

*Revistă medicală  
științifico-practică*

# Medica

**Revista oficială  
a Asociației chirurgilor "Nicolae Anestiadi"  
din Republica Moldova**

**Fondator:**

P.P. „Arta Medica”, înregistrată la  
Ministerul Justiției al Republicii Moldova  
la 02.12.2002, nr. 123

**Adresa redacției:**

MD-2025, Chișinău, str. N. Testemițanu 29,  
Spitalul Clinic Republican, et. 12

**Versiunea electronică:**

<http://www.artamedica.md>  
e-mail: [info@artamedica.md](mailto:info@artamedica.md)

**Redactare:**

BERLIZZO GROUP

**Relații la telefon:**

Redactor șef: 72-92-47  
Secretar de redacție: 0-6978-7700  
Redactor coordonator: 0-7940-1361  
Director publicație: 72-91-18; 0-7943-4240  
Tirajul ediției 500 ex.  
Revista apare o dată în 3 luni

---

**Tipar executat la** „Tipografia Sirius” S.R.L.  
MD-2012, Chișinău, str. A. Lăpușeanu, 2  
tel./fax (37322) 23-23-52

---

Prima pagină a copertei:  
*Michelangelo Buonarroti*  
**Crearea lui Adam** (Fragment)

## Redactor șef:

**Vladimir HOTINEANU**

## Director publicație:

**Oleg CONȚU**

## Redactor coordonator:

**Alexandru FERDOHLEB**

## Secretar de redacție:

**Eduard BERNAZ**

## Redactor versiune on-line:

**Igor ȘTEFANEȚ**

**Membrii colegiului redacțional:**

<b>Ion ABABII</b>	(Chișinău, Moldova)
<b>Zinaida ANESTIADI</b>	(Chișinău, Moldova)
<b>Nicolae ANGELESCU</b>	(București, România)
<b>Eugen BENDELIC</b>	(Chișinău, Moldova)
<b>Cristian DRAGOMIR</b>	(Iași, România)
<b>Vlada DUMBRAVA</b>	(Chișinău, Moldova)
<b>Constantin EȚCO</b>	(Chișinău, Moldova)
<b>Gheorghe GHIDIRIM</b>	(Chișinău, Moldova)
<b>Nicolae GLADUN</b>	(Chișinău, Moldova)
<b>Eva GUDUMAC</b>	(Chișinău, Moldova)
<b>Eugen GUȚU</b>	(Chișinău, Moldova)
<b>Vladimir KOPCIAK</b>	(Kiev, Ucraina)
<b>Mihail NECITAILO</b>	(Kiev, Ucraina)
<b>Igor POLIANSKY</b>	(Cernăuți, Ucraina)
<b>Irinel POPESCU</b>	(București, România)
<b>Gheorghe ROJNOVEANU</b>	(Chișinău, Moldova)
<b>Adrian TĂNASE</b>	(Chișinău, Moldova)
<b>Eugen TÂRCOVEANU</b>	(Iași, România)
<b>Grigore TINICĂ</b>	(Iași, România)
<b>Vladimir VIȘNEVSKY</b>	(Moscova, Rusia)
<b>Boris ZAPOROJCENCO</b>	(Odesa, Ucraina)

# SUMAR

## ARTICOLE ORIGINALE

Algoritm diagnostic-terapeutic de abordare a peritonitelor postoperatorii <i>Diagnostical and therapeutical algorithm in the management of postoperative peritonitis</i> VLADIMIR HOTINEANU, ILIADI ALEXANDRU .....	3
Билиарный сепсис: патогенетическая связь с механической желтухой и острым холангитом; принципы дифференциальной диагностики <i>Biliary sepsis: pathogenic connection with mechanical icterus and acute cholangitis; principles of differential diagnostics</i> Б.М. ДАЦЕНКО, В.Б. БОРИСЕНКО .....	8
Анализ эффективности использования фильтрационного плазмафереза в комплексной терапии острого деструктивного панкреатита <i>Analysis of the efficiency of filtration plasmapheresis in the treatment of acute destructive pancreatitis</i> ЗАПОРОЖЧЕНКО Б.С., КОРЫТНАЯ А.Ю., БОРОДАЕВ И.Е., ШАРАПОВ И.В., МУРАВЬЕВ П.Т. ....	13
Evaluarea diagnosticului și tratamentului pacienților cu insulinom pancreatic <i>Diagnostic evolution and treatment patients with insulinoma pancreatic</i> VLADIMIR HOTINEANU, ADRIAN HOTINEANU, ANATOL CAZAC, SERGHEI RUSU, ELENA MORARU, VITALIE GRECU .....	16
Вирус гриппа а/н1п1 - калифорния у беременных: современные методы диагностики ШПАК И.В. ....	20
Tratamentul complicațiilor infecțioase după sternotomie în chirurgia cardiacă MOSCALU V., MARGINEANU A., PRISACARU I., MANOLACHE GH., BARNACIUC S., MOROZAN V., MOSCALU V.V., BATRINAC A. ....	23

## REFERATE GENERALE

Psoita purulentă bilaterală <i>Bilateral purulent psoitis</i> HOTINEANU V., ILIADI A., COJUHARI N., BALAN I. ....	28
Sindromul de disfuncție multiplă de organe în sepsis chirurgical. <i>Multiple organ dysfunction syndrome in surgical sepsis</i> VLADIMIR HOTINEANU, ZINAIDA CARAGAȚ, ALEXANDR ILIADI, VALERIU BOGDAN, ANATOL CAZAC .....	30
Diagnosticul și tratamentul contemporan al angiolitei acute și sepsisului biliar <i>Contemporary diagnosis and treatment of acute angiocolitis and biliary sepsis</i> VLADIMIR HOTINEANU, ALEXANDRU FERDOHLEB, ALIC COTONEȚI .....	35
Evaluarea calității vieții – noua formulă conceptuală cu valență medico - socială și suport științific <i>Evaluation of life quality - a new conceptual formula with medico-social significance and scientific support</i> DARII EUGENIU .....	41
Opțiuni terapeutice în managementul ascit-peritonitei. aspecte medico-chirurgicale <i>Therapeutical options in the ascit-peritonitis management. surgical medical aspects</i> CAZACOV V., HOTINEANU V., HOTINEANU A., DUMBRAVĂ V.T., DARII E., ȚĂMBALĂ C. ....	47
ABC-UL aneurismelor cerebrale <i>The abc of cerebral aneurysm</i> CARAUȘ ALEXANDRU, ROIBU CĂLIN, NADEJDA SAPOJNIC .....	52

## STUDII CLINICE

Aspecte clinico-biologice și imunologice la pacienții cu ciroză hepatică de etiologie virală aflați sub tratament cu imupurin și imuheptin <i>Clinical, biochemical and immunological aspects in the patients with hepatic cirrhosis under the treatment with imupurin and imuheptin</i> EUGEN TCACIUC, VECEASLAV CIUHRII .....	55
Изучение диуретической способности различных дозировок препарата уролесан при уролитиазе <i>The investigation of the Urolesan diuretic action of the different dosages IS In urolithiasis</i> КАРИЕВ С.С. ....	58
Preparatele entomologice imuheptin și imupurin în tratamentul hepatitelor virale cronice b, c și d <i>Entomological drugs imuheptin and imupurin capsules 150 mg in the treatment of chronic viral hepatitis b, c and d</i> VICTOR PANTEA, VECEASLAV CIUHRII .....	62
Уролесан в лечении больных кальциевым преуролитиазом и неосложненным кальциевым уролитиазом <i>Urolesan in the treatment of the patients with preurolithiasis and uncomplicated calcium urolithiasis</i> КАРИЕВ С.С. ....	64
Incidența și importanța dischineziei duodenale în colelitiiza biliară la bărbați. <i>Incidence and importance of the duodenal dyskinesia in biliary cholelithiasis of men.</i> SERGIU BUJOR .....	68

## CAZURI CLINICE

Duodenostaza pe fondal de malrotație duodenală la bolnavul litiazic: caz clinic. <i>The duodenostasis driven by duodenal malrotation in lithiasic patient: a case report.</i> SERGIU BUJOR .....	72
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

## ARTICOLE ORIGINALE

**ALGORITM DIAGNOSTICO-TERAPEUTIC DE ABORDARE A PERITONITELOR POSTOPERATORII**

## DIAGNOSTICAL AND THERAPEUTICAL ALGORITHM IN THE MANAGEMENT OF POSTOPERATIVE PERITONITIS

Vladimir HOTINEANU<sup>1</sup>, Alexandru ILIADI<sup>2</sup>*Catedra 2 Chirurgie, USMF "Nicolae Testemițanu"*<sup>1</sup> - dr.hab. în med, Profesor universitar., Membru corespondent al AȘ din RM, USMF "Nicolae Testemițanu", catedra Chirurgie Nr.2;<sup>2</sup> - dr. st.med., conferențiar universitar, USMF "Nicolae Testemițanu", catedra Chirurgie Nr.2;**Abstract:**

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 algorithimical approach of the patient.

The study comprise a 306 cases series of postoperative peritonitis after scheduled (45.8%) or urgent (35.4%) 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 22.4%, 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.

**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 306 pacienți cu peritonite postoperatorii după intervenții programate (45.8%) sau urgente (35.4%), 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 de parametri clinico-paraclinici ce ne-a permis să diminuăm mortalitatea până la 22,4% 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.

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].

Peritonita postoperatorie s-a produs la 182 (59,5%) pacienți și generalizată - la 124 (39,5%) 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 supravezicolic - 137(44,77%) de cazuri;
- cu focarul localizat în etajul mediu abdominal - 132(43,14%) de cazuri;
- cu localizare pelvină a focarului peritonitic - 37(12,09%) de cazuri.

Timpul între debutul afecțiunii primare și intervenția chirurgicală inițială deține un rol important în instalarea peritonitelor postoperatorii. Astfel, doar 36 (11,98%) din totalul de peritonite supravegheate aveau o vechime sub 24 ore. În marea majoritate s-au înregistrat intervale mari de timp - de

la 2 până la 10 zile (107-55,73%), iar la 98 (32,29%) procesul evoluează de peste 10 zile.

Din totalul de 306 bolnavi transferați în clinica 2 Chirurgie, 270 (88,14%) au suportat în secțiile chirurgicale de proveniență de la 1 până la 4 reparații ineficiente. Menționăm că, insuficiența funcțională a unui organ s-a diagnosticat la 270 bolnavi, prevalent fiind insuficiența respiratorie, prezentă la 133 (43,69%), insuficiența enterală la 269 (88,02%) Insuficiența funcțională a două organe a fost prezentă la 75 (24,48%) pacienți, iar a 3 organe la 40 (13, 22%) pacienți din lotul studiat. Afecțiuni asociate, cardio-vasculare, respiratorii, hepatice și renale au prezentat 174 (56,77%) din bolnavii cercetați. 93,8% din bolnavi s-au prezentat inițial în stare gravă sau foarte gravă definite de disfuncții metabolice trenante în contextul PP 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

B. 1998, Ерюхин Н. 1989.]. Agresiunea acestor substanțe produce grave tulburări microcirculatorii, hipoxie tisulară, acidoză metabolică, care în ultimă instanță, cauzează insuficiența organelor și a sistemelor de detoxicare și imunoprotecție. Se formează așa numitele "cercuri vicioase" ale endotoxicozei, care generează sindromul intoxicației endogene, implicat causal în 90-95% din evoluțiile letale ale acestor pacienți [Mollit D. 1991, Белокуров Ю. 1991, Чаленко В. 1990].

