arahnoidita, spondiloliza și spondilolistezisul, osteofitoza, ca cauzele persistenței durerii lombare [9,6].

Tehnica imagistică a regiunii lombare postoperatorie include examinarea radiologică, tomografia computerizată (CT) și imagistica prin rezonanța magnetică

(IRM), înainte și după introducerea substanței de contrast, medicina nucleară. Examenul radiologic este utilizat numai pentru a verifica poziționarea implantului metalic, în absența semnelor complicațiilor postoperatorii [9,6]. CT poate furniza informații suplimentare referitor la structurile anatomice, prezența defectelor osoase pe linia abordului chirurgical și diferitor implanturi metalice, nivelul și poziționare a lor. Folosirea CT multiplanar, scanarea cu un strat subțire și cu pasul cel mai mic, reduc semnificativ prezența artefactelor, inclusiv și a celor metalice [6]. CT mielografia permite evaluarea stenozei spinale postoperatorii (canalului medular sau foraminal) sau aprecierea rezultatului post-intervenție chirurgicală pentru stabilizarea coloanei vertebrale. IRM, datorită superiorității sale în vizualizarea țesuturilor moi, este standardul de aur pentru evaluarea pacienților cu simptome clinice recurente, în perioadele acută sau tardivă [6]. Prin IRM, este posibil de a determina cauza durerii lombare persistente, recurența herniilor de disc, pentru determinarea modificărilor fibrotice, hematomului, edemului măduvei osoase, inflamației țesuturilor moi, inflamația fațetară, stenoze vertebrale sau a fracturilor vertebrale. Este necesară administrarea substanței de contrast numai în cazurile de suspiciu al infecției și pentru a face diagnosticul diferențial între fibroza postoperatorie și recurența herniei de disc [4,5].

Asimetria musculară și a țesutului adipos, edemul subcutanat, hernierea ușoară a sacului dural, vizualizate pe linia abordului chirurgical, pot fi prezente în primele 30–60 de zile după intervenția chirurgicală. Evaluarea pacienților postoperatorii se face în primele 6 luni în prezența semnelor de chirurgie lombară eșuată [6].

Hematomul poate apărea la câteva ore sau zile după procedura chirurgicală spinală. IRM este mai sensibilă decât CT, în special datorită secvenței T2* ponderate, care evidențiază produsele de degradare a hemoglobinei. Unele hematoame pot ajunge la dimensiuni destul de mari cu extinderea în canalul medular, cu comprimarea canalelor radiculare și/sau măduvei spinării [9]. Semnele clinice hematomului epidural acut apar brusc, prin debut de durere severă de-a lungul coloanei vertebrale, care durează de la câteva minute până la câteva ore, cu semne de deficit neurologic [10,15]. Hematomul epidural este de cele mai multe ori asimptomatic [2]. Sokolowski și colaboratorii [20] au raportat că 58% dintre pacienții lor au prezentat hematom asimptomatic.

Spondilodiscita sau discita asociate cu osteomielită vertebrală, este relativ mai puțin frecventă, dar reprezintă complicație gravă în chirurgia coloanei vertebrale. Incidența infecției este corelată cu tipul intervenției chirurgicale [14,13]. Intervenția chirurgicală miniminvasivă are o incidență de 0,4% față de 1,1% pentru abordarea tradițională deschisă [18]. Ea poate fi întâlnită după o intervenție chirurgicală sau după proceduri de diagnosticare, cum ar fi discografia și mielografia.

Infecția apare în urma contaminării directe intraoperatorii. Organismele implicate sunt de obicei *Staphylococcus epidermidis* sau *Staphylococcus aureus*. Diagnosticul precoce și tratamentul adecvat reduce sechelele grave ale spondilodiscitei. Diagnosticul spondilodiscitei postoperatorii se determină din datele clinice, de laborator și examenul imagistic [9].

IRM este singura metodă imagistică prin care se determină diagnosticul de spondilodiscită. Semnele imagistice sunt: modificarea IRM semnalului la nivelul corpurilor vertebrale și discurilor intervertebrale (scăderea semnalului în secvențele T1 ponderate și creșterea semnalului în secvențele T2 ponderate), uzurarea plăcilor subcondrale, semne de edem la nivelul țesuturilor moi paravertebrale [9].

Medicina nucleară are o sensibilitate de 90% în diagnosticul infecției. Preparatele radiofarmaceutice, așa ca Tc-99m MDP, Ga-67 citrat sau leucocite marcate cu In-111 au o valoare limitată, având în vedere specificitatea lor scăzută [3]. Examenul prin tomografie cu emisie de pozitroni (PET/CT) poate oferi infor-

mații suplimentare referitor la diagnosticul infecției [19].

Pseudomeningocele sau pseudochistul se dezvoltă după lezarea chirurgicală accidentală a sacului dural în timpul intervenției chirurgicale sau după închiderea incompletă a sacului dural, în cazuri de chirurgie intradurală. Epstein și colaboratorii [12] au constatat că 3-11% din intervențiile chirurgicale care nu implică sacul dural au prezentat o ruptură postoperatorie durală [12]. Foițele sacului dural pătrund printr-un defect osos chirurgical, cu formarea unei formațiuni lichidiene, cu caracteristici imagistice comparabile cu LCR atât pe CT, cât și pe IRM [9]. Dimensiunile unui pseudomeningocel poate varia de la 1 cm până la 10 cm. Cele mai mici de un centimetru se pot vindeca spontan, cele mai mari de un centimetru necesită de obicei intervenție chirurgicală [6]. Acești pacienți sunt asimptomatici, dar unii pot prezenta semne legate de compresia rădăcinilor nervoase [6].

O hernie de disc recurentă poate fi formată dintr-un material de disc, cartilajii, oase, sau orice combinație a acestora. Incidența herniei de disc recurente, în primele 6 luni, postoperatoriu variază între 3 și 18% [21]. Diagnosticul diferențiat între țesutul cicatricial și hernia de disc este primordial, hernia reziduală fiind indicație pentru o intervenție chirurgicală repetată [9]. Diagnosticul diferențiat a acestora are o eficacitate destul de înaltă la CT cu contrastare, dar mai mică decât la o examinare prin IRM cu contrastare (semnal hiperintens în secvența T1 ponderată, caracteristic modificărilor fibrotice, iar pentru hernia de disc recurentă apare prin intensificare periferică și cu semnal hipointens în centru) [6]. Pe imaginile CT hernia de disc recurentă va avea 90–120 UH, iar fibroza 50–75 UH [6]. În faza postoperatorie timpurie, spațiul epidural la nivelul intervenției chirurgicale se umple cu conținut hemoragic și țesut inflamator, care în primele zile după operație poate simula o hernie de disc reziduală, efectul de masă fiind considerabil și chiar mai pronunțat decât în faza preoperatorie [9]. În caz dacă semnele clinice persistă mai mult de 6 săptămâni după intervenție chirurgicală, ele se consideră patologice. Diferențierea dintre hernia de disc reziduală / recurentă și modificările cicatriciale în primele câteva zile după intervenția chirurgicală poate fi imposibilă. În următoarele săptămâni, în spațiul epidural se formează țesut de granulație. După câteva luni, țesutul de granulație se transformă în țesut cicatricial. Grăsimea epidurală normală, realizează un contrast natural cu fibroza epidurală postoperatorie, ce prezintă hiposemnal, care captează foarte bine substanța de contrast. În majoritatea cazurilor pacienții cu fibroză epidurală sunt asimptomatici [9]. Durerea indusă de fibroză poate fi cauzată de iritație, compresie și

tracțiune a rădăcinilor nervoase de către țesutul cicatricial [6].

Un burete chirurgical, accidental lăsat în rana chirurgicală, poartă denumirea de textilomă [5]. Corpul străin este fabricat din fibre și de obicei conține un filament marcat cu bariu sulfat și care este vizibil pe imaginile radiografice. Pseudotumoarea este formată din corpul străin în sine, cu modificări reactive perilezionale, formând un granulom de corp străin, care nu are proprietăți nici magnetice, nici paramagnetice, deci nu produce nici o imagine vizibilă la IRM. Introducerea substanței de contrast este puțin informativă, deoarece captarea este foarte slabă la periferie [6].

Pentru imaginea prin IRM a vertebroplastiei este caracteristic un semnal produs de cimentul în sine. Cimentul acrilic apare ca o zonă focală, rotundă sau ovală, hipointensă în secvențele T1 ponderate și T2 ponderate. Zona din jurul cimentului apare hipointensă în secvențele T1 ponderate și hiperintensă în secvențele T2 ponderate, o expresie de edem a măduvei osoase; această modificare a semnalului tinde să dispară treptat. IRM este considerată ca standardul de aur pentru evaluarea modificărilor pre- și post-vertebroplastie [9].

În majoritatea cazurilor, grefarea osoasă se realizează cu succes. Este important de a determina poziția implanturilor și potențialele complicații, asociate cu abordări operative la nivelul regiunii lombare [9].

Dispozitive de fixare (grefe, implanturi sau hardware).

Scopul lor este de a menține alinierea corectă anatomică a segmentelor vertebrale. Mai devreme sau mai târziu, postoperator pot apărea complicații. Plasarea corespunzătoare a dispozitivelor chirurgicale ar trebui evaluată pentru a exclude deplasările lor, care deseori sunt asociate cu alte complicații, ca de exemplu pseudoartroza, instabilitatea coloanei vertebrale, fracturi, lacerări ale sacului dural și compresii neurale [6]. Imagistica prin rezonanța magnetică până în prezent nu a fost utilă pentru evaluarea directă a implanturilor, deoarece sunt prezente artefacte metalice, care încurcă la vizualizarea suficientă a lor. Dispozitivele construite din titan oferă vizualizarea și evaluarea mai bună la IRM decât oțelul inoxidabil [13]. Alte materiale de implant, cum ar fi PEEK și bioceramica, se utilizează pe larg în ortopedie și oferă o vizualizare excelentă la IRM [7,8]. Complicațiile pot fi: extruzia grefei sau implantului, infecția, scurgerea LCR. Metoda imagistică de elecție în acest caz este CT multiplanar [9], însă examenul prin IRM determină schimbările patologice la nivelul țesuturilor moi adiacente, precum și complicațiile medulare.

Pseudartroza este produsă prin eșec de fuziune lombară. Pe imaginile IRM, pseudartroza se carac-

terizează prin sporirea semnalului în secvențele T2 ponderate și prin scăderea semnalului în secvențele T1 ponderate la nivelul benzilor subcondrale, caracteristice edemului la acest nivel [6].

Concluzii

Imagistica coloanei vertebrale operate este complexă și joacă un rol important în evaluarea corectă a complicațiilor postoperatorii. Este necesară determinarea semnelor imagistice a complicațiilor postoperatorii frecvent întâlnite, cu scopul aplicării cât mai precoce a tratamentului lor.

Bibliografie

1. Ahmad FU, Sidani C, Fourzali R, Wang MY. *Postoperative magnetic resonance imaging artifact with cobalt-chromium versus titanium spinal instrumentation*: presented at the 2013 Joint Spine Section Meeting, Clinical article. *J Neurosurg Spine*. 2013;19(5):629–36.
2. Amiri AR, Fouyas IP, Cro S, Casey AT. *Postoperative spinal epidural hematoma (SEH): incidence, risk factors, onset, and management*. *Spine J* 2013;13(2):134–140.
3. An HS, Seldomridge JA (2006) *Spinal infections: diagnostic tests and imaging studies*. *Clin Orthop Relat Res* 444:27–33.
4. Bodiu A., Cușnir I., Eftodiev E. *Diagnosticul și tratamentul operator al pacienților cu sindrom de eșec al chirurgiei lombare cauzat de recidiva de hernie discală ipsilaterală*. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei, șt. medicale*. Chișinău, 2014, Nr 4, p. 81-87.
5. Bodiu A., Cușnir I., Eftodiev E. *Rezultatele tratamentului chirurgical prin aplicarea fuziunii intervertebrale transforaminale în cadrul sindromului de eșec al chirurgiei lombare*. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei, șt. medicale*. Chișinău, 2014, Nr 4, p. 77-81.
6. I. Herrera Herrera*, R. Moreno de la Presa, R. González Gutiérrez, E. Bárcena Ruiz, J.M. García Benasí. *Evaluation of the postoperative lumbar spine*. *Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Virgen de la Salud, Toledo, Spain* Received 31 August 2011; accepted 13 December 2011.
7. Kurtz SM, Devine JN. *PEEK biomaterials in trauma, orthopedic, and spinal implants*. *Biomaterials*. 2007;28(32):4845–69.
8. Li CS, Vannabouathong C, Sprague S, Bhandari M. *The Use of Carbon-Fiber-Reinforced (CFR) PEEK Material in Orthopedic Implants: A Systematic Review*. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*. 2015;8:33–45.
9. M.Muto. *Post-operative spine imaging*. *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med*. 19 (2011).
10. Minato T, Miyagi M, Saito W, Shoji S, et al. *Spinal Epidural Hematoma after Thoracolumbar Posterior Fusion Surgery without Decompression for Thoracic Vertebral Fracture*. *Case Rep Orthop*. 2016;2016:6295817.
11. Naama O, Quamous O, Elasri CA, Boulahroud O, Belfkih H, Akhaddar A, et al. *Textiloma: an uncommon complication of posterior lumbar surgery*. *J Neuroradiol*. 2010;37: 131--4. (17).
12. N.E. Epstein, *A review article on the diagnosis*

and treatment of cerebrospinal fluid fistulas and dural tears occurring during spinal surgery. *Surg. Neurol. Int.*, 4 (06-May-2013).

13. Pull ter Gunne AF, Hosman AJ, Cohen DB, Schuetz M, et al (2012) *A methodological systematic review on surgical site infections following spinal surgery: part 1: risk factors*. *Spine* 37(24):2017–2033.

14. Quaile A (2012) *Infections associated with spinal implants*. *Int Orthop* 36(2):451–456.

15. Rangwala SD, Birk DM, Tobin MK, Hahn YS, Nikas DC. *Spontaneous Resolution of Spinal Epidural Hematoma Resulting from Domestic Child Abuse: Case Report*. *Pediatr Neurosurg*. 2016.

16. Sanders WP, Truumees E. *Imaging of the postoperative spine*. *Semin Ultrasound CT MRI*. 2004; 25:523--35. (3).

17. Sarrazin JL. *Imagerie du rachis lombaire opéré*. *J Radiol*. 2003;84:251---2.

18. Smith JS, Shaffrey CI, Sansur CA, Berven SH, et al (2011) *Rates of infection after spine surgery based on 108,419 procedures: a report from the Scoliosis Research Society Morbidity and Mortality Committee*. *Spine* 36(7):556–563.

19. Sumer J, Schmidt D, Ritt P, Lell M, Forst R, Kuwert T et al (2013) *SPECT/CT in patients with lower back pain after lumbar fusion surgery*. *Nucl Med Commun* 34(10):964–970.

20. Sokolowski MJ, Garvey TA, Perl J 2nd, et al. *Prospective study of postoperative lumbar epidural hematoma: incidence and risk factors*. *Spine (Phila Pa 1976)* 2008;33(1):108–113.