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 277 (90,6%) pacienți, dispnee la 270(88,5%) pacienți, febră la 263 (85,9%) pacienți, dureri abdominale difuze la 255 (83,3%) pacienți, paloare tegumentală la 245 (80,2%) pacienți, encefalopatie toxică la 212 (69,27%) pacienți, oligurie la 137 (44,79%) pacienți și labilitatea tensiunii arteriale la 112 (36,5%) 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.

**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	40.4+-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
			15.81+-2.42
Uree 5.6-8.3mmol/l	6.36+-1.14	12.5+-0.56	17.4+-1.8
Creatinina 47.2-88.4mcmmol/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*1	9.14+-0.64	21.98+-1.96	20.54+-2.14
Activitatea catepsinei D 367.15+-11.20lnmol/s/gHb	477.26+-4.21	1864.34+-18.25	1684.21+-24.8
Testul de supraviețuire a Paramecilor 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

Modificările sistemice din SI se pot rezuma astfel:  
- afectarea sistemului cardio-vascular este evidentă clinic prin apariția de modificări distrofice miocardice, hipertrofia ven-

triculului stâng și aritmii cardiace și paraclinic prin creșterea cu gravitate a valorilor alurii ventriculare și debitului cardiac (3210.9+-322.3ml/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+-4.3mmH2O -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 gravitatea 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 multiorganică;

-disfuncția hepatică este prezentă la 16.6% din cazurile cu SI gradul I, 59.25% din cazurile cu SI gradul II și 81.8% din cazurile cu SI gradul III, fiind reprezentată de creșterea de 3-4 ori a bilirubinei totale la mai mult de 76% din cazuri și hiposau disproteinemie prin exacerbarea răspunsului inflamator sistemic și a proteolizei plasmatică (prin creșterea semnificativă plasmatică a arilsulfatazelor A și B și catepsinelor D de 3-4 ori în SE 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 oxigenilcarbonilici) - 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 0.015-0.09mmol/l în SI gradul I, 0.152-0.316 mmol/l în SI gradul II și 0.384-0.664 mmol/l în SI 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 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 fondul 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 gradul I, scădere mai accentuată în SI gradul II și scădere moderată în SI 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 după Hotineanu V. ( minimalizarea gradului de tulburare a soluției , micșorarea nivelului de formare a spumei în eprubetă în amestecul a 2 ml soluție de lavaj cu 0,5 ml 3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> . )
4. eradicarea sau delimitarea sursei de peritonită postoperatorie

## 5. drenajul circular al cavității abdominale

În etajul supravezical, în dependență de angajarea focarului de peritonită, bolnavii au fost divizați în următoarele loturi:

- cu focarul de peritonită localizat pe segmentul esofago-gastroduodenal – 134 (43,79%) de cazuri;
- cu focarul localizat pe căile biliare extrahepatice – 54 (17,51%) de cazuri;
- cu focarul de peritonită de origine pancreatică – 67 (21,90%) de cazuri;
- cu focarul de peritonită după intervenții pe ficat și splină – 51 (16,80%) de cazuri.

Peritonita postoperatorie cu focarul localizat pe segmentul esofago-gastroduodenal cel mai frecvent a fost cauzată de dehiscenta anastomozelor și a suturilor (n=47; 78,33%), urmată de ulcerul acut perforat al bontului gastric (n=3; 5,00%), iatrogenia duodenului (n=3; 5,00%), fistulele gastrice (n=1; 1,67%) și duodenale (n=6; 10,00%) în pancreatita acută necrotică supurată. În structura dehiscentelor de sutură au predominat dehiscentele de bont duodenal (n=23; 48,94%), urmate de dehiscentele anastomotice (n=9; 19,15%), ale suturilor aplicate pe leziunile traumatice ale duodenului și stomacului (n=8; 17,02%), dezunirea suturilor ulcerului perforat (n=4; 8,51%) și ale piloroplastiei (n=3; 6,38%). 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-duodenoanastomozelor, 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 gastrojejunoanastomozelor, 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 bilioregurgitație 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 bilioregurgitație 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 cavitățile peritoneale.

Peritonita postoperatorie, cu focarul localizat în etajul mediu abdominal (n=132; 43,14%) 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=46; 43,85%), a dehiscentei suturilor anastomotice (n=41; 31,06%), a dehiscentei suturilor, aplicate pe intestinul subțire și colon (n=25; 18,94%), a dehiscentei bontului apendicular (n=6; 4,55%), a dehiscentei bontului intestinal (n=2; 1,52%)

și a perforației ulcerelor colonice în colita ulceroasă nespecifică (n=8; 6,06%). 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=53; 40,15%). 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=37; 12,09%), a fost cauzată de dehiscenta suturilor bontului vaginal sau uterin (n=13; 35,14%), de dehiscenta bontului rectal (n=9; 24,32%), de dehiscenta anastomozelor colorectale (n=8; 21,62%) și de necroza ansei coborâte transanal (n=2; 5,41%). 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 relaparatomia 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 vitale 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 de ore.
- Rezolvarea precoce a plăgii chirurgicale imediat ce este permisă de condițiile locale prin suturi secundare sau plastii cutanate.

Terapia intensivă a PP a prevăzut:

- Terapie parenterală îndelungată pentru reechilibrarea homeostatică și suportul organelor și sistemelor vitale.
- Terapie 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 antibiogramă repetată.
- terapie enterală (Tabelul 2).

Terapia enterală în corecția sindromului de intoxicație la pacienții cu peritonite postoperatorii a indus următoarele etape (Tabelul 2).

**Tabelul 2**  
**Terapia enterală în corecția sindromului de intoxicație la bolnavii cu peritonite postoperatorii**

Etape	Scopul	Termenul	Metoda	Soluții
I	Decompresia și lavaj gastro-intestinal	Intraoperator (primar) și repetat în laparostomii	Lavaj prin sondă cu aspirație imediată activă	Ser fiziologic 0.9%, sol. Ringer 2-4l.
II	Corecția insuficienței enterale prin detoxicație continuă	Primele 4-6 zile postoperator	Perfuzii fracționate enterale prin sonda biluminară cu aspirația activă permanentă 3-4ore /24ore (test D-xiloză <0.7)	Glucosa 5-10% + H2O2 4-6l/24ore. 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 < 1gr.)	Monomeri electrolitici, hidrolizați proteici, aminoacizi + substituirea pierderilor din fistule (bilă, suc gastric, pancreatic) 3-4l.
IV	Corecția complexă a insuficienței proteico-energetice	Postoperator începând cu 6-7zi	Nutriția mixtă diurnă (enterală prin sondă + parenterală) (testul-D-xiloză >1gr.)	Amestecuri nutritive (Inpitan, Ovolut, Anpitan, Beby-Semp) 1ml.=1.5-2 kkal 2-3 l/24ore.

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

**Tabelul 3**

Gradul endoroxicozei	Tactica chirurgicală și reslabilirea homeostaziei	Formula de detoxifiere complexă extra- și intracorporeala
Sindrom toxic de gradul I	<ol style="list-style-type: none"> <li>Relaparotomie drenarea spațiului intraperitoneal.</li> <li>Terapia antibacterială și antiseptică adecvată.</li> <li>Recuperarea dezechilibrelor hemodinamice (perfuzii în regim de hemodiluție moderată - 35-37%).</li> <li>Restabilirea metabolismului și a echilibrului acido-bazic (oxigenoterapie, ventilația pulmonară artificială, inhibitori proteolitici, preparate din grupul citocromilor, soluții polielectrolitice).</li> <li>Profilaxia insuficienței hepatice (cu hepatoprotectoare).</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Relaparotomie programată (1-2);</li> <li>Detoxifiere intracorporeală:               <ol style="list-style-type: none"> <li>Preparate cu polivinil-pirolidon; diureză dirijată;</li> <li>Lavajul gastro-intestinal: Tubajul gastric, clisme-sifon, stimularea motilității intestinale</li> </ol> </li> </ol>
Sindrom toxic gradul II	Aceleși manevre + antibioterapie i/v și intraarterială Infuzii intraportale prin vena ombilicală	<ul style="list-style-type: none"> <li>Relaparotomie programate &lt;1(2-3).</li> <li>Detoxifiere intracorporeală, terapie enterală.</li> <li>Detoxicarea extracorporeală de necesitate prin hemosorbție sau plasmafereză;</li> <li>Baroterapie;</li> <li>Iradierea cu ultraviolete a sângelui.</li> </ul>
Sindrom toxic gradul III	1. Drenarea activă a spațiilor intraabdominale, asanări programate prin laparotomie cu necrectomia focarului primar.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Relaparotomie programată (3-4).</li> <li>Detoxicare intracorporeala, terapie</li> </ul>

2. Aceleași manevre curative + terapie protectivă și de corecție majoră a insuficiențelor mono- sau poliorganice, supravegherea atentă cu redresarea progresivă a constanțelor homeostatice.	enterala. - Detoxicarea extracorporeală programată prin hemosorbție și plasmafereză; - Baroterapie; - Iradierea cu ultraviolete a sângelui.
3. Antibioterapia adecvată și în volum rațional (i/v, intraarterial).	

Prezența decalajului temporal dintre sancțiunea chirurgicală și răspunsul la tratament ne-a determinat să diferentiem trei variante evolutive ale SI - regresivă (VRSI) în care indicii homeostatici (în principal disfuncțiile hepato-renale) revin la normal în 8-10 zile; intermitentă (VISI) în 14-16 zile; persistentă (VPSI) în 26-30 zile.

**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

Corecțiile 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 sindromului de intoxicație, denotă normalizarea rapidă a proteinogramei la a 8 - 10 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 evoluția SI la pacienții cu variante de sindrom de intoxicație intermitent și persistent (VISI și VPSI), a decurs mai lent și mai anevoios. Așa dar, 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  $\alpha$ 1-globulinelor și ușoara reducere a  $\beta$ -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 parameciilor este un indicu 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 asemeni la cote maxime la interval de 2-3 zile postoperatorii, când ajunge la valori de  $0,568 \pm 0,05$  (în VISI) și respectiv  $0,694 \pm 0,04$  (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  $0,511 \pm 0,06$  ( $P < 0,05$ ) pentru VISI și  $0,603 \pm 0,04$  pentru VPSI ( $P < 0,05$ ). Deși, fiind masivă lansarea de toxine mediomoleculare, este foarte probabil că sub acțiunile de tratament complex sa-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 -  $0,248 \pm 0,02$

( $P < 0,05$ ) la 14 zile postoperatorii și  $0,226 \pm 0,03$  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 dialhidei 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 revenirea la valori normale a corpiilor cetonici după 14 - 16 zile în VISI și după 26 - 30 zile în VPSI ( $P < 0,05$ ).

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: ☆  $P < 0,05$ ; ☆☆  $P < 0,01$ ; ☆☆☆  $P < 0,001$  diferențe semnificative cu valorile lotului martor

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 ( $1696,6 \pm 40,8$ ) scăzând la valori normale la 8-10 zile postoperator păstrând aceste valori și la 25-30 de zile; aceeași tendință a au limfocitele T-active: la 2-3 zile postoperator –  $1193,4 \pm 28,9$ , la 26-30 de zile –  $743,46 \pm 36,68$ . 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 ( $871,9 \pm 18,0$ ). După 14-16 zile aceste populații descresc din nou, în special limfocitele T-s (apropiindu-se de normal:  $402,58 \pm 11,24$ ); limfocitele T-h ating normalul ( $850,15 \pm 18,21$ ) 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- $286,8 \pm 6,8$ ; IgG- $1827 \pm 29,2$ ), 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 ( $183,4 \pm 4,4$ ), 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 ( $P < 0,001$ ) și limfocitele B ( $P < 0,001$ ).