21. Willson MC, Ross JS (2014) *Postoperative spine complications*. *Neuroimaging Clin N Am* 24(2):305–326.

ROLUL INVESTIGAȚIILOR IMAGISTICE ÎN EVALUAREA MEDICO-LEGALĂ A TRAUMELOR CRANIO-CEREBRALE

Ludmila Tertîșnîi – asist. univ.,
Andrei Pădure – dr. hab. șt. med., conf. univ.,

USMF „Nicolae Testemițanu”
nircaliuda@mail.ru, tel: 069989404

Rezumat

Traumatismele cranio-cerebrale rămân printre cele mai frecvente cauze ale mortalității și dizabilității pe plan mondial. Articolul prezintă o sinteză a modalităților imagistice și rolul acestora în diagnosticul leziunilor posttraumatice și evaluarea medico-legală. Familiarizarea medicului imagist cu aceste principii permite o interpretare mai detaliată a investigațiilor efectuate, iar a medicului legist – solicitarea investigațiilor imagistice în funcție de potențialul fiecăreia raportat la particularitățile traumei.

Cuvinte-cheie: traume cranio-cerebrale, modalități imagistice, evaluare medico-legală

Summary. The role of medical imaging investigations in the forensic assessment of cranio-cerebral trauma

Traumatic brain injuries are among the leading causes of mortality and disability worldwide. The article presents a review of medical imaging modalities and their role in the diagnosis of various traumatic injuries and their forensic evaluation. Awareness of the radiologist about these principles allows a more detailed interpretation of the performed imaging investigations, and for the forensic doctor - requesting imaging investigations according to their potential in relation to the particularities of trauma.

Key words: cranio-cerebral trauma, medical imaging investigations, forensic evaluation

Резюме. Роль радиологических методов исследования в судебно-медицинской экспертизе черепно-мозговой травмы

Черепно-мозговые травмы являются одной из главных причин смертности и инвалидности во всём мире. В статье представлен обзор радиологических методов исследования и их роль в диагностике различных травматических повреждений и судебно-медицинской экспертизы. Знание этих принципов позволяет более детально интерпретировать проведённые диагностические исследования, а судебно-медицинскому эксперту - запрос методов исследования основанных на особенностях каждого в соотношении с травмой.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, судебно-медицинская экспертиза, радиологические методы исследования

Introducere

Traumatismul rămâne cea mai frecventă cauză a mortalității pe plan mondial, primul loc revenindu-le

traumelor cranio-cerebrale [1,2]. Consecințele traumelor cranio-cerebrale asupra pacienților și familiilor acestora sunt adesea devastatoare, implicând și

diverse aspecte medico-legale pentru stabilirea leziunilor cauzate și mecanismului formării acestora. În aceste condiții, imagistica medicală vizează stabilirea retrospectivă a elementelor probatorii, iar rezultatele investigațiilor efectuate reprezintă un component esențial pentru încadrarea juridică a faptei. De aceea, cunoașterea tehnicilor imagistice și aplicabilității acestora pentru obținerea informației necesare în diverse tipuri de traumatism capată o importanță deosebită pentru toate părțile implicate: medicul legist, medicul imagist, organele judiciare, victima, învinutul sau inculpatul.

Progresul tehnologic și noile tehnici imagistice apărute în ultimele decenii au influențat considerabil toate domeniile medicinei, metodele imagistice fiind primordiale pentru diagnosticul și tratamentul majorității afecțiunilor medicale. Medicina legală nu este o excepție, modalitățile imagistice fiind tot mai intens utilizate pentru a facilita rezolvarea obiectivelor expertizei medico-legale în cele mai variate domenii, precum determinarea prezenței leziunilor corporale, stabilirea traiectului proiectilelor, evaluarea potențialelor cauze ale morții, efectuarea expertizei cadavrelor fătului și nou-născutului, aprecierea vârstei osoase, investigarea cadavrelor neidentificate, inclusiv a celor combustiate, dezmembrate sau în stare de putrefacție. În ultimii ani a fost, de asemenea, implementată o serie de tehnici imagistice pentru identificarea cauzei de deces și a traumelor prin efectuarea scanării post-mortem. Ca rezultat, au apărut noi modalități de expertiză a cadavrului bazate pe navigare imagistică, permițând o "autopsie virtuală", cunoscută sub denumirea de "virtuopsie", motiv pentru care au generat și termenul de "autopsie mai umană" [3]. Aplicațiile acestor modalități de expertiză în medicina legală oferă și o serie de alte avantaje, precum posibilitatea realizării de secțiuni în orice plan prin metode non-destructive în stare naturală a specimenelor, modelarea tridimensională a leziunilor, stocarea rezultatelor în format digital, eliminarea subiectivității interpretării, etc [4,5].

Traumele cranio-cerebrale

Traumele cranio-cerebrale (TCC) pot fi asociate cu diverse efecte, care sunt determinate atât de factorii ce cauzează impactul, cât și de structurile anatomice responsabile de modul de absorbție și de transfer al energiei transmise în timpul impactului, inducând o serie de modificări cerebrale de ordin funcțional (comoție cerebrală, dereglări metabolice, vasospasm sau vasodilatație posttraumatică), morfologic (dilatarea și contuzia cerebrală) sau mixt (edemul cerebral și colapsul cerebroventricular). Datorită varietății leziunilor și tipului de producere a TCC, au fost propuse diverse clasificări în funcție de origine, mecanism,

număr, regiunea anatomică afectată etc. Spre exemplu, după comunicarea cu mediul exterior, TCC sunt divizate în deschise și închise [6]. Cele deschise la rândul lor pot fi directe sau indirecte. TCC deschise directe se caracterizează prin comunicări directe ale spațiului endocranian cu mediul exterior prin intermediul cărora se elimină detritusul cerebral sau lichidul cefalo-rahidian [6]. TCC deschise indirecte reprezintă, de obicei, leziuni ale bazei craniului în zona sinusului etmoidal și stânca temporalului, situate la distanță de zona de impact, cu dilacerarea durei mater adiacente și exteriorizarea de lichid cefalo-rahidian sau substanță cerebrală pe cale nazală sau otică [6]. Din punct de vedere al mecanismului de producere, TCC pot fi asociate unor șocuri directe sau indirecte, precum și unei combinații ale acestora. Traiectul fracturii poate varia în funcție de mecanismul de producere și forța aplicată, determinând diverse tipuri de fracturi: liniare, spiroide, cominutive, deplasate sau cu infundare.

În cazul TCC produse prin acțiunea armelor de foc, aspectul leziunilor depinde de tipul proiectilului, modul de acțiune, forța și unghiul sub care acționează. Proiectilele care posedă energie cinetică mare pot produce un efect hidrodinamic semnificativ asupra organelor cu conținut bogat în apă precum creierul sau un efect de zdrobire în cazul contactului cu oasele craniului [7]. Având energia cinetică mare în momentul impactului, proiectilul are în primul rând un efect de perforare, formând un orificiu cu lipsă de țesut („minus-țesut”). Proiectilele cu energia cinetică scăzută, pe de altă parte, au efect de infundare, supraextinzând și desfăcând țesuturile cu producerea unui orificiu atipic în formă de fantă fără lipsă de substanță [7]. În cazul străbaterii oaselor plate ale craniului, pe fața de intrare orificiul, de obicei, respectă dimensiunile glonțului, iar pe fața de ieșire din osul plat orificiul este mai mare decât calibrul glonțului. Astfel, există o tendință de formare a unui defect osos de formă conică cu baza mare spre direcția de deplasare a glonțului [7]. Studii în domeniu au demonstrat, însă, și varietăți semnificative ale leziunilor osoase în funcție de energia cinetică a glonțului. Astfel, gloanțele cu energie cinetică scăzută tind să producă orificii de formă ovală în lamina externă a oaselor craniene, orificii de formă rotundă în lamina internă și fragmente osoase relativ mari [8]. Gloanțele cu energie cinetică medie, din contra, tind să producă orificii de formă rotundă în lamina externă a oaselor craniene, orificii de formă ovală în lamina internă și fragmente osoase mari și medii în cazul fracturilor asociate. Gloanțele cu energie cinetică mare, pe de altă parte, tind să producă orificii de formă rotundă atât în lamina externă cât și în cea internă, precum și multiple fracturi

osoase cu fragmente de dimensiuni mici și medii [8]. Familiarizarea medicului imagist cu aceste elemente diagnostice, permite o interpretare mai detaliată a investigațiilor imagistice efectuate și furnizarea medicului legist a unui volum mai mare de informații utile pentru demonstrarea originii și mecanismului de producere a traumei, care vor permite organelor de urmărire penală să întregască circumstanțele incidentului. În așa mod, medicul imagist își poate aduce contribuția la investigarea crimelor comise împotriva sănătății, integrității corporale și vieții cetățenilor, și la realizarea actului de justiție. Totodată, devine tot mai importantă cunoașterea și de către medicul legist a potențialului specific al tuturor investigațiilor imagistice pentru solicitarea unei sau altei metode în funcție de posibilitățile diagnostice ale acesteia în raport cu caracterul traumei și sarcinile de expertiză ce urmează a fi clarificate.

Investigații și tehnici imagistice utilizate în scopuri medico-legale

Toate investigațiile și tehnicile utilizate în scopuri diagnostice clinice sunt utile și pentru rezolvarea sarcinilor de expertiză medico-legală.

Radiografia. Radiografia de craniu oferă o imagine de ansamblu a oaselor craniene, deși diagnosticul fracturilor poate fi adesea complicat de prezența sulcusurilor vasculare și a suturilor craniene. În aceste situații, unele principii care pot fi utile pentru evaluarea potențialelor fracturi posttraumatice includ: (1) linia de fractură a oaselor craniene este cel mai frecvent îngustă, sub formă de zig-zag; (2) în traumele penetrante linia de fractură apare de regulă dedublată, cuprinzând atât lamina externă, cât și cea internă a osului; (3) trauma oaselor craniene poate fi asociată cu unele semne indirecte precum opacifierea sinusurilor paranasale și a celulelor mastoideene datorită conținutului sangvinolent al acestora. În funcție de regiunea traumatizată și tipul TCC, diagnosticul poate fi, de asemenea, facilitat prin obținerea unor proiecții

suplimentare, utilizând tehnici speciale și radiografii țintite. Spre exemplu, vizualizarea fracturilor nazale crește semnificativ prin optimizarea tehnicii imagistice, care poate include obținerea unor radiografii nazale țintite la un aparat cu regimul 50 kV și 10 mA; efectuarea radiografiei de față a oaselor nazale prin plasarea casetei cu filmul radiologic sub bărbia pacientului, astfel încât planul filmului să fie la 37° față de linia orbitomeatală; efectuarea radiografiei nazale de profil prin plasarea casetei astfel, încât linia infra-orbitomeatală să fie paralelă cu axa transversală a filmului, iar linia interpupilară să fie perpendiculară pe placă. Un exemplu al detaliilor care pot fi obținute prin ajustarea acestor parametri este redat în *fig. 1A*.

Deși posibilitățile diagnostice ale aparatelor de radiografie ultramoderne au crescut, valoarea radiografiei craniului în managementul TCC continuă să scadă datorită utilizării tot mai frecvente a tomografiilor computerizate.

Tomografia computerizată. Tomografia computerizată a devenit "standardul de aur" în evaluarea TCC, furnizând informații diagnostice atât despre fracturile craniului, cât și despre alte leziuni sau patologii posttraumatice, precum hemoragiile intracraniane (*fig. 1B*), edemul cerebral, pneumocefalia, hidrocefalia, zonele de infarct sau ischemie cerebrală. Adicional, administrarea substanței de contrast poate fi utilă pentru evaluarea integrității vaselor cerebrale în cazul leziunilor vasculare sau tromboemboliilor cerebrale posttraumatice. Metoda permite, de asemenea, modelarea digitală tridimensională a suprafeței oaselor craniului și tegumentelor (*fig. 1C*), oferind cele mai mici detalii ce pot facilita atât diagnosticul leziunilor, cât și identificarea agentului traumatic incriminat.

Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM). Rolul IRM în identificarea patologiei de țesuturi moi este indiscutabil, fiind una dintre cele mai sensibile și informative modalități imagistice. La pacienții cu TCC, metoda are o acuratețe mai înaltă comparativ cu

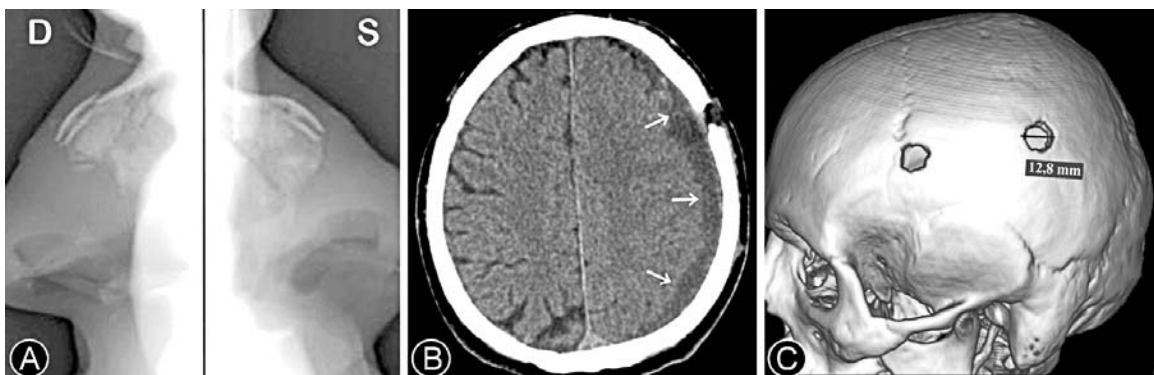


Fig. 1. Imagini obținute prin radiografie și tomografie computerizată. A - radiografia piramidei nazale de profil în incidență laterală dreaptă (D) și stângă (S) demonstrează fracturi cominutive ale ambelor oase nazale. B - secțiune axială a tomografiei computerizate relevând atât un defect osos, cât și o hemoragie subdurală (indicată prin săgeți) cu efect compresiv asupra structurilor cerebrale. C - reconstrucție digitală ce permite evaluarea tridimensională a leziunilor

tomografia computerizată în evaluarea globală a afecțiunii țesutului cerebral, inclusiv a zonelor de contuzie cerebrală și leziunilor axonale difuze ale substanței albe. O importanță deosebită în evaluarea medico-legală o pot avea și modificările IRM în funcție de stadiul cronologic al hematoamelor intracraniene (fig. 2), ce includ:

- **stadiul supra-acut** (primele 12 ore, datele din literatură variind între 6 - 24 ore), în care semnalul IRM este echivalent unei soluții proteinacee, hiperintens în secvențele T2 ponderate și discret hipointens în secvențele T1 ponderate.

- **stadiul acut** (ziua 1 - 3, datele din literatură variind între 6 ore - 6 zile), în care are loc rezorbția plasmei, creșterea hematocritului cu o depleție de oxigen în cavitatea cheagului și transformarea oxihemoglobinei în deoxi-hemoglobină, modificările fiind reflectate prin hiposemnal atât în secvențele T1 cât și în T2.

- **stadiul subacut precoce** (ziua 3 - 7) este stadiul de methemoglobină intra-celulară, reflectat prin hipersemnal intens în secvențele T1 și hiposemnal în T2.

- **stadiul subacut tardiv** (între săptămânile 1 - 4) este stadiul în care începe hemoliza și eliberarea methemoglobinei în spațiul extracelular, reflectat prin hipersemnal intens în secvențele T1 ponderate (determinat de proprietățile paramagnetice ale methemoglobinei) și hipersemnal în secvențele T2 ponderate (determinat de conținutul lichid al hematomului în urma hemolizei).

- **stadiul cronic** (săptămâni - ani) este stadiul fagocitării produșilor de degradare a hemoglobinei de către macrofagi și depozitarea acestora la periferia hematomului, rezultând într-un inel periferic cu hiposemnal pronunțat pe secvențele T2, care contrastează cu hipersemnalul T2 lichidian din porțiunea centrală a hematomului (fig. 3A). Pe secvențele T1, inelul

	Supra-acut (< 12 ore)	Acut (1-3 zile)	Subacut precoce (3-7 zile)	Subacut tardiv (8-30 zile)	Cronic (> 30 zile)
	<u>Oxi-Hb</u>	<u>Dezoxi-Hb</u>	<u>Met-Hb intracelular</u>	<u>Met-Hb extracelular</u>	<u>Hemosiderină + zone glioză</u>
T1					
T2					

Fig. 2. Reprezentare schematică a stadiilor cronologice ale hematoamelor intracraniene și vizualizarea acestora pe secvențele IRM T1- și T2 ponderate

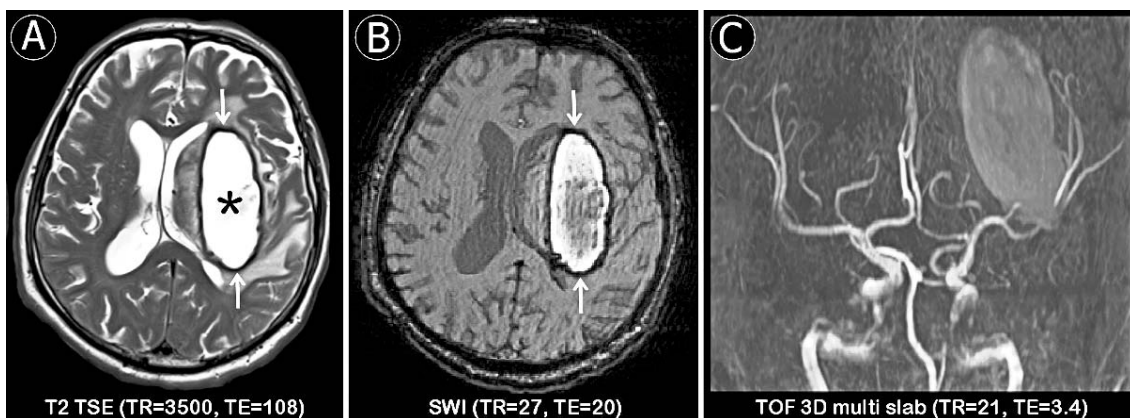


Fig. 3. Hematom intracerebral evaluat prin IRM. A - hipersemnalul T2 este generat de conținutul lichidian al hematomului (asterisc), iar inelul periferic cu hiposemnal T2 (indicat prin săgeți) este sugestiv pentru depozitarea hemosiderinei fagocitate la periferia hematomului în stadiul cronic. B - depozitarea periferică a hemosiderinei este confirmată pe secvențele SWI (susceptibility weighted imaging), care reprezintă secvențe gradient-echo cu o susceptibilitate foarte înaltă la distorsiunile locale ale câmpului magnetic cauzate de prezența hemosiderinei. C - imagistica bazată pe efectul TOF (time of flight) și fenomenul de flux sangvin ce permite vizualizarea vaselor cerebrale adiacente hematomului fără necesitatea injectării unei substanțe de contrast

de hemosiderină poate fi indistinct de hiposemnalul lichidian și gliotic înregistrat în restul hematomului. Deoarece epurarea hemosederinei prin bariera hemoencefalică este mult îngreunată, inelul de hemosiderină poate persista ani în șir, fiind asociat cu un hiposemnal pronunțat în secvențele T2 și secvențele gradient-echo.

Studii recente relevă, de asemenea, noi domenii de aplicare a IRM în evaluarea medico-legală a TCC precum reconstrucția tri-dimensională a leziunilor cauzate și estimarea precisă a modificărilor de volum ale creierului pentru evaluarea în dinamică a atrofiei cerebrale posttraumatice [4,5,9].

Concluzii

Progresul tehnologic oferă noi posibilități pentru diagnosticul și evaluarea medico-legală a traumelor cranio-cerebrale. Familiarizarea cu noile tehnici diagnostice și elaborarea unui algoritm standardizat pentru investigațiile imagistice în funcție de tipul traumei și fenomenele ce nesescită a fi clarificate sunt necesare, întrucât pot facilita atât diagnosticul medical, cât și expertiza medico-legală. Aceste tehnici trebuie să fie cunoscute de o potrivă de medicul imagist și legist pentru a rezolva cu succes într-o echipă multidisciplinară nevoile organului de urmărire penală.

Bibliografie

1. Coronado V.G., Xu L., Basavaraju S.V., McGuire L.C., Wald M.M., Faul M.D., Guzman B.R., Hemphill J.D., *Surveillance for traumatic brain injury-related*

deaths, United States, 1997-2007. MMWR Surveill Summ, 2011; 60, p. 1-32.

2. Ludwig C, Koryllos A., *Management of chest trauma. J Thorac Dis* 2017; 9: p. 172-177.

3. Dumbrava D. P., Anitan S., Siserman C., Fulga I., Opincaru I., *Virtopsy: An alternative to the conventional autopsy. J Forensic Dent Sci.* 2013 Jul-Dec; 5(2): p. 146-148.

4. Oehmichen M, Gehl HB, Meissner C, Petersen D, Hoche W, Gerling I, Konig HG., *Forensic pathological aspects of postmortem imaging of gunshot injury to the head: documentation and biometric data. Acta Neuropathol* 2003; 105: p. 570-580.

5. Thali MJ, Yen K, Vock P, Ozdoba C, Kneubuehl BP, Sonnenschein M, Dirnhofer R., *Image-guided virtual autopsy findings of gunshot victims performed with multi-slice CT and MRI and subsequent correlation between radiology and autopsy findings. Forensic Sci Int.* 2003; 138: p. 8-16.

6. Crivceanschi L. D., *Urgențe medicale: ghid practic*. Ediția a 2-a. Chișinău: Tipografia Academiei de Științe a Moldovei, 2009; p. 512.

7. Fulga Iu. *Îndrumar de medicină legală pentru juriști*. București, Editura Didactică și Pedagogică, 2005. ISBN 973-30-1509-1, capitol 4, p. 60-69.

8. Dubrovin IA., *Forensic-medical significance of the characteristics of gunshot perforating fractures of the skull bones. Sud Med Ekspert.* 2006; 49: p. 3-5.

9. Ross DE, Ochs AL, M DZ, Seabaugh JM., *Back to the future: estimating pre-injury brain volume in patients with traumatic brain injury. Neuroimage* 2014; 102: p. 565-578.

DILEMA DIAGNOSTICULUI IMAGISTIC ÎN DEREGLĂRILE DE STATICĂ ALE COLOANEI VERTEBRALE

Otilia Frumusachi – asist. univ.,
Aurel Bodiu – prof. univ., dr. hab. șt. med.,
Natalia Rotaru – prof. univ., dr. hab. șt. med.,
IP USMF „Nicolae Testemițanu”

Email: otilia_2005@mail.ru, +37369029074

Rezumat

Acest articol reprezintă o sinteză a datelor din literatura de specialitate despre importanța sistemului EOS în diagnosticul imagistic al dereglărilor de statică ale coloanei vertebrale. Sistemul EOS reprezintă investigația radio-imagistică care oferă posibilitatea evaluării integrate a scheletului, cu condiția reproducerii biomecanicii statice și dinamice a coloanei vertebrale, posibilitatea realizării modelului biplanar într-o ședință unică și prelucrarea în regim 3D a imaginilor primare în condiții de expunere net inferioară la radiație a pacientului.

Cuvinte-cheie: sistemul EOS, dereglări de statică ale coloanei vertebrale

Summary. Static disorders of the spine: diagnostic challenges and imaging dilemmas

This article represents a synthesis of literature data about the importance of the EOS X-ray system in the imagistic diagnostic of the static disorders of the spine. EOS X-ray imaging represents a suitable modality for evaluating patients with static disorders of the spine, providing a variety of advantages such as more accurate measurements, possibility to

evaluate the biomechanics of the spine in patients able to maintain their natural upright position during the exam, simultaneous biplanar image acquisition with the option of 3-D reconstruction of the entire skeleton and a lower radiation dose.

Key words: the EOS-x ray imaging, static disorders of the spine

Резюме. Дилемма в диагнозе нарушения статики позвоночника

Эта статья представляет обобщение данных из специализированной литературы о важности системы EOS в радио-диагностике нарушения статики позвоночника. Система EOS представляет собой радио-обследование, которое предоставляет возможность интегрировано оценить скелет, с условием воспроизведения статической и динамической биомеханики позвоночника. Возможность реализации биплановой модели и обработка в режиме 3Д её первоначальных снимков в условиях воздействия низких радиаций на пациента.

Ключевые слова: система EOS, нарушение статики позвоночника

În filogeneza speciei umane, poziția verticală și stațiunea bipedă a constituit criteriul de bază antropologic în istoricul evoluționismului hominidelor. Evoluția și dezvoltarea omului ca specie nu este un proces finit, întrucât cele trei coordonate esențiale ale procesului umanizării speciei umane și anume: starea bipedă (stațiunea verticală), limbaajul articulat și gândirea, reprezintă o evoluție continuă și ascendentă [1].

Stațiunea bipedă, care pare să fi adus un important handicap de echilibru static, oferă totuși interes sporit din perspectiva echilibrului dinamic care implică noi posibilități biomecanice de pornire, accelerare, modificare a vectorului de mișcare etc. Desigur, achiziția performanțelor mecanice statice și dinamice aferente stațiunii bipede a implicat modificări de poziție, orientare spațială și raporturi reciproce în sistemul scheletic și în cadrul elementelor de articulare și susținere ale acestuia apte să opună rezistență cu minim consum de energie din partea aparatului locomotor vectorului gravitațional [2].

Studierea echilibrului rahidian reprezintă astăzi un element obligatoriu în diagnosticul și tratamentul patologiilor coloanei vertebrale. Contrastînd cu relevanța informativă, examenul echilibrului rahidian necesită banal examinarea Rx biplanară (de față și profil) în poziție fiziologică (ortostatică) cu posibilitatea executării la necesitate a probelor de confirmare/infirmare [3].

Deși posibilitățile tradiționale de diagnostic radio-imagistic în Republica Moldova sunt multiple și variate ca sensibilitate, specificitate și cost toate în sumă nu permit realizarea investigației integrate cu condiția reproducerii atitudinii fiziologice, adică a poziției verticale a coloanei vertebrale în momentul procedurii diagnostice.

Această dilemă poate fi astăzi soluționată deplin prin actualizarea și reformatarea algoritmului de diagnostic radio-imagistic al dereglărilor de statică ale coloanei vertebrale cu includerea în procesul de diagnostic a sistemului EOS, metodă preconcepută să ofere posibilitatea examinării integrate și biplanare în condiții de reproducere a biomecanicii fiziologice axiale a echilibrului rahidian.

Întrucât cel mai frecvent dificultăți de interpretare se întîlnesc în cadrul variațiilor de echilibru rahidian în plan sagital, în articol vor fi trasate exclusiv posibilitățile de referință ale sistemului EOS cu limitele segmentelor de interpretare a datelor în cadrul dereglărilor de statică ale coloanei vertebrale în plan sagital [4,5].

Echilibrul Rahidian în Plan Sagital

Analiza echilibrului static rahidian în plan sagital este mai complexă, motivul acestei complexități fiind anatomia topografică în acest plan a coloanei vertebrale care presupune curburi fiziologice ce se încadrează în diferite segmente de variație. Didactic, s-a convenit așa încît se consideră echilibru static ergonomic și stabil în planul sagital al coloanei vertebrale atunci cînd verticala care pornește din punctul de proiecție a conductului auditiv intern trece anterior de unghiul anterior al platoului sacrat și posterior de linia ce unește centrele capului femural drept și stîng [4,5,6]. Astfel toată matematica echilibrului sagital al coloanei vertebrale pare să se rezume la aprecierea poziției verticalei ce trece prin centrul de greutate față de linia ce unește centrele capetelor femurale. O astfel de abordare ar fi fost justă în condițiile unui sistem biomecanic static, coloana vertebrală însă reprezentînd un model biomecanic dinamic în cadrul unui complex funcțional constituit din membrele inferioare conectate prin intermediul articulațiilor coxofemorale la sistemul pelvino-rahidian [5].

Așadar, atitudinea de echilibru în spațiu reprezintă suma a două mărimi vectoriale, cel al membrelor inferioare și al segmentului pelvino-rahidian, punctul de sumare reprezentînd articulațiile coxo-femorale bilaterale.

În concluzie, dereglările de statică ale coloanei vertebrale trebuie examinate în contextul variațiilor de orientare spațială a bazinului în limitele segmentelor de variație fiziologică pentru fiecare segment în parte [6].

Sistemul EOS – principii de funcționare

Sistemul EOS reprezintă o investigație roentghen optimizată pentru pacient și este rezultatul apariției în

domeniul fizicii a detectorilor gazoși modificați după Charpak (premiat cu Nobel în 1992 pentru descoperire). În esență sumează următoarele principii:

- reduce considerabil necesitatea în raze X (de cca 8-10 ori în comparație cu radiologia tradițională biplanară și cca 800-1000 ori în comparație cu examenul prin CT tridimensional);
- examinarea biplanară într-o ședință unică în poziție ortostatică a scheletului integrat;
- reconstrucția 3D în timp relativ scurt (15 minute) a tuturor nivelelor osteo-articulare la o sensibilitate concurentă modelelor 3D pentru tomografie computerizată [7].

Parametrii echilibrului sagital al coloanei vertebrale evaluați în cadrul studiului prin sistemul EOS

Incidența craniană

Unghiul format de perpendiculara la linia Mc-Gregor și linia ce unește șaua turcească cu mijlocul liniei Mc-Gregor (*fig. 1a*). Valorile de referință stabilite pe populația asimptomatică se încadrează în segmentul 15°-35° [5].

Panta Craniană

Unghiul format de orizontală și linia Mc-Gregor. În normă valorile sunt cuprinse în segmentul -10° și 15° (*fig. 1b*) [5].

Versiunea Craniană

Unghiul format de verticală și linia care unește șaua turcească cu mijlocul liniei Mc-Gregor. Limitele de referință sunt 20°-25° (*fig. 1b*) [5].

Panta C7

Unghiul format de tangenta la platoul inferior C7 și orizontală. Segmentul de referință este 0°-6° (*fig. 2a*) [5].

Lordoza C2-C7

Unghiul format de tangentele la platoul vertebral inferior C2 respectiv platoul vertebral inferior C7. Valorile se includ între 10°-30° (*fig. 2a*) [5].