Titururile 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  $785,0 \pm 38,1$  (de 1.67 ori mai puțin decât în grupul 1 și cu 61% sub normal) respectiv T-active la  $386 \pm 19,1$  (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 ultimele 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 22,4%.

**Concluzii:**

- 1 Peritonita postoperatorie este însoțită de un complex sindromologic de intoxicație endogenă, care definește pronosticul 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 în peritonitele postoperatorii.
- 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. Angelescu N., Jitca N., „Peritonitele postoperatorii”, Editura Medicală, 1995;
2. Хотиняну В. Ф. , „Открытый метод лечения послеоперационного перитонита”, Дисс. доктора мед. наук, Кишинев, 1989.
3. Хотиняну 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.
4. Кузин М. И. , Дадвани С. А. , Сорокина М. И. „Лечение перитонита с полиорганной недостаточностью”, Хирургия N 5, 1994, стр. 8-13;
5. Макарова Н. П. , Коничева И. Н. „Синдром эндогенной интоксикации при сепсисе”, Анестезиология и реаниматология N 6, 1995.
6. Hotineanu V., Iliadi A., Diagnosticul și corectia sindromului de intoxicatie in peritonitele postoperatorii, 2007.
7. Савельев В.С., Б.Р.Гельфанд Абдоминальная хирургическая инфекция клиника и диагностика антимикробная терапияю 2006.

УДК 616.94-092:616.361-002.3+616.36-008.5-007.272+616.361-002.1] - 092

## БИЛИАРНЫЙ СЕПСИС: ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ СВЯЗЬ С МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ И ОСТРЫМ ХОЛАНГИТОМ; ПРИНЦИПЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ

### BILIARY SEPSIS: PATHOGENIC CONNECTION WITH MECHANICAL ICTERUS AND ACUTE CHOLANGITIS; PRINCIPLES OF DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS

**Б.М.ДАЦЕНКО, В.Б. БОРИСЕНКО**

*Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков, Украина*

#### Резюме

Проведено экспериментально-клиническое исследование, направленное на изучение вопросов этиологии, патогенеза и диагностики билиарного сепсиса. В эксперименте уточнена патогенетическая связь билиарного сепсиса с механической желтухой и острым холангитом. Установлены факторы, способствующие возникновению острого холангита: впервые показано, что в патогенезе этого осложнения механической желтухи помимо холестаза и инфекции важное значение имеет третий фактор в виде повреждения (разрушения) слизистой оболочки желчных протоков.

На основании данных клинического исследования разработана диагностическая программа, позволяющая в короткие сроки и во всех случаях провести дифференциальную диагностику между механической желтухой, острым холангитом и билиарным сепсисом. Этим обеспечивается возможность дифференцированного подхода к выбору рациональной тактики лечения, различного для каждого из этих заболеваний, что имеет важное экономическое значение.

#### Ключевые слова:

механическая желтуха, острый холангит, билиарный сепсис, патогенетическая связь, диагностическая программа.

#### Summary

Experimental clinical study directed on problems of etiology, pathogenesis and diagnostics of biliary sepsis specification was carried out. Pathogenic connection of biliary sepsis with mechanical icterus and acute cholangitis was specified in experiment. Factors contributing the appearance of acute cholangitis were set: for the first time it was demonstrated that the third factor in the way of damage (destruction) of mucosal membrane of bile ducts is very important in pathogenesis of this aggravation of mechanical icterus besides cholestasis and infection.



On the basis of clinical study data a diagnostic program was worked out allowing in the short term and in all cases to carry out differential diagnostics between mechanical icterus, acute cholangitis and biliary sepsis. This gives a possibility of differential approach to the choice of rational tactics different for each of these diseases, which is economically important.

### Key words:

mechanical icterus, acute cholangitis, biliary sepsis, pathogenic connection, diagnostic program.

### Введение

Согласно современным представлениям [2,4] существует тесная патогенетическая связь между механической желтухой (МЖ), острым холангитом (ОХ) и билиарным сепсисом (БС): при наличии определенных условий МЖ может осложняться развитием ОХ, который в ряде случаев трансформируется в БС. Однако, несмотря на четкую патогенетическую связь между БС и ОХ, так как по сути своей первый является следствием второго, БС и ОХ представляют собой принципиально различные заболевания. Так, если ОХ представляет собой локализованный патологический процесс, основой которого служит воспалительное поражение желчных протоков, то БС – является системной воспалительной реакцией организма на расположенный в желчных протоках гнойный очаг. Соответственно этому, развившийся БС – это качественно новое патологическое состояние, кардинально отличающееся от ОХ и потому требующее особых подходов к диагностике и лечению.

Важно подчеркнуть, что существующие трактовки характера патологических связей между МЖ и ОХ, а тем более – ОХ и БС содержат много спорных и нерешенных вопросов. Так, считается установленным [1,3,9], что выраженный холестаз и инфекция желчных путей являются факторами, способствующими трансформации МЖ в ОХ, однако с помощью этих факторов невозможно объяснить существующие различия в сроках возникновения и тяжести течения ОХ у больных МЖ различного генеза.

Среди факторов патогенеза, способствующих развитию БС, особую роль играют:

- *быстро развивающаяся при МЖ ишемия печени* [4, 6], обуславливающая подавление функции гепатоцитов и клеток РЭС (клетки Купфера, эндотелий синусоидов, клетки Ито, Pit-клетки), обеспечивающих активность местного иммунитета [1, 4, 9];
- *феномен энтерогенной бактериальной транслокации* [4, 8, 9, 11, 12], связанный с прекращением поступления желчи в кишечник, а также повреждением мембран энтероцитов слизистой [5,11], что определяет возможность попадания микробов в портальный и далее – системный кровотоки и ведет к развитию синдрома системного воспалительного ответа (ССВО);
- *уменьшение портального кровотока при прогрессирующей МЖ* за счет частичного «сброса» инфицированной при ОХ крови из воротной вены в системный кровоток [3,4], что также ведет к генерализации инфекции и развитию ССВО;
- *желчная гипертензия*, растущая при ОХ, так как к секреторному давлению желчи добавляется давление за счет колонизации желчных путей газопродуцирующими бактериями, что ведет к растягиванию в печеночных балках межклеточных щелей и прорыву по пространству Диссе в печеночные синусы инфицированной желчи [2, 8];
- *холангиовенозный и холангиолимфатический рефлюкс*, возникающие при ОХ вследствие резкого (более 250 мм вод.ст.) повышения давления в желчных протоках, что сопровождается массивным выбросом в системный кровоток микроорганизмов и эндотоксинов, усиливающих развитие ССВО [1,2].
- *продукция клетками Купфера*, которые в условиях гипоксии печени перестают «справляться» с массой

поступающих микробов, системного оружия защиты в виде медиаторов воспаления, выброс которых в общий кровоток усиливает ССВО [1,4].

Значимость перечисленных факторов в патогенезе БС очевидна, однако ряд вопросов, касающихся особенностей развития ССВО остаются неясными и требуют своего решения. Так, крайне недостаточно изучены механизмы, определяющие сроки развития и выраженность бактериохолмии при прогрессирующем холестазе у больных с МЖ, причиной которой являются разного рода заболевания органов гепатопанкреатодуоденальной зоны. Также мало изучены и трактуются противоречиво пути развития как портальной, так и системной бактериемии и эндотоксемии при прогрессирующем ОХ, спорной остается роль энтерогенной бактериальной транслокации в развитии ОХ и БС. Полностью отсутствуют материалы комплексного изучения стадийных патоморфологических изменений желчных протоков, печени и других внутренних органов на этапах трансформации МЖ в ОХ и БС;

**Целью исследования** явилось изучение патогенетической связи между БС, МЖ и ОХ, а также клинкоморфологической характеристики каждого из этих заболеваний с последующей разработкой принципов их дифференциальной диагностики.

### Материал и методы исследования

*Экспериментальный раздел работы* выполнен на 90 половозрелых крысах линии Вистар, которые были разделены на три группы. Животным первой группы (n=30) в условиях общей анестезии производили перевязку холедоха в нижней его трети, второй группы (n=30) – перевязку холедоха дополняли его инфицированием путем введения выше лигатуры культуры *E. Coli* (ГСК 240533) в концентрации  $1 \times 10^8$  КОЕ в 1 мл физиологического раствора. Животным третьей группы (n=30) также производили перевязку и инфицирование холедоха, дополнительно выполняя изолированно травматизацию его слизистой иглой шприца.

Из эксперимента животных выводили на 3, 7, 15, 21 и 30 сутки путем введения летальной дозы анестетика. В асептических условиях производили забор желчи из расширенного холедоха, крови – из левого желудочка сердца для их микробиологического исследования, а также биоптатов холедоха, печени, сердца, легких, селезенки, почек и регионарных лимфоузлов для изучения их гистоструктуры.

Все манипуляции на животных осуществляли в соответствии с международными требованиями к проведению экспериментов на животных.

Полученный при аутопсии материал фиксировали в 10% водном растворе нейтрального формалина и подвергали спиртовой и целлоидин-парафиновой проводке. Серийные срезы готовили толщиной 4-5x10<sup>-6</sup> м. Обзорные препараты, окрашенные гематоксилином и эозином, использовали для общей оценки состояния исследуемых тканей, окрашивание фукселеном на эластические волокна по Вейгерту с докрасиванием пикрофусином по методу Ван Гизон использовали для выявления и дифференцировки соединительно-тканых структур. Изучение микропрепаратов с последующим микрофотографированием проводили на микроскопе «Olympus BX-41».

*Клинический раздел работы* основан на результатах обследования и лечения 182 больных с синдромом МЖ, госпитализированных в хирургическую клинику с 2008 по 2012 г. Женщин поступило 110 (60,4%), мужчин – 72 (39,6%). Возраст пациентов - от 23 до 86 лет (средний возраст –  $62,3 \pm 15,5$  года). Длительность желтушного периода - от 1 до 60 суток (в среднем -  $10,4 \pm 12,7$  суток).

Диагностическая программа включала стандартную общеклиническую и лабораторную диагностику, дополненную бактериологическим исследованием крови и желчи, а также микроскопией желчи. Инструментальная диагностика состояла из первоочередного использования ультразвукового исследования (УЗИ) с последующим эндоскопическим исследованием в виде прицельной папилоскопии и эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ).

При анализе материалов исследования, полученные в цифровом выражении результаты, обработаны статистически с использованием стандартного пакета программ Microsoft Excel.

### Результаты исследования и их обсуждение

О возникновении ОХ у животных судили на основании клинических проявлений, бактериологического исследования желчи и крови, а также результатов патоморфологического изучения биоптатов холедоха, печени и других органов по срокам наблюдения (3, 7, 15, 21, 30 сутки после операции).

Животные первой группы в течение всего периода наблюдения (до 30 суток) оставались активными, несмотря на наличие МЖ, проявляющейся потемнением мочи, ахолией кала и желтушным окрашиванием кожных покровов. Признаки ОХ отсутствовали, что подтверждалось данными микробиологического исследования крови и желчи, где рост микрофлоры отсутствовал во все сроки наблюдения.