Unghiul cervico-cranian

Unghiul format de panta C7 și linia ce unește mijlocul platoului vertebral C7 cu șaua turcească. Valorile normale sunt cuprinse în segmentul 65°-100° (*fig. 2b*) [5].

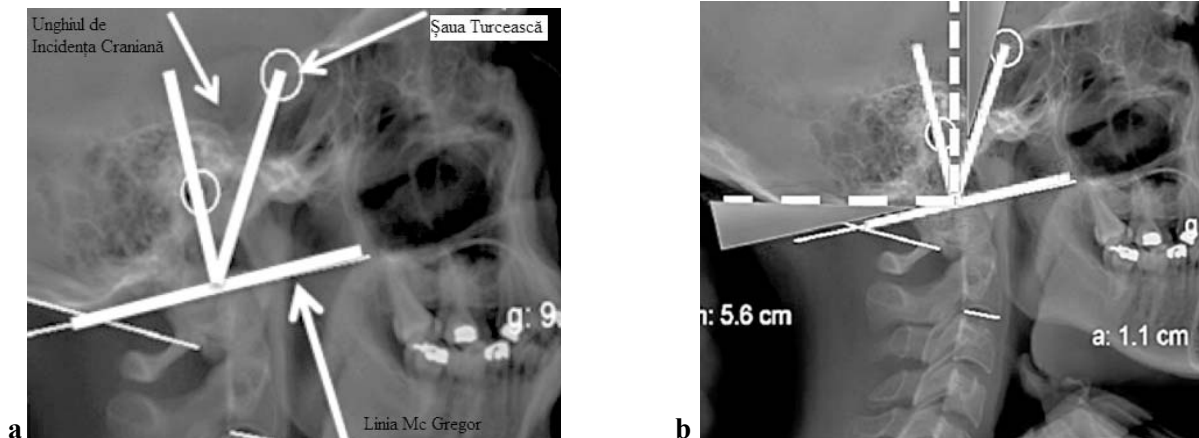


Fig. 1. Reprezentarea parametrilor de echilibru intrinsec pentru segmentul cervico-cranian. a - în această imagine este ilustrat unghiul de incidență craniană, b - din stînga cu albastru unghiul pantei craniene, superior – versiunea craniană

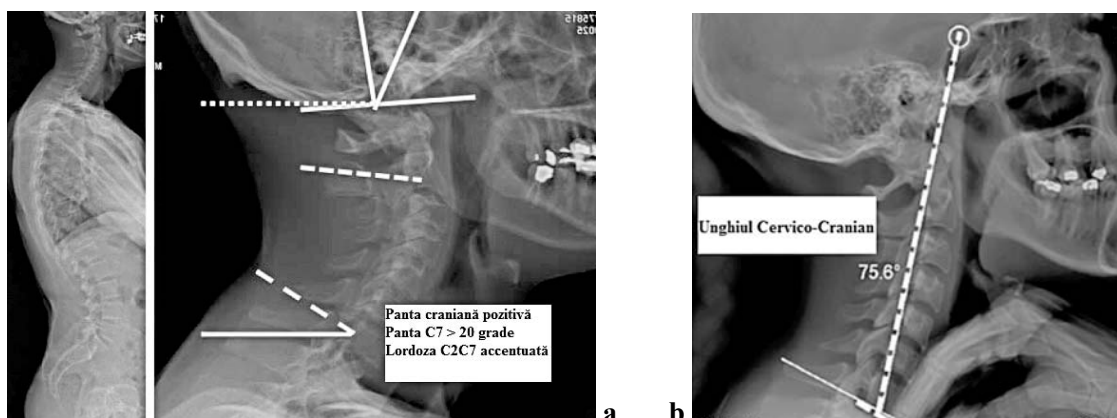


Fig. 2. Reprezentarea parametrilor de referință pentru joncțiunea cranio-cervicală și segmentul cervical. a panta C7 și lordoza cervicală, b unghiul cervico-cranian

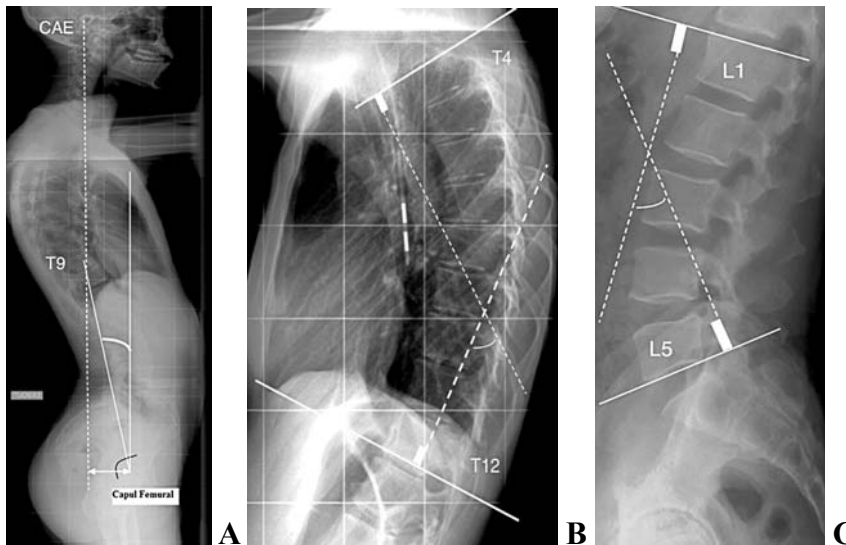


Fig. 3. Reprezentarea parametrilor de echilibru pentru segmentul toracic și lombar. a Oblica în T9 și plumb-line în CAE, b Coloana vertebrală segmentul toracal, examinare din profil, poziție ortostatică. Unghiul lui Cobb de 50°, c Coloana vertebrală segmentul lombar, examinare din profil, poziție ortostatică. Unghiul lui Cobb 40°

Oblica în T9

Reprezintă unghiul deschis posterior și format de către verticala ce trece prin centrul capului femural și linia ce unește centrul capului femural cu centrul corpului vertebral T9 (fig. 3a). În mediu valoarea unghiului format reprezintă 10° (±6°) [4, 6].

Plumb-line în proiecția CAE sau C7 (fig. 3a)

- Verticala prin proiecția conductului auditiv extern (CAE) (fig. 3a) trebuie să treacă prin centrul capului femural sau la o distanță de 7 mm posterior;

- Verticala ce cade din centrul corpului vertebral C7 trebuie să treacă prin unghiul postero-superior S1 [4,6].

Cifoza toracică

Este unghiul format de liniile ce trec tangent la

platoul superior Th4 și respectiv platoul inferior al Th12. În mediu constituie 41° (±18°) (fig. 3b) [4,6].

Lordoza lombară

Este formată de intersecția tangentei platoului vertebral superior L1 și tangenta platoului vertebral inferior L5. În mediu reprezintă 43° (± 22°) (fig. 3c) [4,6].

Incidența pelvină

Este unghiul format de către perpendiculara platoului sacrat și dreapta ce unește centrul capului femural și mijlocul platoului sacrat. În mediu constituie 55° (± 22°) [4, 6]. Acest parametru anatomic este fix pentru fiecare individ și condiționează direct echilibrul rahidian. În plus, reprezintă suma verisunii pelvine și pantei sacrate (fig. 4).

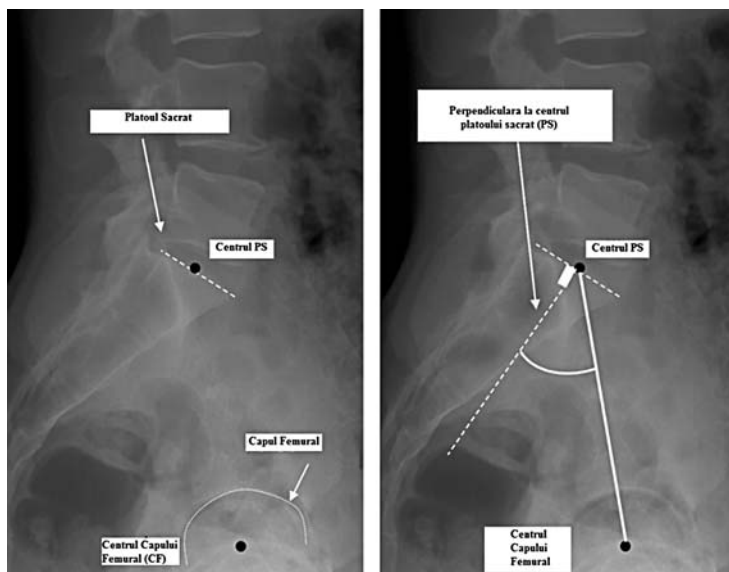


Fig. 4. Coloana vertebrală segmentul lombo-sacrat, examinare din profil, poziție ortostatică. Pe imaginea din stânga sunt marcate reperetele, din dreapta reprezentat unghiul de incidență pelvină

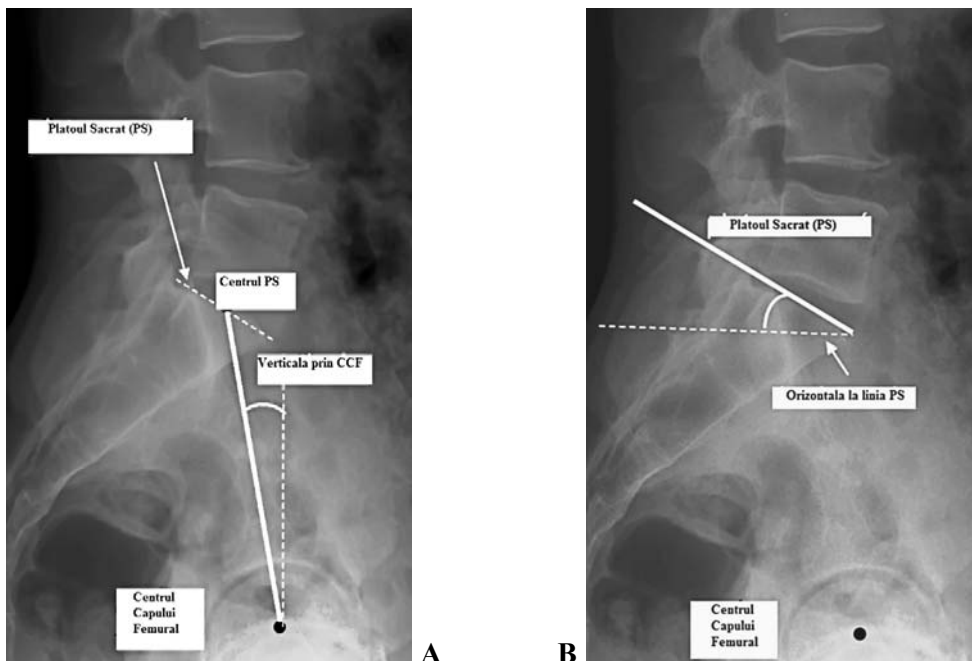


Fig. 5. Reprezentarea parametrilor de echilibru pelvino-rahidian. a - Coloana vertebrală segmentul lombo-sacrat, examinare de profil, poziție ortostatică cu marcarea reperelor și identificarea unghiului de versiune pelvină. b- Coloana vertebrală segmentul lombo-sacrat, examinare din profil, poziție ortostatică cu reprezentarea unghiului pantei sacrate

Versiunea pelvină

Este unghiul format de verticala ce trece prin centrul capului femural și dreapta ce unește centrul capului femural cu mijlocul platoului sacrat. În mediu reprezintă $13^\circ (\pm 12^\circ)$. Acest unghi indică poziția bazinului: se mărește în retroversiune și se micșorează în anteversiunea bazinului (fig. 5a) [4,6].

Panta sacrată

Este unghiul format de tangenta platoului sacrat și o dreaptă orizontală. În mediu constituie $42^\circ (\pm 16^\circ)$ [4,6]. Lordoza lombară în mod normal este direct proporțională cu valoarea pantei sacrate: mărirea unghiului ce reprezintă panta sacrată condiționează mărirea lordozei lombare cu pensarea discului vertebral L5-S1 posterior și creșterea înălțimii acestuia anterior (fig. 5b).

Concluzie

Echilibrul axial sagital aferent poziției ortostatice este un fenomen dinamic supus continuu solicitărilor din contul variațiilor de poziție a elementelor ce constituie acest lanț biomecanic integrat. Sarcina de bază în acest sistem este de a găsi acel echilibru ergonomic și stabil caracteristic pentru fiecare morfotip în parte [2,3]. EOS reprezintă unicul instrument de diagnostic radio-imagistic care poate reproduce realitatea clinică în timpul procedurii diagnostice și evaluarea unimomentană a topometriei etajate a coloanei vertebrale [2,3,7].

Bibliografie

1. Wood B., Reconstructing Human Evolution: Achievements, Challenges and Opportunities. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2010; 107(2) : 8902-8909.
2. Morvan G., Vuillemin V., Guerini H., Wybier M., Mathieu Ph., Zeitoun F., Bossard Ph., Thévenin F., Préaux F., Merran S., L'homme debout. Imagerie. Le système EOS. e-mémoires de l'Académie Nationale de Chirurgie, 2013, 12(2) : 6-17.
3. Guigui P., Morvan G., Les troubles de la statique rachidienne de l'adulte. Journal de radiologie, 2002, 83(9) : 1143-1147.
4. Jean-Charles le Huec et al., Importance de l'analyse de l'équilibre sagittal dans les lombalgies. Rôle de la balance spino-pelvienne dans les indications chirurgicales. Revue du Rhumatisme, 2011, 78 : 92-100.
5. Le Huec J.C., Demezou H., Aunoble S., Sagittal parameters of cervical global balance. Normative values from a prospective cohort of asymptomatic volunteers. e-mémoires de l'Académie Nationale de Chirurgie, 2013, 12(2) : 18-24.
6. Guigui P., et al., Valeur physiologique des paramètres pelviens et rachidiens de l'équilibre sagittal du rachis. Revue de chirurgie orthopédique et traumatologique, 2003, 89(6) : 496-506.
7. Dubousset J., et al., Le Système EOS. Nouvelle Imagerie Ostéo-Articulaire basse dose en position debout. e-mémoires de l'Académie Nationale de Chirurgie, 2005, 4(4) : 22-27.

CONSIDERAȚII MODERNE ALE FIZIOPATOLOGIEI INSUFICIENȚEI CARDIACE

Nadejda Sapojnic¹ – cercet. șt.,
Alexandru Carauș² – dr. hab. șt. med., prof. cercet.,
Călin Roibu³ – medic anesteziolog-reanimatolog,
Mihaela Carauș⁴ – medic- rezident,
^{1,2}Institutul de Cardiologie, Dept. Hipertensiuni arteriale,
³Institutul de Neurologie și Neurochirurgie, Dept. Stroke,
⁴IP USMF „Nicolae Testemițanu”

Rezumat

În pofida unor performanțe spectaculoase realizate de medicina cardiovasculară contemporană în managementul majorității patologiilor cardiovasculare, insuficiența cardiacă (IC) reprezintă o excepție notabilă cu o incidență globală în ascensiune continuă și cu o rată redusă a supraviețuirii [1,2]. Stabilirea mecanismelor, responsabile pentru dezvoltarea IC, ar permite selectarea unui tratament individualizat, orientat spre corecția verigii fiziopatogenetice principale.

Summary. Modern considerations of heart failure's pathophysiology

Despite some spectacular performances in the management of most contemporary cardiovascular pathologies, heart failure is a notable exception from this general trend with continuously rising in global incidence and low survival rate [1,2]. Establishing responsible mechanisms for the development of heart failure will allow to tailor an individualized treatment oriented to correction of major physiopathological disturbances.

Резюме. Современные аспекты патофизиологии сердечной недостаточности

Несмотря на захватывающие прогрессы в менеджменте сердечно-сосудистых патологиях, сердечная недостаточность является исключением из общей тенденции. Распространенность данного синдрома растет и ассоциируется с низким уровнем выживания [1,2]. Установление механизмов, ответственных за развитие сердечной недостаточности позволит составить индивидуализированную терапию, ориентируемую к исправлению главных физиопатогенетических аномалий.

Generalități

IC prezintă caracteristicile unei veritabile pandemii globale. La momentul actual circa 26 mln de oameni sunt diagnosticați cu IC, iar prevalența acesteea sporește progresiv odată cu fenomenul fiziologic de senescență a populației pe glob [1,3]. Pe continentul european și al Americii de Nord, circa 1-3% din populație cu vârsta pînă la 60 ani sunt diagnosticați cu sindromul de IC, iar după 65 ani- circa 5-9% din populație [1,4,5]. Segmentul populațional preferențial afectat de această condiție patologică este reprezentat de femei aflate în postmenopauză, obeze, cu dereglări de ritm [4]. Pronosticul pacienților cu IC persistă a fi unul nefavorabil, cu o rată a supraviețuirii mai redusă comparativ cu cea prin cancerul de intestin, mamar sau prostatic [1,2]. Astfel, circa 10-12% pacienți spitalizați pe motiv de decompensare a IC vor deceda pe parcursul perioadei de aflare în staționar, 17-45% - pe parcursul primului an de la internare, iar peste 5 ani - 60-75% din aceștia [1,6]. Fenomenul creșterii paradoxale a incidenței IC în pofida ameliorării pronosticului majorității patologiilor cardiovasculare constituie “paradoxul IC”, explicat prin (1) pacienții nu sunt completamente “vindecați”, ci redus riscul

de mortalitate; (2) *switch*-ul demografic al populației spre senescență și asocierea comorbidităților; (3) sporierea vigilenței medicale [6].

Pe parcursul mai multor decenii a existat concepul iluzoriu despre evoluția și pronosticul mai benign al IC FEp comparativ cel al insuficienței cardiace cu fracție de ejeție redusă (IC FER). Datele parvenite din registru ADHERE au demonstrat, că din cei >100 000 pacienți spitalizați pe motiv de IC în SUA, 40% prezentau IC FEp, iar rata mortalității intraspitalicești a fost similară cu cea în IC FER [4]. Astfel, odată spitalizați pentru decompensarea IC, pacienții cu IC FEp au 50% șanse de reinternare în următoarele luni, rata mortalității anuale - 5-6%, iar supraviețuirea la 5 ani fiind similară cu cea a pacienților cu IC sistolică [7,8,9].

Aspecte fiziopatogenetice

Există numeroase mecanisme responsabile de dezvoltare a IC, care au fost generalizate în așa-zisele modele.

Modelul hemodinamic. În 1967 Braunwald E. și coaut., au definit IC ca o stare patologică în care anomaliiile contractilității miocardului VS sunt responsabile de imposibilitatea inimii de a pompa sînge

la periferie la o rată adecvată necesităților acesteia. În favoarea acestei teorii a pledat și faptul, că IC apare în prezența unei suprasolicitări hemodinamice absolute sau relative, dar și reducerii contractilității intrinseci ale mușchiului cardiac, tipic observată în IC FEr [10]. Modificările hemodinamice majore din IC determină remodelarea camerei ventriculare. La pacienții cu insuficiență cardiacă cu fracția de ejeție păstrată (IC FEp), volumul cavității ventriculare sfîngi este în mod tipic normal, pereții camerali îngroșați, iar raportul masa VS/volumul telediastolic (TDV LV) și rigiditatea miocardică sunt majorate. În contrast, pacienții cu insuficiență cardiacă cu fracția de ejeție redusă (IC FEr) prezintă VS dilatat, iar raportul masa VS/ TDV LV este normal sau redus. La nivel celular, atât diametrul cardiomiocitelor, cât și densitatea miofilamentelor este mai sporită în IC FEp comparativ cu IC FEr. Modificările de structură, formă și densitate ale matricei extracelulare (MEC) sunt determinante importante ale arhitecturii ventriculare și funcției de pompă ale acestuia. În infarctul miocardic, remodelarea MEC are loc prin accentuarea fibrozei, care poate fi considerată ca „consecința morfologică a necrozei miocardice precoce” [11,12]. Necroza miocardică sporește eliberarea factorilor de creștere în țesutul conjunctiv cu activarea fibroblaștilor. Aceasta determină subțierea peretelui camerei ventriculare, formarea de aneurisme și o deteriorare ulterioară a funcției de pompă a VS. În hipertrofia miocardului VS determinată de suprasolicitarea prin presiune, sinteza excesivă a MEC condiționează creșterea rigidității miocardice, reducerea ratei de relaxare și umplere ventriculară. Declanșarea și perpetuarea procesului de fibroză este dirijat de către sistemul renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), în special de aldosteron [13]. Metaloproteinezele matriceale (MMPs) reprezintă o familie de enzime zinc-dependente implicate în degradarea MEC. Activitatea lor poate fi inhibată de un grup de proteine, denumite inhibitori tisulari ai MMPs. Fibroza miocardică subsecventă infarctului miocardic sau hipertrofiei ventriculare poate fi asociată cu modificări ale MEC, determinată de un disechilibru dintre MMPs și inhibitorii tisulari ai MMPs, cu hiperexpresia celor din urmă și favorizarea unei fibroze excesive. Hiperexpresia MMPs are rol crucial în remodelarea ventriculară la pacienții cu cardiomiopatie dilatativă și la pacienții cu suprasolicitare prin volum, situație întâlnită la pacienții cu patologie valvulară. Ambele ponderații afectează indicii hemodinamici cu cauzarea simptomaticei specifice IC.

Modelul cardiorenal. Retenția renală hidro-salină este o componentă integrală a sindromului de IC, determinînd edeme și dispnee, cele două manifestări clinice cardinale ale acestui sindrom. Astfel a fost elab-

borat conceptul modelului cardiorenal, care subliniază interrelația între aceste două sisteme de organe. Ingestia redusă de sodiu și administrarea diureticelor reprezintă elemente cruciale ale managementului congestiei din IC. Totuși, aplicarea unei terapii diuretice excesive la pacienții cu IC severă poate determina insuficiență renală (sindrom cardiorenal), care se asociază cu o rată înaltă a letalității.

Modelul neurohumoral. În anii 1960 a devenit clar că la subiecții sănătoși activarea simpatică este un important factor reglator al performanței cardiace, manifestînd efect inotrop pozitiv și determinînd redistribuirea debitului cardiac [14]. Alterarea miocardică poate deteriora funcția contractilă, care la rîndul său poate cauza activarea sistemului simpato-adrenal și SRAA, dar și eliberarea de endotelină, arginin vasopresină, factorului de necroză tumorală (TNF- α) și alte citokine. În IC acută, hiperstimularea simpatică are rol compensator și condiționează creșterea contractilității miocardului insuficient, iar vasoconstricția periferică determină menținerea unei tensiuni de perfuzie normale a organelor vitale. Totuși, persistența acestei hipersimpaticotonii și activarea componentelor SRAA favorizează remodelarea maladactivă cardiacă, iar ulterior, și injuria miocitară. În IC cronică, acestea determină o remodelare mal adaptivă hipertrofică și apoptoză, care la rîndul său cauzează injuria miocitară și deteriorarea funcției cardiace. Aceste elemente sunt întrunite în conceptul de model neurohumoral al IC.

Modelul anomaliilor metabolismului Ca^{2+} . Contractia miocardică rezultă din interacțiunea actino-miozinică, mediată de Ca^{2+} citoplasmatic. În timpul depolarizării membranei celulare, are loc influxul unei concentrații mici de Ca^{2+} prin canalele de Calciu (Ca^{2+}) tip L, care sunt localizate la nivelul tubulilor transversși transmembranari în vecinătate cu reticulul sarcoplasmatic (RS). Acest influx stimulează eliberarea unei cantități mult mai semnificative de Ca^{2+} din RS în citoplasma celulei prin intermediul canalelor de Ca^{2+} -eliberatoare, cunoscute sub numele de ryanodine receptori (RyR2). După atingerea unei concentrații critice în citoplasmă, Ca^{2+} interacționează cu troponina C sarcomerică și permite astfel cuplarea actino-miozinică. În final, Ca^{2+} este recuperat din citoplasmă în RS împotriva gradientului de concentrație prin intermediul pompei de Ca^{2+} - adenozintrifosfat-dependente (SERCA2a), localizată la nivelul RS. Această diminuare a nivelului de Ca^{2+} citoplasmatic determină sistarea contracției și inițierea relaxării (fig. 1) [4,15]. Relaxarea miocardică are loc în mai multe etape ergodependente care încep prin disocierea Ca^{2+} de troponina C, detașarea actino-miosinică, fosforilarea fosfolambanului cu sechestrarea Ca^{2+} în

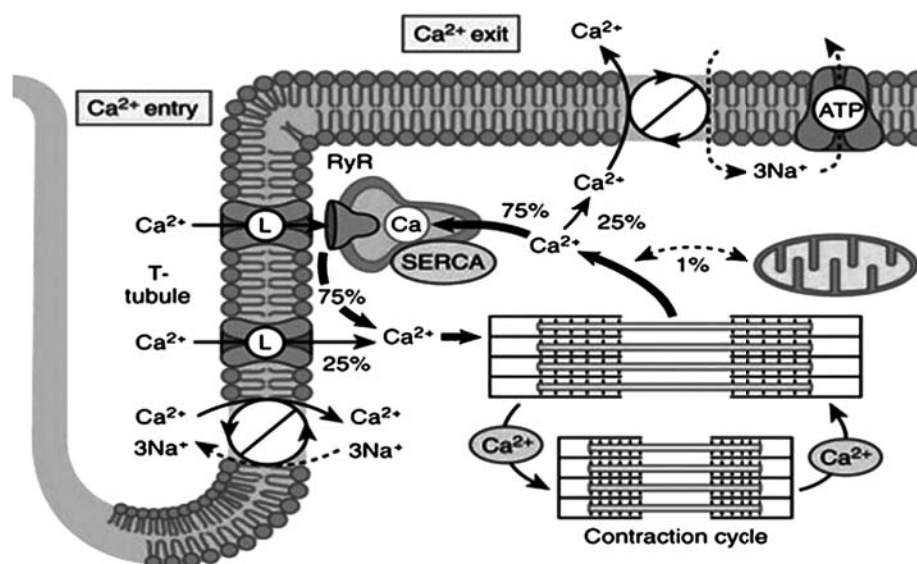
reticulul sarcoplasmatic. Fosfolambanul (PLN) este o proteină reglatoare a activității pompei SERCA2a: în stare defosforilată PLN inhibă SERCA2a. Stimularea β -adrenergică determină fosforilarea PLN și activarea SERCA2a cu recaptarea Ca^{2+} în RS, astfel amplificând atât contactilitatea, cât și relaxarea miocardică. Disfuncția pompei SERCA2a determină reducerea vitezei și cantității de Ca^{2+} recaptate din citoplasmă, astfel alterând relaxarea ventriculară. Această „rezervă contractilă” promovată de stimularea β -adrenergică poate fi redusă în IC prin „desensibilizarea” β -adrenoreceptorilor miocardici. În ambele tipuri de IC are loc reducerea activității PLN, cât și a SERCA2a [4, 16] cu afectarea atât a contracției musculare, dar și a relaxării active miocardice. O altă proteină reglatoare a nivelului intracelular de Ca^{2+} cu rol important în alterarea funcției diastolice este S100A1, care inhibă activitatea RyR și SERCA2a, iar în IC expresia ei este considerabil redusă [16,17,18].

Modelul apoptozei celulare. Toate formele de IC sunt asociate cu o rată sporită a morții celulare [18, 19], atribuite către o multitudine de factori stressogeni, inclusiv unei activări excesive ale neurohormonilor circulanți, hipersimpaticotoniei, inflamației, stressului oxidativ, toxine sau procese infiltrative. Apoptoza este un tip de moarte celulară cu un nivel înalt de reglare genetică, rata căreia sporește progresiv odată cu înaintarea în vârstă și este accelerată în condiții de suprasolicitare cu presiune a mușchiului cardiac. Astfel, a apărut ipoteza precum că depleția treptată de miocite ar determina IC [19,20].

Modelul genetic. Până în prezent are loc căutarea avidă a unor gene „candidate” specifice asociate bo-

rilor cardiovasculare. Deoarece IC este un sindrom și nu o entitate nosologică distinctivă, studiile destinate cercetărilor genomice sunt orientate spre căutarea unor loci asociate condițiilor patologice care au determinat dezvoltarea IC, precum cardiopatia ischemică (CPI), hipertensiunea (HTA), dislipidemiile (DL), diabetul zaharat (DZ). Analizele recente au identificat 13 loci în genomul uman asociate cu un risc sporit de dezvoltare a CPI. Alți 3 loci au fost descoperiți recent pentru cardiomiopatia dilatativă. Aceste noi descoperiri reprezintă doar primii pași în elucidarea mecanismelor prin care anomaliiile genetice pot afecta funcția cardiacă și dezvoltarea IC. Următoarea provocare pentru cercetători este stabilirea interrelației între locii „suspecți” și genele specifice, dar și influența acestora asupra funcției și disfuncției biologice.