При микроскопическом исследовании печени начиная с 14 суток послеоперационного периода на фоне выраженного внутри- и внеклеточного холестаза обнаруживались признаки формирующегося, а к 30 суткам – уже сформировавшегося билиарного цирроза с явлениями портальной гипертензии. Отмечалось также снижение количества и функциональной активности Купферовских клеток.

Воспалительные изменения в холедохе и печени отсутствовали во все сроки эксперимента. В почках определялись очаговые некробиотические изменения, другие органы-мишени – без изменений.

У животных второй группы в течение первых 7 суток послеоперационного периода прогрессирующая МЖ протекала без гипертермии. Животные сохраняли двигательную активность и обычное отношение к пище. Однако, начиная с 7 суток после операции, состояние части животных резко ухудшалось: на фоне возникшей гипертермии и гиподинамии с отказом от пищи периодически возникали «приступы» дрожания всем телом (по типу озноба). К 14 суткам описанная клиническая картина ОХ обнаруживалась у всех животных второй группы исследования. При бактериологическом исследовании в посевах желчи обнаружен рост кишечных палочек у всех животных во все сроки послеоперационного периода; бактериемия отмечена с 7 суток у 16 (66,7%) животных.

Причины трансформации МЖ в ОХ, возникшего на 7 сутки послеоперационного периода, были установлены при морфологическом исследовании желчных протоков и печени, проведенном по указанным срокам выведения животных из опыта. Установлено, что именно с 7 суток моделирования ОХ начинает происходить фиксация желчных тромбов, формирующихся в условиях холестаза из стуженной желчи, к поверхности эпителия желчных протоков, покрытых слоем выпавшего на него фибрина и гранулоцитов (рис.1). Возможно также, что дистри-

фия эпителиоцитов с очагами их десквамации, на которых фиксируются нейтрофильные гранулоциты и нити фибрина, возникает первично за счет их пропотевания с экссудатом при воспалении. Существенно важно, что разрушение эпителия в зоне фиксации желчных тромбов совпадает по срокам с появлением у животных типичной клиники ОХ. К 14 суткам явления ОХ определялись у всех животных второй серии эксперимента.

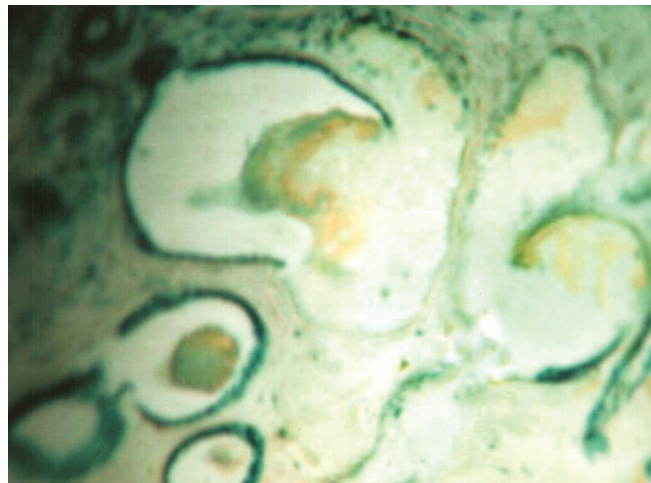


Рис. 1. Картина желчных протоков на 7 сутки после моделирования ОХ путем дистальной перевязки холедоха и инфицирования его просвета: в зоне фиксации желчного тромба к слизистой желчного протока обнаруживается очаговое разрушение эпителиального слоя. Окраска гематоксилином и эозином. X 400

Гистологически в эти сроки вокруг зон деэпителизации слизистой оболочки холедоха, отмечалось «расширение» зон ее некроза с усилением воспалительного процесса, который распространялся на порталные тракты и внутридольковую паренхиму печени, формируя картины гнойно-деструктивного холангита и перихолангита. Начальные признаки билиарного цирроза печени обнаруживались уже на 14 сутки послеоперационного периода.

Наличие трансформации ОХ в БС подтверждалось развитием в системе сосудов выраженных гемореологических нарушений в виде стазов, сладж-синдрома и явлений эндотромбоваскулита, а также появления во внутренних органах-мишенях картины интерстициального воспаления, носящего в почках гнойный характер. Описанные изменения, соответствующие картине БС, отчетливо проявились с 14 суток эксперимента.

У животных 3 группы, у которых инфицирование перевязанного холедоха было дополнено его травмой выше лигатуры, отмечено быстрое, начиная с 3 суток после операции, развитие прогрессирующего ухудшения их общего состояния (адинамия, отказ от пищи) с гипертермией и ознобами. Также, начиная с 3 суток эксперимента, обнаруживалась стойкая бактериохолия и бактериемия за счет роста кишечной палочки в посевах крови и желчи.

Патоморфологические изменения в холедохе у животных этой группы носили выраженный гнойно-воспалительный характер, и сопровождалась развитием обширных некрозов слизистой холедоха с очаговым абсцедированием его стенок. В печени на 21 сутки обнаруживался сформировавшийся билиарный цирроз с образованием множественных очаговых некрозов и микроабсцессов в паренхиме органа (рис.2). Отмечалось прогрессирующее снижение количества Купферовских клеток, функциональная активность сохранившейся их части была подавлена.

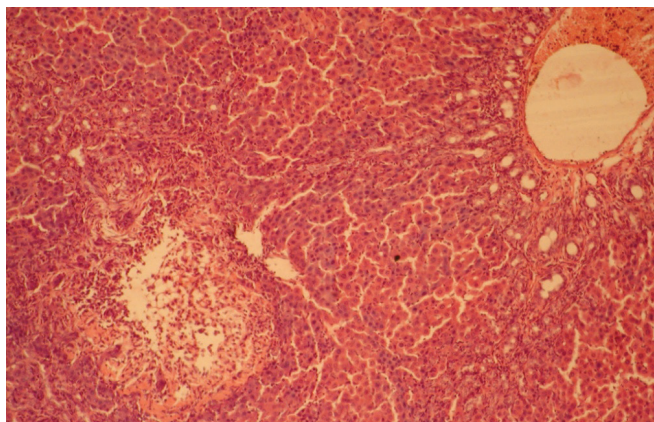


Рис. 2. Микроскопическая картина паренхимы печени на 21 сутки моделирования ОХ у животных 3 группы: обнаруживается формирование микроабсцесса в виде очага некроза паренхимы печени с вторичным нагноением. Окраска гематоксилином и эозином. X 100

В паренхиматозных органах-мишенях (сердце, печень, почки, легкие) обнаруживалось интерстициальное воспаление с выраженным отеком стромы, а также очаговые дистрофические и некробиотические изменения клеточных элементов. Микроциркуляторное русло характеризовалось развитием сладж-синдрома, микротромбозом и гемолизом, в сосудистых стенках обнаруживались фибриноидные изменения и воспалительная инфильтрация в виде эндотромбоваскулита и периваскулита (рис. 3).

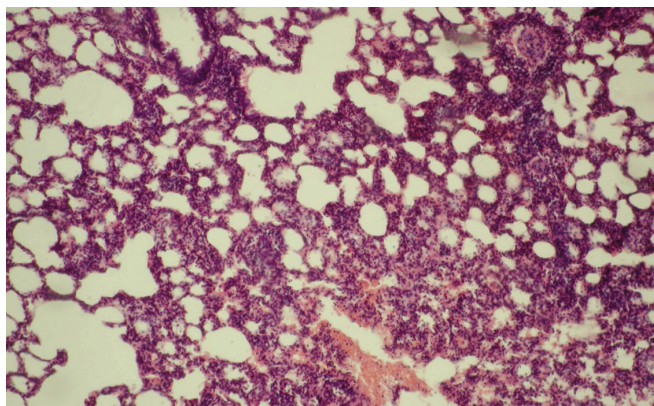


Рис. 3. Микроскопическая картина воспалительного поражения органа-мишени на 21 сутки после моделирования ОХ у животных 3 группы: определяется полнокровие сосудов легких с краевым стоянием лейкоцитов, сладжами и микротромбозом. Окраска гематоксили-

ном и эозином. X 100

В иммунокомпетентных органах (селезенка, лимфоузлы), явления первоначальной гиперплазии сменялись истощением, что знаменует развитие иммунодефицитного состояния и обуславливает быстрое (с 3 суток) развитие БС.

Сравнительные результаты проведенного эксперимента позволяют обоснованно утверждать, что третьим фактором патогенеза ОХ (помимо 2 известных – холестаза и инфекции) является очаговое повреждение (разрушение) эпителия слизистой желчных путей. Такая трактовка патогенеза ОХ, согласно которой повреждение слизистой желчных путей на фоне МЖ служит пусковым механизмом развития этого осложнения, позволяют также обосновать утверждение, что разные сроки возникновения ОХ и тяжесть его клинических проявлений определяются характером патологий, вызвавшей явления холестаза. В тех случаях, когда острая обтурация холедоха обусловлена наличием в нем конкрементов, всегда повреждающих слизистую желчных протоков, ОХ развивается в короткие сроки, протекает бурно и сравнительно чаще трансформируется в БС. Холестаз на почве дистальной непроходимости холедоха (например, при псевдотуморозном панкреатите головки поджелудочной железы), когда слизистая протока не травмируется, ОХ развивается реже, возникает сравнительно позже, отличается более легким клиническим течением и сравнительно низкой частотой трансформации в БС. Результаты проведенного эксперимента были использованы при трактовке данных клинического исследования больных с синдромом МЖ и ее осложненными формами в виде ОХ и БС.

В клинике за период с 2008 по 2012 гг. проведено обследование и лечение 182 больных с синдромом МЖ и ее осложненными формами. Клинические проявления желтухи, были подтверждены наличием у пациентов явлений гипербилирубинемии (табл. 1), уровень которой составлял от 24 до 340 мкмоль/л (в среднем - 79,7±53,8 мкмоль/л). Методом УЗИ нарушение билиарной проходимости выявлено у 174 (95,6%) пациентов, а при ЭРХПГ - дополнительно еще у 8 (4,4%) больных.

Морфологическим субстратом МЖ обтурационного генеза были: холедохолитиаз - у 108 (59,3%) больных, стеноз БДС - у 20 (11%), папиллит - у 10 (5,4%), синдром Мириizzi (II тип) - у 7 (3,9%), стриктура холедоха - у 7 (3,9%), стриктура билиодигестивного анастомоза - 2 (1,1%), рак БДС - 4 (2,2%), рак холедоха 2 (1,1%), опухоль Клатскина - у 2 (1,1%).

Таблица 1

Средние величины ряда клинико-лабораторных показателей у больных МЖ, ОХ и БС

Показатель / Группа	Механическая желтуха (n=30)			Острый холангит (n=42)			Билиарный сепсис (n=20)		
	1 сутки	3 сутки	7 сутки	1 сутки	3 сутки	7 сутки	1 сутки	3 сутки	7 сутки
Общий билирубин (мкмоль/л)	55,1±35,4	42,5±44,3	28,7±26,1	81,6±45,3	65,6±55,5	40,1±28,9	108,3±86,3	116±82,7	67,3±72,2
Прямой билирубин (мкмоль/л)	32,5±19,5	20,2±21,1	13,7±18,5	52,5±32,86	40,7±39,8	22,8±19,4	64,7±53,6	72,9±60,2	41,6±50,6
Непрямой билирубин (мкмоль/л)	22,6±18,2	22,4±24,5	15±10,5	29,2±16,2	25,7±18,7	17,7±11,34	43,6±35,8	43,6±31,1	28,2±28,9
АлАТ (мкмоль/г-л)	1,29±1,1	1,5±1,1	0,86±0,57	1,78±1,36	2,08±1,59	1,65±1,1	2,64±1,75	2,7±1,56	0,9±0,61
АсАТ (мкмоль/г-л)	1,2±1,1	0,67±0,49	0,52±1,93	1,55±1,43	2,1±1,26	1,3±0,97	1,5±0,96	1,7±1,12	0,79±0,69
Щелочная фосфатаза (нмоль/л)	6129±2343	5878±2277	2818±1433	8341±5377	8342±7099	5615±4361	8584±3118	6924±2561	7086±4675
Общий белок (г/л)	74,3±8,3	68,4±7,8	68,3±8,5	73,6±7,3	67,2±8,7	65,1±8,4	74,5±9,4	63,8±8,1	56,8±9,2
Прокальцитонин крови (нг/мл)	0,17±0,17	-	-	0,76±0,38	-	-	3,1±1,9	-	-
Признаки SIRS	0	0	0	2,2±0,4	1,6±0,9	1,1±0,9	2,3±1,5	1,9±1,1	1,4±1,2
Баллы по шкале SOFA	1,8±0,7	1±1,1	0,5±0,9	2,4±1,6	1,9±1,7	1,1±0,9	3,8±2,8	4±3	4,2±4,1

Причинами МЖ компрессионного генеза были: синдром Мириizzi (I тип) - у 2 (1,1%), псевдотуморозный панкреатит головки поджелудочной железы - у 6 (3,3%), рак головки поджелудочной железы - у 6 (3,3%), язва желудка с периульцирогенным инфильтратом и сдавлением холедоха - у 2 (1,1%), опухоль забрюшинного пространства - у 2 (1,1%), метастатическое поражение гепатодуоденальной связки - у 2 (1,1%) пациентов.

С использованием методов вариационной статистики проанализирована сравнительная диагностическая значимость клинических, лабораторных и инструментальных признаков МЖ, ОХ и БС, как каждого в отдельности, так и в определенном сочетании (шкала SOFA). Установлено, что для дифференциальной диагностики этих заболеваний наибольшую значимость имеют 3 из 20 исследованных критериев: выраженность синдрома системного воспалительного ответа (SIRS), уровень прокальцитонина крови, который в последнее время используется как достоверный маркер локальных инфекционных процессов и сепсиса, а также данные папилоскопии и микробиологического исследования крови и желчи.

С использованием указанных критериев дифференциальной диагностики у 54 (29,7%) анализируемых больных установлен неосложненный характер течения МЖ (табл.1), о чем свидетельствовали отсутствие признаков системной воспалительной реакции (SIRS=0) и полиорганной дисфункции (SOFA $\geq$ 0), а также низкий уровень прокальцитонина (0-0,2 нг/мл). При папилоскопии и бактериологическом исследовании желчи данных ОХ не выявлено, однако, при бактериологическом исследовании крови положительная гемокультура определялась у 7 (3,8%) пациентов, что в очередной раз подтверждает неспецифичность этого метода в верификации сепсиса.

Осложненное течение МЖ в виде ОХ диагностировано у 88(48,3%) больных на основании тех же основных критериев: SIRS-1, SOFA>0, прокальцитонин - 0,2-1,3 нг/мл (табл.1). По данным дуоденопапилоскопии и микроскопии желчи явления холангита отмечены у всех пациентов: катаральный холангит диагностирован у 46 (25,3%), гнойный - у 40 (22%) пациентов, фибринозно-гнойный - у 2 (1,1%). Бактериохолия отмечалась у 82 (45,1%), а бактериемия у 8(4,4%) пациентов, причем характер микрофлоры крови и желчи не совпадали в половине наблюдений.

Диагноз БС установлен у 40 (22%) пациентов, где клиничко-лабораторные показатели находились в следующих пределах: SIRS $\geq$ 2, SOFA>0, прокальцитонин >1,3 нг/мл (табл.1). По данным дуоденопапилоскопии и микроскопии желчи у пациентов этой группы преобладали деструктивные формы холангита: катаральный холангит выявлен всего у 6 (3,3%), гнойный - у 28 (15,4%) пациентов, фибринозно-гнойный - у 6 (3,3%).

Бактериохолия установлена у 38 (20,9%), а бактериемия у 26(14,3%) пациентов. Из 40 пациентов БС тяжелое течение патологического процесса отмечено у 15 (8,2%), септических шок - у 5(2,7%).

Правомочность данных экспериментального исследования подтверждают результаты анализа клинических наблюдений. Так из 40 пациентов с установленным диагнозом БС у 26 (65%) причиной его развития явился холедохолитиаз и у 4 (10%) синдром Мириizzi (II тип), где наличие конкрементов в холедохе вызывало травму его слизистой. Другие виды патологии, особенно в случаях компрессионного характера МЖ, вызывали БС значительно реже: стриктура холедоха - у 3 (7,5%), псевдотуморозный панкреатит головки поджелудочной железы - у 2 (5%), рак головки поджелудочной железы - у 2 (5%), рак большого дуоденального соска - у 1 (2,5%), язва желудка с периульцирогенным инфильтратом и сдавлением холедоха - у 1 (2,5%), метастатическое поражение гепатодуоденальной связки - у 1 (2,5%) пациента.

Возможности ранней дифференциальной диагностики между МЖ и осложненными формами этого заболевания позволили осуществить дифференциальный подход к выбору рациональной тактики лечения больных в зависимости от характера выявленной патологии. Существенно различным по характеру и объему был стандарт консервативной терапии больных каждой группы, что имеет важное экономическое значение. Принципы хирургического лечения для больных всех трех групп были однотипны включали в себя декомпрессию и санацию желчных путей с приоритетным применением комплекса миниинвазивных транспапиллярных или (реже) чрескожных вмешательств, направленных на устранение причины холестаза и ОХ.

### Выводы

1. Полная перевязка холедоха (без инфицирования желчи) вызывает развитие МЖ без признаков ОХ по клиническим и морфологическим критериям.
2. Перевязка холедоха с одновременным инфицированием желчи приводит к развитию ОХ через 7 суток после операции вследствие очагового разрушения слизистой с фиксацией к ним сформированных желчных тромбов.
3. Перевязка холедоха с одновременным инфицированием желчи и механической травмой его слизистой, вызывает развитие ОХ на 3 сутки после операции с последующей трансформацией ОХ в БС, что подтверждено результатами клинических, бактериологических, морфологических исследований желчных путей, печени и органов - мишеней.
4. Роль феномена повреждения слизистой холедоха как третьего фактора патогенеза ОХ и БС подтверждено результатами анализа клинических наблюдений по обследованию и лечению 182 больных с синдромом МЖ, а также явлениями ОХ и БС.
5. Предложенный способ ранней дифференциальной диагностики МЖ, ОХ и БС обеспечивает возможность дифференцированного подхода к выбору рациональной тактики лечения больных каждой группы, что имеет важное экономическое значение.

### Список литературы.

1. Ахаладзе Г.Г. Морфологические и микроциркуляторные изменения печени при механической желтухе и холангите // XVI Междунар. Конгресс хирургов-гепатологов стран СНГ «Актуальные проблемы хирургической гепатологии» (тезисы докладов). - Екатеринбург, 2009. - С.108.
2. Багненко С.Ф., Шляпников С.А., Корольков А.Ю. Современные подходы к этиологии, патогенезу и лечению холангита и билиарного сепсиса // Бюллетень сибирской медицины. - 2007. - №3. - С.27-32.
3. Гальперин Э.И., Ахаладзе Г.Г. Билиарный сепсис: некоторые особенности патогенеза // хирургия. - 1999. - №10. - С.24-28.
4. Гальперин Э.И., Ахаладзе Г.Г., Котовский А.Е., Глебов К.Г. Гнойный холангит: вопросы патогенеза, диагностики и лечения // XVII Междунар. Конгресс хирургов-гепатологов стран СНГ «Актуальные проблемы хирургической гепатологии» (тезисы докладов). - Екатеринбург, 2009. - С.115.
5. Даценко Б.М., Борисенко В.Б. Влияние способа восстановления желчотока на морфофункциональное состояние двенадцатиперстной кишки у больных с ахалией // Кліні.хірургія. - 2006. - №9 (додаток). - С.29-31.
6. Маркулан Л.Ю., Мишалов В.Г., Заря И.Л., Терехов С.Н. Диагностика и лечение острого гнойного холангита // Буковинський медичний вісник. - 2001. - т.5. - №3. - С.38-43.
7. Саенко В.Ф., Ничитайло М.Е., Тодуров И.М. Гнойный холангит. Патогенез и принципы лечения // Материалы 2-го Конгр. Ассоциации хирургов им. Н.И.Пирогова. - СПб, 1998. - С. 43-45.
8. Столин А.В., Прудков М.И., Нишневич Е.В. Выбор тактики лечения у больных гнойным холангитом // Вестник уральской медицинской академической науки. - 2009. -

№3. – С.126-129.

9. Bone R.C., Balk R.A., Cerra F.B., et al. American College of Chest Physicians // Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med. – 1992. – 20. – P. 864-874.
10. Karlos S.K., Vagenas C.A., Androulakis J.A. Conservative surgery in the treatment of hepatic hydatidosis // Eur J Surg. – 1995. – 161 – Vol. 6. – P.415-420.
11. Saeed M., Carlson G.L., Little R.A., et al. Selective impairment of glucose storage in human sepsis // Br J Surg. – 1999. – 86. – P.813-821.
12. Vincent T.L., Moreno R., Takala J. et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction / failure. On behalf of the working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine // Intensive Care Med. – 1996. – Vol. 22. – P. 707-710.

УДК: 616.37-002:616.94-08

## АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ФИЛЬТРАЦИОННОГО ПЛАЗМАФЕРЕЗА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ОСТРОГО ДЕСТРУКТИВНОГО ПАНКРЕАТИТА

### ANALYSIS OF THE EFFICIENCY OF FILTRATION PLASMAPHERESIS IN THE TREATMENT OF ACUTE DESTRUCTIVE PANCREATITIS

**Запороженко Б.С., Корытная А.Ю., Бородаев И.Е., Шарапов И.В, Муравьев П.Т.**

*Одесский национальный медицинский университет*

*Одесский областной центр хирургии печени и поджелудочной железы*

#### Summary

The complex treatment analysis of 149 of patients with acute destructive pancreatitis from 2006 to 2012 was made. In 72 (48.3%) of patients (the main group) along with the infusion therapy and operative treatment membrane plasmapheresis was performed. In the control group (77 (51.7%) of patients) endogenous intoxication syndrome correction was conducted without the extracorporeal detoxification. In the main group reduction of pain and improvement of general condition observed rapidly. By the end of the second day the level of amylase decreased by 53%. Due to membrane plasmapheresis, on the second day of treatment, decreasing of urea and creatinine levels by 62% and 56% compared with baseline values were detected. In the control group, any significant dynamics of amylase, urea, creatinine within 48 hours was observed. Decreasing of the number of necrotic suppurative complications in the main group 16.6% (in 12 of patients) compared with the control group - 32.4% (in 25 of patients).

Mortality in the main group was 15.2%. In the control group the main causes of death were progressive septic condition, erosive bleeding, multiple organ and acute heart failure. Mortality was 27.2% (21 of patients).