O era nouă în biologie a început acum 20 de ani în urmă, când pentru prima dată a fost descris un mecanism reglator nou, care prevede secvențe a 22 nucleotide, implicate în mecanismele replicării celulare prin represia procesului de translație a ARN mesager (ARNm), aceste particule fiind denumite microARN (miR) [4,21]. La nivel cardiac, s-ar părea că miR exercită control asupra proceselor de cuplare excitație-contracție, hipertrofie, dilatare ventriculară, fibroză miocardică și sunt implicate în dezvoltarea unui țesut cardiac structural și funcțional normal, iar depleția unor fracții ar condiționa procese patologice structurale și funcționale. Astfel, există dovezi care confirmă că depleția de miR-22 este asociată cu reducerea activității pompei SERCA2 și un răspuns alterat la suprasolicitare cu presiune [22]. Importanța miR în dezvoltarea embrionică a fost demonstrată



Opie LH, Hasenfuss G. *Braunwald's Heart Disease, 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2012:459–86*

Fig. 1. Fluxul de Calciu în miocard Ionii de Calciu (Ca^{2+}) intră în celulă prin canalele tip L de Ca^{2+} , care declanșează eliberarea de Ca^{2+} din reticulul sarcoplasmatic (RS) cu inițierea contracției. Ca^{2+} părăsește miocitul via pompa $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$. RyR=receptorul ryanodine; SERCA=pompa reticulară sarcoplasmatică adenosintrifosfat-dependentă

prin intermediul unei familii de enzime reglatoare a mecanismelor de procesare a acestora, numită Dicer. La etapele precoce ale embriogenezei, depleția de Dicer 1 a cauzat decesul embrionului la șoarecii transgenici, iar în fazele mai tardive aceasta s-a soldat cu malformații cardiace, IC și, eventual, deces [23]. În perioada postnatală, deficitul de Dicer induce remodelare cardiacă, atriomegalie cu o rată înaltă a letalității. Studiile fundamentale au notat că miR asociate patofiziologic cu IC sunt identice cu cele implicate în embriogeneză și orchestrează mecanismele responsabile pentru dezvoltarea IC, precum remodelarea, hipertrofia, apoptoza și hipoxia [24]. Mai mult ca atât, tipurile de miRs vor varia în funcție de stadiul evolutiv al IC. Spre exemplu, niveluri reduse de miR-1 și miR-133a au fost notate în cardiomiopatia hipertrofică, pînă la apariția semnelor clinice ale bolii. Unii autori sugerează faptul că în funcție de substratul fiziopatologic subiacent al IC, expresia miRs va fi diferită în dependență de fenotipul IC (ischemic, valvular etc.).

Astfel, dovezile convingătoare acumulate sugerează că miRs joacă un rol activ în debutul și progresia IC și pot fi utilizate atât în calitate de biomarkeri cît și ținte terapeutice.

Concluzie

Odată ce a fost stabilit diagnosticul de IC, deteriorarea funcției cardiace poate fi stopată, dar nu și complet tratată. Tratamentul preventiv trebuie inițiat cît mai precoce, pînă la apariția semnelor clinice de IC. Noi direcții de cercetare atît în domeniul fiziopatologiei IC, cît și abordării paraclinice și farmacoterapice sunt necesare. Datorită magnitudinii problemei IC, comunitatea medicală elaborează numeroase strategii și politici locale și internaționale, orientate spre identificarea indivizilor aflați la risc înalt de dezvoltare a IC (obezitate abdominală, alterarea metabolismului glucozei, tensiune sistolică majorată, dislipidemii, tabagism), aplicarea datelor medicinei bazate pe dovezi în diagnosticul, tratamentul și managementului de durată a IC.

Bibliografie

1. Heart Failure: Preventing disease and death worldwide. White paper of ESC/HFA.
2. Siegel R., DeSantis C., Virgo K., et al. Cancer treatment and survivorship statistics. *CA Cancer J Clin* 2012; 62:220-41.
3. Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J et al. The global health and economic burden of hospitalization for heart failure: lesson learned from HHF registries. *JAM Coll Cardiol.*, 2014; 63:1123-33.
4. Eugene Braunwald. Heart Failure. *JACC: Heart Failure*, 2013, 1(1):1-20.
5. Evelien E.S. van Riet. Epidemiology of heart fail-

lure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *Eur H Journal.*, 18(3), march 2016.

6. Joffe SW., Webster K., McManus DD et al. Improved survival after heart failure: a community-based perspective. *J Am Heart Assoc* 2013; doi:10.1161/JAHA.113.000053.

7. Radu R., Arsenescu-Georgescu C. Disfuncția diastolică la pacienții cu hipertensiunea arterială. *București: Media Med Publicis*, 2010. Progrese în cardiologie, p. 201-211.

8. Luscher T. Heart failure: the cardiovascular epidemic of the 21st century. *Eur Heart J.*, 2015, 36(7):56-71.

9. Paulus W. et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Association of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2007, 28:2539-2550.

10. Braunwald E, Ross J Jr., Sonnenblick EH. Medical progress. Mechanisms of contraction of the normal and failing heart. *N Engl J Med.* 1967; 277:794-800, 853-63, 910-20, 962-71, 1012-22.

11. Gandhi MS, Kamalov G, Shahbaz AU, et al. *Heart Fail Rev.*, 2011; 16:23-4.

12. Creemers EE, Pinto YM. Molecular mechanisms that control interstitial fibrosis in the pressure-overloaded heart. *Cardiovasc Res.*, 2011; 89:265-72.

13. Braunwald E, Chidsey CA, Harrison DC, et al. Studies on the function of the adrenergic nerve endings in the heart. *Circulation* 1963; 28:958-69.

14. Asp L. et al. Calcium mishandling in diastolic dysfunction: Mechanisms and potential therapies. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2013, 1833:895-900.

15. Cacciapuoti F. Molecular mechanisms of left ventricular hypertrophy in systemic hypertension -possible therapeutic perspectives. *J Am Soc Hypertens.*, 2011, 5(6):449-455.

16. Kovacs A., Papp Z., Nagy L. Causes and pathophysiology of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Heart failure Clin.*, 2014, 10:389-398.

17. Kitzman D. Diastolic Heart Failure in the elderly. *Heart failure Rev.*, 2002; 7:17-27.

18. Konstantinidis K, Whelan RS, Kitsis RN. Mechanisms of cell death in heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*, 2012; 32:1552-62.

19. Olivetti G, Abbi R, Quaini F, et al. Apoptosis in the failing human heart. *N Engl J Med.*, 1997; 336:1131-41.

20. Almeida MI, Reis RM, Calin GA. MicroRNA history: discovery, recent applications, and next frontiers. *Mutat Res.*, 2011; 717:1-8.

21. Gurha P, Abreu-Goodger C, Wang T, et al. Targeted deletion of microRNA-22 promotes stress-induced cardiac dilation and contractile dysfunction. *Circulation* 2012; 125:2751-61.

22. Eline L. et al. MicroRNAs in heart failure: from biomarker to target for therapy. *Eur J Heart Fail.*, 11 February 2016; John Wiley & Sons Provider: <http://dx.doi.org/10.1002/ejhf.495>.

23. Melman Yonathan F YF. MicroRNAs in heart failure: is the picture becoming less miR? *Circulation: Heart Failure* 2014;7:203–214.

24. Morrow DA, de Lemos JA. Benchmarks for the assessment of novel cardiovascular biomarkers. *Circulation* 2007; 115: 949-52.

PATTERN-UL MANIFESTĂRILOR CLINICE LA PACIENȚII CU HIPOTIROIDIE PRIMARĂ

**Lorina Vudu – dr. șt. med., conf. univ.,
Catedra de endocrinologie,
Laboratorul de endocrinologie
IP USMF „Nicolae Testemițanu”
tel.: +373-22-205-537, lorina.vudu@usmf.md**

Rezumat

Hipotiroidia primară este o patologie cu afectarea poliorganică, dar stabilirea diagnosticului clinic poate fi dificilă, deoarece majoritatea simptomelor hipotiroidiei nu sunt patognomonice pentru această maladie. Este important de a edifica care simptome reflectă nemijlocit influența insuficienței hormonilor tiroidieni și care din ele reprezintă consecințele secundare ale modificărilor fiziologice și metabolice primare, determinate de insuficiența hormonilor. Analiza integrală a tabloului clinic (frecvența de manifestare a simptomelor hipotiroidiei și valoarea lor diagnostică), cât și a chestionarelor existente, ne-a determinat să elaborăm alt chestionar. Așadar, în investigațiile noastre, cele mai frecvente simptome și cele mai informative, din punct de vedere diagnostic, sunt în număr de 17. Aceste simptome au fost incluse în chestionarul nou elaborat Mini Questionnaire for Hypothyroidism Screening - mini QHS. Utilizarea chestionarului elaborat în practica endocrinologică a permis optimizarea screening-ului clinic și diagnosticului prezumptiv al hipotiroidiei primare și ameliorarea monitorizării clinice a pacientului în timpul tratamentului.

Cuvinte-cheie: manifestări, clinice, hipotiroidie, primară

Summary. The pattern of clinical manifestations in patients with primary hypothyroidism

Primary hypothyroidism represents a pathology with polyorganic damage, which is difficult to clinically diagnose, due to the fact that the majority of hypothyroidism symptoms are not pathognomonic signs for this disease. It is important to determine which symptoms reflect directly the influence of thyroid hormone deficiency and which of them represent the secondary consequences of the primary physiological and metabolic changes, caused by hormone deficiency. The integral analysis of the clinical picture (the manifestation frequency of hypothyroidism symptoms and their presumptive diagnostic value, obtained in our own studies), as well as the assessment of the existent questionnaires, determined us to elaborate another questionnaire. Our investigations implied 17 most frequent and most informative symptoms from the diagnostic point of view. These symptoms were included in the newly elaborated questionnaire Mini Questionnaire for Hypothyroidism Screening – mini QHS. The elaborated questionnaire used in endocrinological practice allows the optimization of the clinical screening and presumptive diagnosis of primary hypothyroidism and the improvement of the clinical monitoring of the patient during the treatment.

Key words: clinical, manifestations, primary, hypothyroidism

Резюме. Характер клинических проявлений у больных с первичным гипотиреозом

Первичный гипотиреоз характеризуется полиорганным поражением, установление клинического диагноза может представлять трудности, так как отсутствуют патогномоничные симптомы этого заболевания. Важно выделить клинические симптомы, которые отражают непосредственный эффект гормонов щитовидной железы, а какие являются следствием первичных метаболических и физиологических нарушений пониженной функции щитовидной железы. Тщательный анализ клинических симптомов (частота проявления симптомов гипотиреоза, их диагностическая ценность), выявленных в результате собственных исследований, а также существующих анкет было решающим фактором для решения о разработке новой анкеты. В наших исследованиях наиболее часто встречаемыми и информативными были 17 симптомов. Эти симптомы были включены в разработанную анкету Mini Questionnaire for Hypothyroidism Screening – мини QHS. Разработанный опросник, используемый в эндокринологической практике, позволяет оптимизировать клинический скрининг первичного гипотиреоза, а также улучшить клинический мониторинг пациента во время лечения.

Ключевые слова: клинические, проявления, первичный, гипотиреоз

Introducere

Unul din obiectivele studierii patternului clinic la pacienții cu hipotiroidie primară (HP) constă în determinarea conotației informative a simptomelor clinice și paraclinice prin prizma aprecierii afectării organelor, sistemelor și proceselor influențate de insuficiența hormonilor tiroidieni. Deși tabloul clinic al hipotiroidiei (H) este descris destul de detaliat, prezentînd o afectare polisistemică, cu circa 30 semne și simptome, stabilirea diagnosticului clinic poate fi dificilă, datorită faptului că majoritatea simptomelor hipotiroidiei nu sunt patognomonice pentru această maladie [16]. Multe din simptomele ce reflectă dereglările organelor, sistemelor și proceselor fiziologice la pacienții cu hipotiroidie primară, sunt cauzate nu atît de influența directă a insuficienței hormonilor tiroidieni (HT), cît de carența efectului indirect a acestora, de afinitatea diferită a organelor și sistemelor față de HT, ceea ce presupune o abordare diferită a simptomelor și tratamentului maladii.

Se cunosc cîteva mecanisme de acțiune ai HT. Acțiunea hormonilor tiroidieni se realizează la nivelul receptorilor nucleari, unde se favorizează transcripția genelor cu influență ulterioară asupra sintezei proteinelor și altor substanțe biologice active. Alte două mecanisme de acțiune se manifestă prin interacțiunea T_3 cu receptorii membranari, cu creșterea captării intracelulare a aminoacizilor și glucozei și stimularea Na^+/K^+-ATP -azei și prin interacțiunea hormonilor cu receptorii mitocondriali, prin care se reglează metabolismul oxidativ, oferind un efect calorigen în ficat, rinichi, mușchii scheletali, mușchiul cardiac, țesutul adipos [8,9].

Hormonii tiroidieni pătrund intracelular prin difuzie, unde sunt situați receptorii și formează complexul *hormon-receptor*. Cuplarea hormonului cu receptorul modifică conformația acestuia, făcîndu-l apt să interacționeze cu o porțiune din cromatina nucleară. În nucleu, complexul *hormon-receptor* este recunoscut și legat specific de o anumită porțiune a ADN-ului, numită *element de răspuns hormonal*. Interacțiunea *hormon-receptor-element de răspuns hormonal* are repercursiuni asupra promotorului care va modula inițierea transcripției unor gene specifice, stimulînd inițierea transcripției. Astfel, dacă transcripția a fost inițiată, gene specifice din ADN vor fi transcrise sub formă de mRNA care, fiind eliberat în citoplasmă, va genera prin translație către ribozomi proteine cu funcții specifice [1].

Luînd în considerare mecanismele influenței HT asupra receptorilor diferitor structuri celulare, consecințele modificării metabolice și fiziologice ale HT nu au o conotație nemijlocită cu simptomele H, ceea ce mărturisește despre caracterul secundar al tabloului

clinic. Înainte de a studia influența nemijlocită a HT asupra unor structuri-țintă, rezultatele cărora vor fi prezentate ulterior, a fost necesar de a preciza spectrul simptomelor clinice la pacienții cu HP.

Material și metode

S-au studiat 100 de pacienți cu HP fără comorbidități, ceea ce determină prezența unui tablou clinic mai redus, comparativ cu pacienții, care suferă de hipotiroidie cu diferite comorbidități.

Diagnosticul hipotiroidiei primare în condiții de staționar specializat nu prezintă dificultăți, deoarece există metode diagnostice obiective (TSH, T_4 liber etc.). Însă, în condiții de ambulator și la examinarea clinică a pacienților primari s-au utilizat instrumente și metode ce se utilizează pe larg în clinică pentru a evidenția la nivel clinic prezența dereglărilor în sistemul tiroidian (screening-ul clinic al hipotiroidiei). La examinarea clinică au fost utilizate chestionare și teste specializate elaborate în ultimii ani, care considerabil sporesc valoarea diagnostică la examinarea clinică, [5,11,15]. De rînd cu aprecierea cantitativă/calitativă a manifestărilor clinice, au fost aplicate: *check-list* a manifestărilor hipotiroidiei [5,11,15], profilul vegetativ-motor [10], screening-ul dereglărilor cognitive – MMSE [7], screening-ul dereglărilor psiho-emoționale – *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS) [12], ceea ce a dat posibilitatea de a evidenția frecvența și intensitatea de manifestare a simptomelor la pacienții cu hipotiroidie primară fără comorbidități.

Rezultate. Analiza datelor proprii și din literatură privind efectele fiziologice ale hormonilor tiroidieni, inclusiv influența acestora asupra sistemului nervos și activității neuro-psihiice, sistemelor cardio-vascular, digestiv, de reproducere, creșterii și dezvoltării etc. mărturisesc că aceste procese sunt indirecte, secundare și nu sunt cauzate de efectul primar al HT asupra receptorilor nucleari care rezultă cu sinteza numărului mare de protein-enzime, proteine structurale, proteine de transport și alte substanțe, determinate de influența directă a hormonilor asupra transcripției genelor în celulele țintă. Afectarea organelor în H are loc sub influența diminuării transcripției genelor, în rezultat la ce se micșorează sinteza proteinelor-enzime, proteinelor structurale, proteinelor de transport și altor substanțe, dar mecanismele lor de afectare au caracter specific, determinat de matricea structurală și modul fiziologic de funcționare ale acestora.