Keywords: acute destructive pancreatitis, detoxification, plasmapheresis, surgery, complex therapy.

#### Введение

В настоящее время ОП составляет 10-13% от общего числа больных хирургического профиля [1,2]. Общая летальность колеблется от 4,5 до 15%, при деструктивных формах составляет 24-60%, а послеоперационная достигает 70% и не имеет тенденций к снижению [3]. У 73% больных возникает стойкая утрата трудоспособности, что придает проблеме неоспоримую социальную значимость, поскольку пик заболеваемости приходится на лиц трудоспособного возраста 30-50 лет [4]. К причинам высокой летальности можно отнести несвоевременное оказание медицинской помощи, позднюю диагностику осложнений, неадекватный выбор диагностической и лечебной тактики [5].

Несмотря на определенные успехи, достигнутые в совершенствовании диагностики ОП, частота диагностических ошибок в стационаре достигает 35%, а с предположением о наличии других острых хирургических заболеваний оперируют до 20% пациентов с ОП [6]. Современное получение диагностической информации

позволяет использовать опережающий характер лечебных мероприятий, а при необходимости – своевременно выполнить хирургическое вмешательство.

Ключевым патогенетическим механизмом ОДП является острое воспаление и первично асептический ферментативный аутолиз паренхимы ПЖ, обусловленные активацией протеаз и нарушением равновесия в системе факторов острого воспаления [7]. Системные осложнения ОП (дыхательная недостаточность, артериальная гипотензия, преренальная азотемия, тубулярный некроз, развитие ДВС- синдрома, а при тяжёлом течении заболевания - гнойно- септический шок, сепсис и ПОН) возникают вследствие уклонения активированных панкреатических ферментов, медиаторов воспаления и продуктов тканевой дегенерации в системный кровоток [8].

Эндогенная интоксикация при остром деструктивном панкреатите (ОДП) сопровождает все этапы развития заболевания, определяет тяжесть течения и высокую летальность [9]. В течении заболевания можно выделить два пика эндотоксикоза, имеющих клиническое значение:

первая волна - ферментативная интоксикация в одноименной фазе острого деструктивного панкреатита, и вторая волна при развитии гнойных осложнений [10]. Борьба с эндогенной интоксикацией имеет большое значение в комплексной терапии ОДП. Особого внимания заслуживает деструктивный панкреатит с поражением большого объема ткани поджелудочной железы, развитием тяжелой ферментативной токсемии, присоединением инфекции и формированием гнойно-некротического парапанкреатита, забрюшинной флегмоны, абсцессов, нагноением постнекротических кист, развитием полиорганной недостаточности и абдоминального сепсиса [10].

Цель исследования. Улучшение результатов комплексного лечения больных с острым деструктивным панкреатитом, путем «обрыва» заболевания на ранних этапах его развития.

Материал и методы. Проведен анализ комплексного лечения 149 больных острым деструктивным панкреатитом, получивших лечение в областном центре гепато-панкреатологии за период с 2006 по 2012 годы, из них 58 женщин и 91 мужчин в возрасте от 18 до 80 лет. Основную группу наблюдения 72 (48,3%) больной, составили больные, которым одновременно с инфузионной терапией и оперативными методами лечения проводился мембранный плазмаферез. В контрольной группе у 77 (51,7%) больных коррекция синдрома эндогенной интоксикации проводилась без применения экстракорпоральной детоксикации. В первой группе легкая форма ОДП диагностирована у 35 (48,6%) больных, средней тяжести - у 14 (19,4%) больных. Легкая форма ОДП диагностирована у 38 (49,4%) больных второй группы, у 24 (31,1%) больных средней тяжести, тяжелый у 15 (19,5%) больных.

Анализ причин, вызвавших заболевание представлен в таблице 1.1

Таблица 1.1

## Причины, вызвавшие острый панкреатит

Этиологический фактор	Количество больных			
	Основная группа		Контрольная группа	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Злоупотребление алкоголем	18	25,0	39	50,6
Обильный приём жирной пищи	24	33,0	11	14,3
Билиарный фактор	26	36,1	26	33,8
Закрытая тупая травма живота	4	5,6	1	1,3
Всего	72	100	77	100

Верификация диагноза осуществлялась на основании данных клинического обследования (таб. 1.2), лабораторных показателей (гиперамилаземия, гиперамилазурия, уровне липазы, эластазы, интерлейкинов 2, 6, кальция), инструментальных методов исследования (обзорной рентгенографии органов грудной и брюшной полости, УЗИ, ФЭГДС, КТ).

Таблица 1.2

## Основные клинические симптомы ОП

Клиническая симптоматика	Количество больных			
	Основная группа (n=72)		Контрольная группа (n=77)	
	Абс. число	%	Абс. Число	%
Болевой синдром	72	100	77	100
Сухость во рту, жажда	72	100	77	100
Явления динамической кишечной непроходимости	70	90,9	73	94,8

Тахикардия	57	79,1	72	93,5
Тошнота	63	87,5	57	74,0
Рвота	49	68,0	64	83,1
Перитонеальные явления	46	63,8	41	53,2
ССВР	39	54,1	41	53,2
Признаки наличия асцита	24	33,3	36	46,7
Полиорганная недостаточность различной степени выраженности	26	36,1	29	37,6
Разнообразные респираторные нарушения	22	30,5	23	29,8
Иктеричность склер, кожных покровов	25	34,7	19	24,6
Лабильность гемодинамики	21	29,1	22	28,5
Токсическая энцефалопатия, неадекватный психоневрологический статус	11	15,2	9	11,6

В ряде случаев, при неясной клинической картине, выполнялась диагностическая лапароскопия, при проведении которой проявляли отек корня брыжейки поперечной ободочной кишки, стекловидный отек гепато-дуоденальной связки, наличие прозрачного выпота с высокой ферментативной активностью, стеатонекрозы. Наличие геморрагического ферментативного выпота, распространенных очагов стеатонекроза, геморрагического пропитывания забрюшинной клетчатки свидетельствовала о тяжелом панкреонекрозе. Противопоказаниями к проведению диагностической лапароскопии были нестабильная гемодинамика, выраженный спаечный процесс в брюшной полости, гигантские вентральные грыжи.

Степень тяжести эндогенного эндотоксикоза определяли на основании уровней мочевины, креатинина, трансаминаз, лейкоцитарного индекса интоксикации, общего билирубина и его фракций, молекул средней массы.

Ограниченный (мелкоочаговый - до 30% паренхимы органа) панкреонекроз был обнаружен у 53 (35,6%) больных, распространенный (средне- и крупно очаговый - от 30 до 50%) - у 80 (53,7%) больных, субтотальный - у 11 (7,4%) больных и тотальный - у 5 (3,3%) больных.

Изолированное поражение паранефральной клетчатки справа выявлено у 17 (11,4%) больных, слева - у 20 (13,4%) больных, поражение параколярной и паранефральной клетчатки слева - у 39 (26,2%) больных, справа - у 22 (14,7%) больных и у 9 (6,0%) больных - с обеих сторон.

У 76 (51,1%) больных диагностирован асептический панкреонекроз, постнекротические псевдокисты обнаружены у 11 (7,3%) больных, постнекротический парапанкреатический инфильтрат (ППИ) - у 23 (15,4%), инфицированный панкреонекроз - у 39 (26,2%) пациентов. Результатом ППИ была регрессия инфильтрата - 5 больных, асептическая секвестрация - 10 больных и септическая секвестрация - 8 больных.

Госпитализация больных осуществлялась в urgentном порядке, в тяжелых случаях - в отделение интенсивной терапии. С целью оценки тяжести и определения прогноза заболевания использовалась шкала Ranson.

Консервативная терапия включала применение миотропных спазмолитиков, нестероидных противовоспалительных средств, с целью обезболивания, у всех больных. Ингибиторы протеаз, аналоги соматостатина назначались в первые трое суток от начала заболевания. Для декомпрессии желудка и кишечника применяли назогастральную или назоинтестинальную интубацию. Угнетение секреторной активности поджелудочной железы достигалось также введением 5 фторурацила. Также больным проводились антицитокиновая, антиоксидантная терапии. Всем больным назначали многокомпонентную инфузионную терапию, направленную на коррекцию водно-электролитных, кислотно-основных нарушений, детоксикацию, в тяжелых

случаях внутривенная терапия дополнялась внутриартериальным введением препаратов. Большинству больных проводилось раннее энтеральное (зондовое) питание.

Мембранный плазмаферез осуществляли, в большинстве случаев, в фазе ферментной токсемии, с помощью аппарата «Гемофеникс», используя плазмафильтры ПФМ-01-ТТ, согласно разработанной в клинике методике. Антикоагулянтная тактика - комбинированное применение гепарина 1000 ЕД до начала сеанса внутривенно и 150 мл глюрицира фракционно капельно в экстракорпоральный контур во время сеанса. Количество сеансов зависело от степени тяжести ОП. При тяжелом течении количество сеансов достигало 5.

Результаты и их обсуждение. У подавляющего большинства больных наблюдалось значительное повышение уровней амилазы, АЛТ, АСТ, мочевины, креатинина, лейкоцитарного индекса интоксикации, молекул средней массы, билирубина. В основной группе наблюдалось более быстрое уменьшение болевого синдрома, улучшение общего состояния. Уровень амилазы уменьшился на 53% к концу вторых суток. При применении мембранного плазмафереза, на вторые сутки лечения, наблюдалось снижение уровней мочевины и креатинина на 62% и 56% по сравнению с исходными значениями. В контрольной группе значительной динамики уровней амилазы, мочевины, креатинина в течение 48 часов не наблюдалось.

Санация и дренирование брюшной полости и салниковой сумки, при асептическом панкреонекрозе, выполнено у 74 (49,6%) больных, дренирование параколярных пространств у 30 (20,1%) больных. При наличии билиарной гипертензии и деструктивного холецистита лапароскопическая холецистэктомия выполнена 32 (21,4%) больным, эндоскопическая папиллосфинктеротомия - 19 (12,7%) больным. При асептической секвестрации ППИ

выполнялись миниинвазивные хирургические вмешательства в виде наружного дренирования по «полуоткрытому» типу. При гнойно-септической секвестрации ППИ проводились миниассистированные миниинвазивные программированные некрэктомии и дренирование забрюшинного пространства. Больным с гнойным панкреатитом и забрюшинной флегмоной применялись «открытые» оперативные вмешательства.

Наблюдалось снижение количества гнойно-некротических осложнений в основной группе 16,6% (12 больных) по сравнению с контрольной группой - 32,4% (25 больных).

В основной группе умерло 11 больных - 3 от ферментативного шока и респираторного дистресс-синдрома, 4 от острой сердечно-сосудистой недостаточности и 3 - от гнойно-септического шока с полиорганной недостаточностью. Летальность в основной группе составила 15,2%. В контрольной группе основными причинами смерти были прогрессирующее септическое состояние, аррозивные кровотечения, полиорганная и острая сердечная недостаточность. Летальность составила 27,2% (21 больной). Выводы. У половины больных с использованием методов экстракорпоральной детоксикации в комплексной терапии ОДП наблюдается «обрыв» заболевания на ранних стадиях развития и, как следствие, снижение количества гнойно-некротических осложнений с 32,4% до 16,6% и общей летальности с 27,2% до 15,2%. Применение мембранного плазмафереза в комплексном хирургическом лечении острого деструктивного панкреатита позволяет существенно уменьшить проявления синдрома эндогенной интоксикации, острой почечной недостаточности, достичь более быстрого уменьшения болевого синдрома.