Reieșind din experiența acumulată și datele din literatură, constatăm că în H sunt prezente mai multe sindroame clinice: sindromul metabolic-hipotermic (creștere ponderală, diminuarea temperaturii corpului, dislipidemie etc.); sindromul dermatopatiei și dereglărilor ectodermale (edem periorbital, facial, macro-

glosie, carotenodermie, păr uscat, subțire și fragil, căderea părului etc.); sindromul dereglărilor organelor sensoriale (diminuarea auzului, dereglări olfactive, diminuarea vederii nocturne); sindromul afectării sistemului nervos central și periferic (dereglări psihemoționale, dereglări cognitive, polineuropatii, dureri musculare, diminuarea reflexelor tendinoase etc.); sindromul afectării sistemului cardiovascular (afectarea miocardului, bradicardie, semne patologice ale ECG, hipotensiune arterială, uneori hipertensiune arterială, tahicardie etc.); sindromul afectării organelor digestive (hepatomegalie, dischinezia căilor biliare, constipație, atrofia mucoasei stomacului, diminuarea apetitului etc.); sindromul anemic (anemie hipocromă, normocromă, anemie B-12 deficitară, dereglarea proceselor de coagulare a sîngelui etc.); sindromul hipogonadismului hiperprolactinemic (oligomenoree, amenoree, galactoree etc.); sindromul hipoxemic-obstructiv (stări de apnee nocturnă etc.). Toate aceste sindroame au fost luate în considerare și au servit ca bază în studiul clinic. În studiile noastre s-au utilizat chestionarele american *Colorado*, a lui Lermann și Murray, Billewicz, Zulewski. Vom menționa că chestionarul american *Colorado* include un spectru larg de semne patologice [5], însă experiența acumulată de noi a demonstrat că mărirea numărului de semne patologice nu sporește considerabil valoarea diagnostică/prezumptivă a chestionarelor. Acest chestionar se bazează pe analiza prezenței/absenței unor simptome și atribuie o anumită pondere (unități) diagnostică fiecărui semn patologic și stabilește praguri diagnostice, cu o sensibilitate (Sn), specificitate (Sp) și valoare prezumptivă pozitivă (PPV) mai mare (scorul > 50 – Sn – 95,1%, Sp – 10,8%, PPV – 54,2%; scor > 100 – Sn – 59,3% Sp – 41,9%, PPV – 60,2%; scor > 150 – Sn – 51,2%, Sp – 68,9%, PPV – 64,6%; scor > 200 – Sn – 14,6%, Sp – 95,9%, PPV – 80%). Practica utilizării acestui chestionar a demonstrat complexitatea și relativitatea pragurilor diagnostice, ce a și servit ca motiv de a renunța la el în studiile ulterioare.

Un alt chestionar, elaborat de Zulewski et al. [15], conține semne clinice, frecvența cărora constituie: diminuarea reflexelor tendinoase – 77%, pielea uscată – 76%, încetinirea mișcărilor – 98,7%, diminuarea auzului – 97,5%; semne cu valoare predictivă pozitivă înaltă: încetinirea psiho-motorie – 96,5%, pastozitatea periorbitală – 94,2%; semne clinice cu o valoare predictivă negativă înaltă: reflexele tendinoase – 80,3%, tegumente uscate – 72,7%. Aplicînd acest chestionar, diagnosticul veridic a fost efectuat în circa 62% de cazuri de hipotiroidie manifestată clinic, comparativ cu 42% la aplicarea scorului Billewicz.

Timp de mai mulți ani am utilizat chestionarul TSQ (*Thyroid symptom questionnaire*) [11], care con-

stă din 12 întrebări, 4 dintre care se referă la funcțiile cognitive. Chestionarul a fost testat la 597 pacienți cu hipotiroidie și la 551 – cu eutiroidie, iar în rezultat a fost stabilit că valoarea diagnostică/prezumptivă crește în cazul cînd scorul este mai mare de 3 unități [11]. Experiența noastră de aplicare a acestui chestionar mărturisește că valoarea diagnostică nu este mai mare de 40%.

În scopul determinării utilizării unui sau altui chestionar, perfectării lor, s-a analizat frecvența manifestării simptomelor conform diverselor chestionare. S-a constatat, că unele simptome cu valoare diagnostică/prezumptivă importantă se manifestă destul de rar (răgușeala vocii, constipații, dereglarea echilibrului, modificarea masei corporale, încetinirea psiho-motorie, inhibarea reflexelor, hipercheratoza), pe cînd o serie de semne patologice au o frecvență de manifestare înaltă (scăderea transpirației, parestezii, tegumente reci, edeme faciale, tegumente uscate). Zulewski et al. au stabilit că practica ambulatorie demonstrează că orientarea spre simptome clinice separate nu are valoare diagnostică importantă, semnele clinice separate sunt non-specifice și deseori se manifestă și la persoane eutiroide [15] și, că, întru eficientizarea diagnosticului, manifestările clinice trebuie să fie analizate în asocieră. Beckett G. A stabilit că, de vreme ce în practica endocrinologică sunt descrise manifestările clinice ale hipotiroidiei, care au o variabilitate mare și o instabilitate legată de afectarea sistemului tiroidian, dar și implicarea indirectă ale altor sisteme ale organismului, e necesar de a lua în vedere că aprecierea semnelor clinice în hipotiroidie are o importanță relativă în procesul diagnostic [2]. Despre aceasta mărturisește și studiul comparativ a lui Billewicz W.Z. [3], al diagnosticului clinic cu cel hormonal, care a evidențiat o identificare corectă în 21% cazuri. Din 388 pacienți cu hipotiroidie investigați, aproximativ 50% au fost clasificați ca eutiroidieni, iar 29% au fost clasificați ca fiind neclari [3]. Conform conceptului elaborat de noi, referitor la semnificația simptomelor clinice, importanța acestora este mai mare pentru aprecierea severității maladiei și monitorizarea în dinamică [13].

Așadar, în prezent, studierea tabloului clinic se efectuează prin utilizarea diferitor chestionare, care se bazează pe ponderea diagnostică diferită a simptomelor și totodată aceste simptome nu reflectă nemijlocit starea de afectare a glandei tiroide prin prisma acestor chestionare. Concomitent, a fost stabilit incontestabil că hipotiroidia prezintă o maladie cu afectare polisistemică și instabilitate a simptomelor clinice, date care au fost confirmate de diferiți autori [3,4,5,11,15]. Inconsecvența indicilor clinici la diferiți autori ne-a determinat de a stabili ponderea manifestării acestora

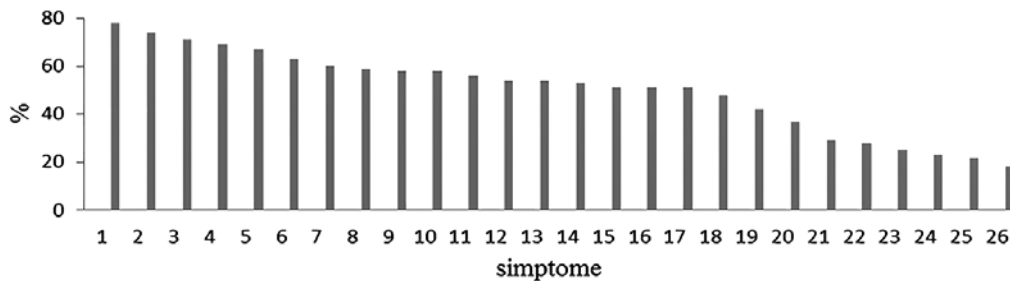


Fig. 1. *Patternul manifestărilor clinice la pacienții cu hipotiroidie primară autoimună fără comorbidități în conformitate cu simptomele mai informative (chec list) (n=100)*

Nota: este indicat procentul pacienților cu diferite dereglări: 1 - oboseală; 2 - tegumente uscate; 3 - tegumente reci; 4 - intoleranță pentru temperaturi scăzute; 5 - diminuarea transpirației; 6 - scăderea memoriei; 7 - încetinire psiho-motorie; 8 - dereglări vegetative cardiace, palpitații; 9 - edeme faciale; 10 - paliditatea tegumentelor; 11 - diminuarea dispoziției, apatie; 12 - edeme palpebrale; 13 - cefalee; 14 - păr uscat, rar, căderea părului; 15 - dureri musculare/dureri difuze în corp; 16 - somnolență diurnă, insomnie; 17 - vorbire încetinită; 18 - dereglări respiratorii, dispnee, sforăit; 19 - creștere ponderală; 20 - constipații, balonarea abdomenului; 21 - diminuarea auzului, instabilitatea echilibrului; 22 - hipercheratoză; 23 - nervozitate, anxietate; 24 - răgușeală; 25 - scăderea poftei de mâncare; 26 - dereglări menstruale.

la pacienții cu hipotiroidie primară pe fondal de tiroidita autoimună în condițiile geografice caracteristice Republicii Moldova.

Analiza simptomelor clinice la pacienții autohoni cu hipotiroidie primară în conformitate cu frecvența manifestării lor a dat posibilitatea ierarhizării celor mai frecvenți indicatori clinici care sunt prezentați în *fig. 1*.

Analiza comparativă a manifestărilor clinice, obținute în studiile proprii multianuale, cu cele descrise de Lermann și Murray [14] (*tab. 1*) mărturisește că în investigațiile noastre proprii, din 26 simptome 17 se manifestă cu o frecvență mai mare de 50%, în ale lui Lermann – din 22 simptome studiate valoare mai mare de 50% au prezentat 15, pe când în ale lui Murray – din 22-16.

Așadar, de facto, frecvența următorilor indici: păr uscat, rar, căderea părului; dereglări respiratorii, dispnea, sforăit prezentate de noi în *tab. 1*, corespunde cu ponderea prezentată de Lermann și Murray, și indicii – nervozitate, anxietate corespund relativ. Această necorespondere a frecvenței simptomelor poate fi explicată probabil prin faptul că din studiile noastre au fost excluși pacienții cu maladii asociate organice ale sistemului nervos și cardiovascular, hipotiroidia secundară. Frecvența înaltă în studiile lui Lermann și Murray a edemului palpebral; a somnolenței diurne, a insomniei; a hipercheratozei, comparativ cu studiile noastre, posibil se datorează evoluției mai îndelungate și insuficienței mai exprimate a HT.

Vom menționa că cinci simptome cu o frecvență mai mare de 50% sunt indicate din chestionarul nostru și chestionarul Zulewski: diminuarea transpirației (67%), tegumente uscate (74%), încetinirea psiho-motorie (60%), edeme periorbitale (54%), tegumente reci (71%), iar conform chestionarului TSO,

9 simptome au o frecvență mare de manifestare: scăderea memoriei (63%), dereglări vegeto-cardiace, palpitații (59%), oboseală (78%), intoleranță pentru temperaturi scăzute (69%), somnolență (51%), cefalee (54%), dureri musculare (51%), încetinirea psiho-motorie (60%), vorbire încetinită (51%). Așadar, în investigațiile noastre, cele mai frecvente simptome și cele mai informative din punct de vedere diagnostic sunt în număr de 17.

În baza acestor clasificări a simptomelor conform ponderei lor și analizei rezultatelor comparative cu datele lui Lermann și Murray, a fost elaborat mini Questionnaire for Hypothyroidism Screening - mini QHS, care include 17 simptome, care se întâlnesc la mai multe de 50% din pacienții: oboseală/slăbiciune musculară – 78%; tegumente uscate – 74%; tegumente reci – 71%; intoleranță la temperaturi scăzute – 69%; diminuarea transpirației – 67%; scăderea memoriei – 63%; încetinire psiho-motorie – 60%; dereglări vegeto-cardiace, palpitații – 59%; edem facial – 58%; paliditatea tegumentelor – 58%; diminuarea dispoziției, apatie – 56%; edeme palpebrale – 54%; cefalee – 54%, păr uscat, rar, căderea părului – 53%; somnolență – 51%; dureri musculare – 51%; vorbire încetinită – 51%.

Limitarea chestionarului elaborat de noi la 17 indici clinici se bazează pe faptul că indicii clinici cu valoarea clinică mai mare de 50%, cu atât mai mult, cei cu calitate mai mică de 50%, mărturisesc insuficient despre gradul de dereglare a funcției glandei tiroide. Concomitent, vom menționa că indicii clinici cu valoarea diagnostică mai mică de 50% nu reflectă semnificativ starea generală a organismului. Este firesc că semnificația acestui chestionar ar spori dacă, concomitent cu investigațiile clinice, s-ar efectua și unele studii paraclinice, direcționate spre determina-

Tabelul 1

Analiza comparativă a frecvenței manifestării a dereglărilor clinice în hipotiroidie primară conform investigațiilor proprii și datelor din literatură

Nr.	Check list (hipotiroidie) [Canaris]	Frecvența de manifestare		
		Investigațiile proprii (n=100)	Lermann (n=77)	Murray (n=100)
1	Oboseală/slăbiciune musculară	78	99	98
2	Tegumente uscate	74	97	79
3	Tegumente reci	71	82	60
4	Intoleranță pentru temperaturi scăzute	69	89	95
5	Diminuarea transpirației	67	83	80
6	Scăderea memoriei	63	57	41
7	Încetinirea psiho-motorie	60	-	-
8	Dereglări vegetative cardiace, palpitații	59	24	-
9	Edeme faciale	58	76	75
10	Paliditatea tegumentelor	58	59	76
11	Diminuarea dispoziției, apatie	56	-	73
12	Edeme palpebrale	54	90	86
13	Cefalee	54	-	-
14	Păr uscat, rar, căderea părului	53	55	57
15	Dureri musculare/dureri difuze în corp	51	-	81
16	Somnolență diurnă, insomnie	51	91	85
17	Vorbire încetinită	51	91	56
18	Dereglări respiratorii, dispnee, sforăit	48	45	40
19	Creștere ponderală	42	55	72
20	Constipații, balonarea abdomenului	37	57	50
21	Dereglarea auzului/echilibrului	29	25	16
22	Hipercheratoză	28	97	70
23	Nervozitate, anxietate	25	31	23
24	Răgușeală	23	32	33
25	Scăderea poftei de mâncare	22	30	40
26	Dereglări menstruale	18	9	-

rea gradului de afectare a structurilor-țintă, proceselor metabolice și fiziologice primare de influență nemijlocită a hormonilor tiroidieni.

Analiza simptomelor HP prezentate în *tab. 1*, conform reflectării dereglărilor din partea organelor și sistemelor, mărturisește că cele mai frecvente afecțiuni suferă:

- sistemul muscular (oboseală, slăbiciune musculară, încetinire psiho-motorie, dureri musculare, dureri difuze în corp);

- tegumentele (tegumente uscate, reci, paliditate);

- sistemul neuro-psihic (scăderea memoriei, încetinirea psiho-motorie, diminuarea dispoziției, apatie, cefalee, somnolență diurnă, vorbire încetinită, nervozitate, anxietate);

- sistemul cardiovascular (palpitații, cardialgii);
- dereglări metabolice tisulare (edeme palpebrale, faciale, intoleranță pentru temperaturi scăzute);
- sistemul respirator (dispnee, sforăit).