---

#### Литература:

1. Костенко В.С. Современные медицинские технологии в комплексной терапии синдрома эндогенной интоксикации / Костенко В.С. // Украинский журнал хірургії.-2008.-№ 2.- С. 109-110.
  2. Ярема И.В. Острый панкреатит / И.В.Ярема // Мед. газета. 2003. - №72. - С. 75-78.
  3. Белки плазмы крови у больных панкреонекрозом /А.П. Чадаев и др. // Хирургия. 2004. - № 7. - С.15-18.
  4. Лекции по хирургии / под ред. В.С.Савельева. М.: Издател. дом «Медиа Медика», 2003. - 408с.
  5. Избасаров Р.Ж. Возможности эндовидеохирургической технологии в лечении острого панкреатита / Избасаров Р.Ж. // Эндоскопическая хирургия.- 2009. № 6.- С. 40- 42.
  6. Кондратенко П. Г. Хірургічна тактика у хворих на некротичний панкреатит. Актуальні проблеми стандартизації у невідкладній абдомінальній хірургії / П. Г. Кондратенко, О. О. Васильєв, М. В. Конькова // Матеріали першої Всеукр. наук.—практ. конф. — Львів, 2004.— С. 124 — 125.
  7. Агапов М.А. Роль цитокинов в развитии острого панкреатита / Агапов М.А., Горский В.А., Хорева М.В. [и др.] // Анналы хирургической гепатологии.- 2009.- Т. 14, № 3.- С. 85- 90.
  8. Аверкиев В. Л. Коррекция иммунологических нарушений у больных панкреонекрозом / В. Л. Аверкиев, В. С. Тарасенко, Т. В. Латышева // Иммунология.— 2002. — Т. 3, № 6. — С. 359 – 363.
  9. Connor S., Raraty MG., Howes N. Surgery in the treatment of acute pancreatitis –minimal access pancreatic necrosectomy. Scand J. Surg. 2005. – N. 2 – P. 135-42.
  10. Протокол обследования и лечения больных острым панкреатитом. //
  11. Методические рекомендации под ред. Шевченко Ю.Л. – 2006. – М. – 16 с.
-

# EVALUAREA DIAGNOSTICULUI ȘI TRATAMENTULUI PACIENȚILOR CU INSULINOM PANCREATIC

## DIAGNOSTIC EVOLUTION AND TREATMENT PATIENTS WITH PANCREATIC INSULINOMA

Vladimir HOTINEANU<sup>1</sup>, Adrian HOTINEANU<sup>2</sup>, Anatol CAZAC<sup>2</sup>, Serghei RUSU<sup>2</sup>, Elena MORARU<sup>2</sup>, Vitalie GRECU<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Prof. Univ., dr. hab. în med., Membru Corespondent al AȘ a Republicii Moldova, Om emerit, Laureat al Premiului Național, USMF „Nicolae Testemițanu”.

<sup>2</sup>Prof.univ., dr. hab. în med., USMF „Nicolae Testemițanu”.

<sup>2</sup>dr.în med., conf. cerc., cercetător științific coordonator, USMF „Nicolae Testemițanu”.

<sup>2</sup>dr. în med, conf. universitar, USMF „Nicolae Testemițanu”.

<sup>2</sup>Șef secție reanimatologie SCR, medic categorie superioară.

<sup>3</sup>medic- rezident, USMF „Nicolae Testemițanu”.

### Rezumat

În perioada 01.02.1993 - 01.12.2013 în cadrul Clinicii Chirurgie nr.2 au fost internați și operați 7 pacienți cu vârsta medie 46,3 ani, cu diagnosticul de “Insulinom pancreatic”. Diagnosticul a fost stabilit în baza simptomelor neuro-psihiice și adrenergice, indicelor de laborator (glicemia scăzută, insulina ridicată) și metodelor imagistice CT, RMN. Operațiile de elecție au fost: 3 pancreatectomii corporo - caudale cu prezervarea splinei, 2 pancreatectomii corporo - caudale fără prezervarea splinei și 2 enucleeri ale tumorii.

### Summary

In the period 01.02.1993 – 01.12.2013 in the Surgery Clinic No.2 were hospitalized and operated on 7 patients with a mean age 46.3 years, diagnosed with “pancreatic insulinoma”. The diagnosis was established based on neuro-psychiatric symptoms and adrenergic laboratory indices (low blood sugar, high insulin) and CT imaging methods, MRI. Elective operations were: 3 pancreatectomy corporo - tail with splenic preservation, two pancreatectomy corporo – tail with preservation of the spleen preservation and two enucleation.

### Introducere:

Hiperinsulinismul organic reprezintă o maladie rară ce are cel mai des ca cauză insulinomul (tumoră a celulelor B a pancreasului, care reprezintă 80-90% din tumorile pancreasului endocrin) (4). Această maladie pe parcursul a 3-5 ani de la debut, duce la o encefalopatie manifestă cu pierderea capacității mintale. Diagnosticul și tratamentul insulinomului până la moment reprezintă unele din cele mai mari probleme al chirurgiei endocrine din toată lumea. Din metodele imagistice de perspectivă la etapa actuală ce permit determinarea localizării tumorii sunt: CT, RMN, Octreoscan, EcoEDS (7).

### Scopul studiului:

Studierea particularităților clinico-paraclinice, analiza rezultatelor tratamentului chirurgical contemporan al pacienților cu insulinom pancreatic.

### Materiale și metode:

În perioada 01.02.1993-01.12.2013 în cadrul Clinicii 2 Chirurgie au fost internați și operați 7 pacienți cu vârsta medie 46,3 ani (limitele absolute 16-70ani), cu diagnosticul de “Insulinom pancreatic”.

### Rezultate și discuții:

Incidența insulinoamelor după datele de literatură este de 0,1 - 2 cazuri noi anual la 100.000 locuitori (11). Repartiția pe sexe este în favoarea sexului feminin (în raport sex masculin / sex feminin este de 2/3), cu maximum de incidență în jurul vârstei de 50 de ani (6). În cazurile studiate tumorile au fost întâlnite doar la sexul feminin cu vârsta medie 46,3 ± 8,5ani (limitele absolute 16-70 ani). Tumorile au avut dimensiunile medii 1,68cm (0,8-

2,5cm) determinate imagistic, iar localizarea a fost corporală în 5(71,4%) cazuri și respectiv caudală - 2(28,56%)cazuri.

În cazurile noastre s-a determinat că evoluția clinică până la stabilirea diagnosticului și apariția crizelor hipoglicemice și convulsive au fost superior datelor de literatură, cu o medie de 3,85 ani. Simptomica în insulinom este dependentă de intervalul de timp până la depistare și vârsta pacientului. S-a determinat că în insulinom clinica este predominantă de 3 simptome: neuropsihice, adrenergice și digestive. Simptomele neuropsihice au fost determinate de: crize hipoglicemice cu pierderea cunoștinței - 6(85,68%) cazuri; convulsii, fatigabilitate, amețeli - 4(57,12%) cazuri; cefalee - 3(42,84%) cazuri; tulburări de memorie, atenție, vorbire, pierderea echilibrului, agitație, neliniște, confuzii - 2(28,56%) cazuri; absențe, tulburări motrice și cognitive, somnolență, paretezii a membrelor inferioare, tulburări psihice de tip maniaco - 1(14,28%) caz. Simptomele adrenergice s-au manifestat prin transpirații profuze - 5(71,40%)cazuri; tremurături - 4(57,12%) cazuri; palpitații, paloare - 3(42,84%) cazuri; dureri precordiale - 2(28,56%) cazuri; dispnee -1(14,28%)caz. Simptomele digestive au fost predominante: senzație de foame intensă - 4(57,12%) cazuri, obezitate, disconfort abdominal - 3(42,84%) cazuri, dureri epigastrale, grețuri - 2(28,56%) cazuri; meteorism, pirozis, vome - 1(14,28%) caz. Scăderea lentă și prelungită a glicemiei, au dus la predominarea la pacienți a unei clinici neuropsihice cu semne de suferință subcorticală și convusii în 6(85,68%) cazuri, ca urmare a scăderii utilizării oxigenului cu hipoxia SNC și astfel necesitând de medicație anticonvulsivantă în 4(57,12%) cazuri. Simptomele adrenergice în 5(71,40%) cazuri au fost determinate de scăderea rapidă a glicemiei, fără perturbarea utilizării oxigenului de către SNC. În urma efectuării analizei generale a singelui s-a determinat: anemie gr.1 la 3(42,84%)



pacienți; neutrocitoză cu devierea formulei leucocitare spre stînga, cu limfopenie relativă la un (14,28%) pacient; VSH mult crescut cu media 25 mm Hg la 3(42,84%) pacienți, ceea ce ne orientează spre o afecțiune tumorală. La analiza biochimică a sîngelui în toate cazurile modificări patologice nu s-au determinat cu excepția glicemiei (Tabelul I.). La analiza generală a urinei s-au depistat semne de afecțiune renală nesemnificative (glucozurie, proteinurie) la 3( 42,84%)pacienți.

**Tabelul I.**  
**Determinarea valorilor glicemiei în mmol/l a cazurilor studiate**

Numărul cazului	La internare	În timpul unei crize convulsive	În timpul unei crize hipoglicemice	După administrarea soluției de glucoză	Pre operator	Post operator	La externare
1 caz	3,4	5,7	1,4	13	3,8	5,5	5,2
2 caz	2,92	3,2	1,5	7	2,75	4,7	5,4
3 caz	3,6	3,1	1,5	6,2	3,4	4,5	4,2
4 caz	2,2	3	2,3	5,5	2,2	4,2	4,8
5 caz	3,3	2	1,1	8	2,1	3,9	5,7
6 caz	2	4	1,3	6	2,5	4,3	5,3
7 caz	1,6	4	1,5	8,6	2,0	5,7	5,0
Media cazurilor	2,71	3,57	1,51	7,75	2,67	4,68	5,08

Valorile glicemiei (Tabelul I): la internare au fost scăzute - media 2,71 mmol/l (limitele 2,0 - 3,4mmol/l); în timpul unei crize convulsive - media 3,57 mmol/l (limitele 2-5,7mmol/l); în timpul unei crize hipoglicemice - media 1,51 mmol/l (limitele 1,1- 2,3 mmol/l), extrem de scăzute ce confirmă 1 criteriu al triadei Whipple; după administrarea soluției de glucoză - media 7,75 mmol/l (limitele 5,5 - 13mmol/l) pentru ameliorarea simptomatologiei, ce ne confirmă criteriul al 3-lea al triadei Whipple; preoperator - media 2,67 mmol/l, scăzută (limitele 2,0 - 3,8mmol/l); postoperator - media 4,68 mmol/l (limitele 3,9 - 5,7mmol/l) se observă normalizarea ei și dispariția simptomatologiei insulinomului ca rezultat al eficacității intervenției chirurgicale; la externare - media 5,08 mmol/l (limitele 4,2 - 5,7mmol/l) deocamdată au fost în limitele normei.