Chestionarul elaborat de noi are prioritate față de cele existente și utilizate în practica clinică prin

utilizarea în primul rând a indicilor cu valoarea diagnostică a stării organismului mai mare de 50%, cât și datorită faptului că indicii incluși în chestionar reflectă afectarea, într-o măsură mai mare sau mai mică, a sistemelor vitale ale organismului: cardiovascular, muscular, respirator, neuropsihic. Chestionarul se utilizează în practica clinică a clinicii de endocrinologie și în studiile științifice.

Concluzii

1. Simptomele clinice ale hipotiroidiei primare nu reflectă efectele directe ale hormonilor tiroidieni asupra structurilor-țintă, ci prezintă dereglări cauzate de afectarea secundară a organelor și sistemelor (cardiovascular, nervos, digestiv etc.), ceea ce se include indirect în procesul de evoluție a nozologiei, ceea ce permite stabilirea gradului de afectare a lor.

2. Patternul clinic al hipotiroidiei primare se exteriorizează printr-un complex de simptome nespecifice, ceea ce reflectă atât gradul de afectare a sistemului tiroidian, cât și gravitatea maladiei.

3. În baza frecvenței indicilor clinici la pacienții cu hipotiroidie primară, în scopul efectuării screenin-

gului severității hipotiroidiei a fost elaborat chestionarul Mini QHS, care include 17 cei mai informativi indici ai hipotiroidiei și care se manifestă la mai mult de 50% din bolnavi.

Bibliografie

1. Atanasiu V., *Biochimie medicală*, Ed. Universitară "Carol Davila", 2006.
2. Beckett G., Toft A., *First line thyroid function tests – TSH alone is not enough*. Clin.End., 2003; 58(1), p. 20-21.
3. Billewicz W.Z., Chapman R.S., Crooks J. et al., *Statistical methods applied to the diagnosis of hypothyroidism*. QJMed, 1969;38(150), p. 255-66.
4. Boelaert K., Franklyn J.A., *Thyroid hormone in health and disease*. J.End., 2005; 187(1), p. 1-15.
5. Canaris G.J., Manowitz N.R., Mayor G., Ridgway E.C., *The Colorado Thyroid Disease Prevalence Study*. Arch Intern Med, 2000;160(4), p. 526-34.
6. Doucet J., Trivalle C., Chassagne P. et al., *Does age play a role in clinical presentation of hypothyroidism?* J Am Geriatr Soc, 1994;42(9), p. 984-6.
7. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R., *"Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician*. J Psychiatr Res, 1975;12, p. 189-98.
8. Guyton A.C., Hall J.E. *Textbook of medical physiology - 11th ed.* Philadelphia: Elsevier Saunders, 2006, 1116 p.
9. Lîsîi L., *Biochimie medicală*, Chișinău, 2007.
10. Moldovanu I., Odobescu S., Rotaru L., Albu S., Pavlic G., *Profilul vegetativ-motor-II al pacientului*, Indicație metodică. Chișinău, 2010, 35p.
11. Saravanan P., Chau W.F., Vedhra K., Greenwood R., Dayan C.M., *Psychological well-being in patients on 'adequate' doses of L-thyroxine: Results of a large, controlled community-based questionnaire study*. Clin Endocrinol, 2002;57, p. 577-85.
12. Snaith R.P., *The Hospital Anxiety And Depression Scale. Health Qual Life Outcomes*, 2003; 1, p. 29.
13. Vudu L., *Hipotiroidia primară (aspecte clinico-patogenetice, diagnostice și terapeutice)*, 2017.
14. Wiersinga W. M., *Adult Hypothyroidism – Endotext*.
15. Zulewski H., Muller B., Exer P., *Estimation of tissue hypothyroidism by a new clinical score: evaluation of patients with various grades of hypothyroidism and controls*. Endocrinol. Metab, 1997; 82(3), p. 771-6.
16. Петунина Н.А., Гипотиреоз, Consilium medicum, 2008; 9(10), c. 49-53.

Recomandări pentru autori!

1. Revista „Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale” este o ediție științifică periodică, în care sunt publicate articole științifice de valoare fundamentală și aplicativă în domeniul medicinei ale autorilor din țară și de peste hotare, informații despre cele mai recente noutăți în știința și practica medicală, invenții și brevete obținute, teze susținute pentru titlul de doctor și de doctor habilitat, studii de cazuri clinice, recenzii de cărți și reviste, referate din literatura de specialitate, corespondențe (opinii, sugestii, scrisori).
2. Materialele ce se trimit pentru publicare la redacția revistei „Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale” vor include: varianta dactilografiată la două intervale cu mărimea caracterelor de 14 puncte, pe o singură față a foii, într-un singur exemplar (cu viza conducătorului instituției în care a fost elaborată lucrarea respectivă, confirmată prin ștampila rotundă) și două recenzii la articol, versiunea electronică pe CD în format Microsoft Word 6.0-10.0.
3. Manuscrisele, însoțite de o cerere de publicare din partea autorilor, vor fi prezentate la redacția revistei pe adresa: MD-2001, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare 1, et. 3, birou 330, tel.: 27-07-57.
4. Nu vor fi permise pentru publicare articole ce au apărut în alte publicații medicale.
5. Una și aceeași persoană poate să publice în paginile revistei (poate fi autor sau coautor) nu mai mult de trei articole.
6. Articolele vor cuprinde în ordinea respectivă următoarele elemente:
 - a) titlul concis, reflectând conținutul lucrării;
 - b) numele și prenumele complet ale autorului, titlurile profesionale și științifice, denumirea instituției unde activează autorul;
 - c) introducere, materiale și metode, rezultate, discuții și concluzii, bibliografie;
 - d) rezumatele în limbile română, engleză și rusă cu titlul tradus (obligatoriu);
 - e) referințele bibliografice, care vor include obligatoriu: autorii (numele și inițiala prenumelui), titlul articolului citat (în limba originală), revista (cu prescurtarea internațională), anul apariției, volumul, numărul paginilor. Ex.: 1. Devaney E.J., *Esophagectomy for achalasia: patient selection and clinical experience*. Ann. Thorac. Surg., 2001; 72(3):854-8.
7. Dimensiunile textelor (inclusiv bibliografia) nu vor depăși 11 pagini pentru un referat general, 10 pagini pentru o cercetare originală, 5 pagini pentru o prezentare de caz, 1 pagină pentru o recenzie, 1 pagină pentru un rezumat al unei lucrări publicate peste hotarele republicii. Dimensiunea unei figuri sau a unui tabel va fi de cel mult 1/2 pagină tip A4, iar numărul tabelor și al figurilor din text va fi de cel mult jumătate minus unu din numărul paginilor dactilografiate.
8. Fotografiele, desenele vor fi de calitate, fiind prezentate în original (sau scanate la o rezoluție de 300 dpi în format TIFF).
9. Articolele ce nu corespund cerințelor menționate vor fi returnate autorilor pentru modificările necesare.
10. Redacția nu poartă răspundere pentru veridicitatea materialelor publicate.

COLEGIUL DE REDACȚIE

Рекомендации для авторов!

1. Журнал „Вестник Академии Наук Молдовы . Медицина .”, является научным изданием, в котором публикуются фундаментальные и прикладные медицинские научные статьи молдавских и зарубежных авторов, информация о последних новостях в области науки и медицинской практики, изобретениях и патентах, диссертациях в области медицины, клинических случаях, рецензии книг и журналов, реферативные ссылки по специальности, корреспонденции (мнения, предложения, письма).
2. Материалы для публикации направляются в редакцию „Вестника Академии Наук Молдовы Медицина .”, в печатном виде (шрифт Times New Roman, 14 пунктов 2,0 интервала, на одной стороне листа), в двух экземплярах, на одном с подписью руководителя научного учреждения в котором выполнена работа, завизированное круглой печатью с двумя рецензиями на статью, а также электронная версия на CD диске в Microsoft Word 6.0-10.0.
3. Рукописи, сопровождаемые просьбой о публикации от лица авторов, будут представлены в редакцию по адресу MD-2001, Кишинев, бул. Штефан чел Маре 1, офис 330, тел: 27 07 57.
4. Не будут приняты к изданию статьи, которые появились и в других медицинских журналах.
5. Один и тот же исследователь может быть автором либо соавтором не более чем в 3-х опубликованных работах.
6. Статьи должны содержать, в себя следующие элементы:
 - a) краткое название статьи, отражающее содержание работы;
 - b) полное имя и фамилия автора (ов), профессиональные и ученые звания, название учреждения, где работает автор;
 - в) введение, материалы и методы, результаты, обсуждение и выводы, список литературы;
 - г) статьи должны содержать резюме на румынском, русском и английском языках вместе с переведенным названием (обязательно);
 - д) реферативные ссылки должны включать обязательно: имя автора, название статьи (на языке оригинала), название журнала. Пример.: 11. Devaney E. J., *Esophagectomy for achalasia: patient selection and clinical experience*, Ann Thorac Surg, 2001; 72(3), p. 854-8.
7. Размер текста (включительно список литературы) не должен превышать 11 страниц для общей статьи, 10 страниц для оригинальных исследований, 5 страниц для презентации клинических случаев, одна страница для рецензий, одна страница для резюме работ опубликованные за пределами страны. Размер рисунка или таблицы не должен превышать 1/2 страницы формата A4, а количество таблиц и рисунков в тексте будет не более половины числа машинописных страниц.
8. Фотографии и рисунки должны быть качественными и представлены в оригинале (или отсканированные с разрешением 300 точек на дюйм в формате TIFF).
9. Статьи, не соответствующие требованиям, указанным выше, будут возвращены авторам для доработки.
10. Редакция не несет ответственности за достоверность опубликованных материалов.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Recommendations for authors!

1. The scientific journal “Bulletin of Academy of Sciences of Moldova. Medical sciences” is a periodical scientific edition publishes articles with fundamental and applicative values in medical domain of the country and foreign authors, information concern recent news of medical practice and science, obtained invention with patent, DPhil and dr. theses, clinical cases, journal and book reviews, scientific reviews, original research results (opinion, suggestion, letters).
2. The materials are sent to the redaction for publishing into “Bulletin of Academy of Sciences of Moldova. Medical sciences” will include: printed paper 2,0 line-to-line spacing Font Times New Roman, 14 in one exemplar (undersign by the top-manager of the institution, were was elaborated the respective work, confirmed by round stamp) and 2 reviews by article, electronic version on CD in format Microsoft Word 6.0-10.0
3. The manuscript, accompanied by publication application from the authors, will be presented at the redaction of the journal on the address MD-2001, Chisinau, bd. Stefan cel Mare 1, 3rd fl. office 330, tel. +373 27-07-57.
4. It is not permitted the articles published in another journal.
5. One person could be not author (or co-author) more than in three articles.
6. Requirements submissions for posting on the magazine:
 - a) The title of the article, concise and reflecting the work contence.
 - b) The complete names and initials of authors, professional and scientific titles, name of institution, were the authors activates.
 - c) Introduction, materials, methods, results, discussion, conclusion, bibliography.
 - d) Summary in Romanian, English and Russian including the obligatory translated title.
 - e) Bibliography will include obligatory: Authors (family names, initials of the first name), title of the cited article (in original language), the journal (with international abbreviation), age edition, volume page numbers. Ex: Devaney E.J., *Esophagectomy for achalasia: patient selection and clinical experience*. Ann. Thorac. Surg., 2001; 72(3): 854-8.
7. Text dimensions (inclusive bibliography) must be till 11 pages for general review, 10 pages for original research articles, 5 pages – case presentation, one page - for review, 1 page for abstract of the work published aboard. The dimensions of one figure or one table must be no more than 1/2 A4 page, and the numbers of the tables and figures from the text must be 1/2 -1 from total numbers of printed pages.
8. The photos and pictures must be qualitative, presented in original (or scanned by 300dpi resolution in TIFF format).
9. The articles which does not correspond to mentioned request will be sent back to the authors to be performed the necessary modification.
10. The redaction does not have the responsibility for data validity of published materials.

COLLEGIUM FOR REDACTION.

**Lista fondatorilor
publicației periodice „Buletinul Academiei de Științe a Moldovei.
Științe Medicale”**

1. Academia de Științe a Moldovei.

Adresa juridică: MD 2001, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare, 1.

Reprezentant – **Gheorghe Țîbîrnă**, academician,
redactor-șef al Secției de Științe Medicale

2. Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.

Adresa juridică: MD 2004, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare, 165.

Reprezentant – **Ion Ababii**, academician, rector

3. Universitatea Liberă Internațională din Moldova.

Adresa juridică: MD 2012, Chișinău, str. Vlaicu Pârcălab, 52.

Reprezentant – **Andrei Galben**, academician, rector

4. IMSP Institutul Spitalul Clinic Republican.

Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. Nicolae Testemițanu, 29.

Reprezentant – **Anatol Ciubotaru**, doctor habilitat, profesor

5. Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie.

Adresa juridică: MD 2028, Chișinău, str. Academiei, 1.

Reprezentant – **Valentina Ciocină**, director

6. IMSP Institutul de Cardiologie.

Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. Nicolae Testemițanu, 20.

Reprezentant – **Mihai Popovici**, academician, director

7. IMSP Institutul Oncologic.

Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. Nicolae Testemițanu, 30.

Reprezentant – **Victor Cernat**, profesor cercetător, director

8. Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul Sănătății Mamei și Copilului.

Adresa juridică: MD 2060, str. Burebista, 93.

Reprezentant – **Ștefan Gațcan**, doctor în medicină, director

9. IMSP Institutul de Ftizio pneumologie.

Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. C. Vîrnăv, 13.

Reprezentant – **Constantin Iavorschi**, doctor habilitat, profesor

10. IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie.

Adresa juridică: MD 2028, Chișinău, str. Korolenko, 2.

Reprezentant – **Grigore Zapuhliș**, doctor habilitat, profesor

11. Centrul Național de Sănătate Publică.

Adresa juridică: MD 2028, Chișinău, str. Gh. Asachi, 67-A.

Reprezentant – **Ion Bahnarel**, profesor universitar, director

12. Centrul Național de Sănătate a Reproducerii și Genetică Medicală.

Adresa juridică: MD 2072, Chișinău, str. Burebista, 82.

Reprezentant – **Veaceslav Moșin**, profesor universitar, director

13. IMSP Institutul de Medicină Urgentă.

Adresa juridică: MD 2004, Chișinău, str. T. Ciorbă, 1.

Reprezentant – **Mihai Ciocan**, profesor universitar, director

DRAGI CITITORI,

„Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale” oferă spațiu publicitar întreprinderilor de fabricare a preparatelor medicamentoase autorizate, pentru a atrage interesul public asupra producției lor, organizațiilor care se ocupă cu importul și exportul medicamentelor, instituțiilor de cercetări științifice în domeniile medicinei, în scopul popularizării activității lor și a realizărilor obținute, instituțiilor curativ-profilactice, pentru a face reclamă mijloacelor terapeutice, metodelor de tratament tradiționale și moderne, experienței avansate, și altor organizații.

Bun de tipar 24.09.2017
Format 60x84/8
Coli de tipar 43,0
Tiraj 120 ex.
Comanda nr. 36

Tipografia Academiei de Științe a Moldovei
mun. Chișinău, str. Petru Movilă, 8