Diagnosticul de insulinom a fost suspectat la internare pe baza triadei Whipple:

- Hipoglicemie** – glicemie a jeune sub 2,78mmol/l (în cursul crizelor glicemiile au oscilat între 1,11 – 2,75mmol/l).
- Manifestări neuropsihice** - agitație, neliniște, somnolență, pierderea cunoștinței, convulsii.
- Dispariția simptomelor la administrarea glucozei intravenos.** În unele cazuri Triada Whipple nu este specifică de a stabili cu certitudine diagnosticul de insulinom (12), pe lângă glicemie este necesar de a determina valorile insulinei serice și peptidului C, indicele insulinemie/glicemie care va depăși valoarea 0,3 (5).

$$I = \frac{\text{Insulinemie (microU/mL)}}{\text{Glicemie (mg\%)}} \cdot \frac{\text{Insulinemie (microU/mL)}}{\text{Glicemie (mg\%)}} > 0,3;$$

(1mmol/l = 18mg%)

I (mediu) = 39,23μU/mL / 45,8mg% = 0,85.

La evaluarea imunochimică a insulinei și peptidului C s-a determinat că la acești bolnavi valoarea medie a insulinei este de 39,23 μU/mL (cu limitele 4,82 – 79,9 μU/mL - norma -2,6-24,9 μU/mL). Valoarea medie a peptidului C 4,6 ng/ml (cu limitele 2,2 - 12 ng/ml; Norma-0,7-1,9 ng/ml). Elevarea substanțială a acestor indice ridicate ne indică o hipersecreție a celulelor B. Deci „I” insulemie /glicemie dat are o specificitate de 85% în stabilirea diagnosticului de insulinom.

Nivelul ridicat al hormonilor ne orientează spre stabilirea diagnosticului de insulinom. Nivelurile celorlalți hormoni la pacienți au fost în limite normei ce a permis excluderea pato-

logiei funcționale endocrine. Diagnosticul de laborator determină prezența insulinomului, dar pentru aprecierea localizării este necesar de a efectua metode de diagnostic imagistice, care au o eficacitate de 60% în stabilirea actului chirurgical (6). La 6 pacienți s-a efectuat FEGDS unde a fost exclusă localizarea duodenală a tumorii; la 3 pacienți a fost diagnosticată o gastroduodenită cronică. **Ecografia abdominală** efectuată la toate pacientele s-a dovedit a fi pozitivă doar într-un caz (14,28%, Tabelul II), avînd o sensibilitate mai mică față de datele din literatură (35%) (9). În acest caz ecografia abdominală a determinat o formațiune rotundă, hipocogenă, bine delimitată cu diametrul 2,5cm, la nivelul corpului pancreatic.

La 5 pacienți s-a efectuat CT craniană, care a exclus în-cadrarea insulinoamelor în MEN 1, lipsa modificărilor organice, nivelul hormonal normal al hipofizei, calciul și fosforul seric în limetele normei.

**Tomografia computerizată (CT)** a fost aplicată la 4 pacienți din studiu, și a fost pozitivă la 3 pacienți (75%), avînd o sensibilitate mai mare comparativ cu datele de literatură (50%) (9). CT la pacientele date a determinat la nivelul corpului pancreasului formațiuni cu diametrele 0,8cm (1caz) și 1,6cm (2 cazuri), hiperdense, slab conturate, omogene. CT în regim angiografic a pancreasului a fost aplicată la 4 pacienți și a avut rezultate pozitive în 3(75%)cazuri, determinînd formațiuni rotunde cu diametrele 0,8; 1,6 și 2,5 cm, hiperdense, slab conturate, omogene la nivelul corpului pancreasului avînd o sensibilitate mai mică comparativ cu datele de literatură (93%) (Tabelul II) (9).

RMN a fost efectuată la 4 pacienți, avînd aceeași sensibilitate ca și în datele literaturii de specialitate (Tabelul II) (2). RMN a determinat în 2 cazuri formațiuni de volum la nivelul cozii pancreasului cu diametrele de 1,8 și 2cm; și într-un caz la nivelul corpului cu dimensiunea de 1,6 cm; avînd conturul neregulat și structura neomogenă specific insulinoamelor.

**Tabelul II**

**Sensibilitatea metodelor imagistice a cazurilor studiate în comparație cu datele de literatură.**

Metoda imagistică	Cazurile studiate	Datele de literatură
Ecografia abdominală	14,28%	35%
CT în regim standard	75%	50%
CT în regim angiografic	75%	93%
RMN	75%	75%
Angiografia	---	85%
Scintigrafia cu octreotid marcat	---	50%
EcoEDS	---	95%

Arteriografia selectivă sau supraseductivă (combinată sau nu cu infuzia de calciu care stimulează secreția de insulină numai din țesut neoplazic) este o metodă invazivă și are o sensibilitate de 85% în diagnosticul insulinomului (1). Există metode imagistice extrem de performante care se utilizează peste hotarele țării noastre, acestea sunt: Tomografia cu emisie de pozitroni, Scintigrafia cu octreotid, ecoEDS. Tomografia cu emisie de pozitroni are o sensibilitate de pînă la 93 - 95% în localizarea Insulinomului (1); Scintigrafia cu octreotid marcat se bazează pe identificarea receptorilor de somatostatina la nivelul celulelor insulare tumorale, însă trebuie de ținut cont că circa 50% din aceste celule sunt lipsite de astfel de receptori dînd prin urmare rezultate negative, care nu va exclude insulinomul (10).

O metodă de ultimă generație este ecoendoscopia (ecoEDS), care poate identifica neoplasme de 2–3mm, avînd o sensibilitate de 95% în diagnosticul insulinomului. Cu ajutorul ei se poate de efectuat puncția, biopsia pentru diagnosticul morfopatologic, astfel confirmînd diagnosticul tumoral preoperator (10).

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.

Tratamentul chirurgical necesită aplicarea îndată ce s-a determinat diagnosticul de insulinom pentru a preveni tulburările neuropsihice ireversibile (3). Ca variante tehnice sunt aplicate: enucleerea sau enucleorezecția (laparoscopică ori deschisă) și pancreatectomiile (DPC, pancreatectomia distală cu sau fără prezervarea splinei, pancreatectomia subtotală, rezecțiile segmentare în diferite variante, pancreatectomia totală e.t.c.); alegerea unei din aceste metode este determinată de localizarea, numărul, dimensiunea și histologia tumorii (3). În 2 (28,56%) cazuri s-a aplicat enucleerea chirurgicală a insulinomului ținând cont de localizarea corporală și dimensiunile mici (0,8; 1,6cm) determinate imagistic (Tabelul III). La 3(42,84%) paciente s-a practicat pancreatectomia corporo - caudală cu prezervarea splinei (Tabelul III), ținând cont de localizarea caudală cu (dimensiunile tumorii de 1,8 și 2 cm) în 2 cazuri și într-un caz localizarea corporală cu dimensiunea tumorii de 1,5 cm. În 2 (28,56%) cazuri s-a practicat pancreatectomia corporo -caudală fără prezervarea splinei (Tabelul III.).

Tabelul III

## Intervențiile chirurgicale aplicate pacienților cu insulinom.

Intervenția chirurgicală	Nr. Cazuri	%
Enucleere	2	28,56%
Pancreatectomie corporo - caudală cu prezervarea splinei	3	42,84%
Pancreatectomie corporo – caudală fără prezervarea splinei	2	28,46%

Pentru confirmarea diagnosticului de insulinom în toate cazurile s-a efectuat examenul histo-patologic (Tabelul IV.) al țesuturilor rezecate intratorator.

Tabelul IV

## Examenul histopatologic al biopsatelor pancreatice.

Examenul histo - patologic	Nr. cazuri	Procentajul
Adenom trabecular	4	42,84%
Adenom cu dispoziție cordonală și insulară	1	14,28%
Nesidioblastom cu zone Grimelius pozitive	1	14,28%
Hiperplazie insulară	1	14,28%
Carcinoid malign	1	14,28%

La 3(42,84%) pacienți s-a apreciat adenom trabecular de o culoare violet - cenușie, cu o nuanță mai închisă decât restul țesutului pancreatic normal și o consistență dură (Fig.1.1). În câte un caz am întâlnit: adenom cu dispoziție cordonală și insulară (14,28%), nesidioblastom cu zone Grimelius pozitive (14,28%), hiperplazie insulară (14,28%), carcinoid malign (14,28%).

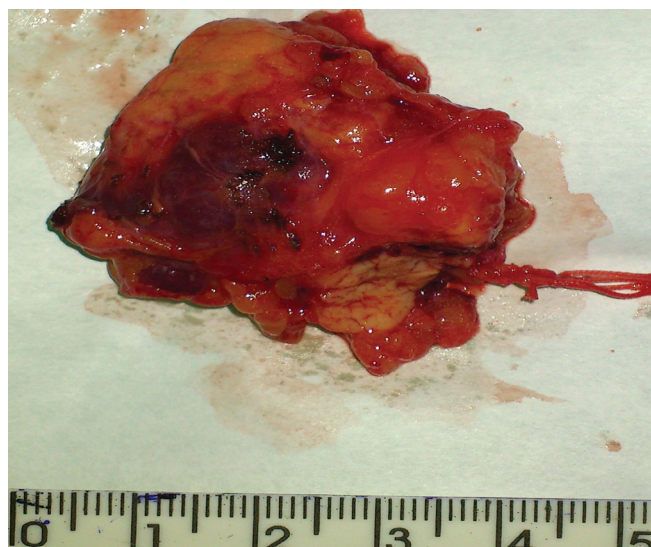


Fig.1. Piesă operatorie. Insulinom pancreatic.

Postoperator starea pacienților s-a ameliorat (dispariția simptomatologiei și normalizarea glicemiei, insulinei serice și peptidului C) cu dinamica pozitivă, fără complicații. 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 (8).

**Caz clinic.** Pacienta C.C.A. vîrsta 70 ani (09.03.1943), a fost internată pe 14.11.2013 în SCR, clinica 2 chirurgie cu diagnosticul: "Insulinom pancreatic", cu frecvente come hipoglicemice. Nefrolitiază a rinichiului drept. Pancreatită posttraumatică formă mixtă. Pielonefrită cronică în faza de remisie. Angor pectoral de efort st.2. Hipertensiune arterială gr.III, risc adițional înalt. IC II (NYHA).

La internare pacienta prezenta următoarele acuze: crize de hipoglicemie cu comă periodică cu o frecvență de una pe zi, slăbiciune generală, cefalee, amețeli, tremurături, agitație.

Historicul bolii: În ultimile 6 luni pacienta a observat că suportă o senzație de foame intensă (neluînd în considerare regimul alimentar adecvat), slăbiciune generală, astenie, transpirații frecvente, tremurături în tot corpul, periodice stări sincopale. În legătură cu stările sincopale a fost consultată de neurolog, unde s-a exclus o patologie a creierului. Pe data de 25.10.2013 este adusă de A.M.U. în secția de primire a SCR din loc public (piață) cu clinica de comă hipoglicemică (glicemia – 1,6 mmol/l). Pacienta a fost internată în secția de endocrinologie a SCR cu diagnosticul: Sindrom hiperinsulinic de etiologie necunoscută cu frecvente stări hipoglicemice. Insulinom.

În urma investigării s-a stabilit: nivelul insulinei serice 29,41μU/mL (norma -2,6-24,941μU/mL); Glicemia nictemirală de la 2,0mmol/l pînă la 8,6 mmol/l(pe fonul administrării Sol. Glucosă 40%-60ml, Sol.Dexametazoni 1ml(4mg) în bolus. Infuzii Sol.Glucosă 5% -400ml în trusă). CT a organelor abdominale a stabilit: Formațiune de volum în regiunea corpului pancreatic (1,61 X 1,22 X 1,52 cm) hiperdensă, clar conturată, omogenă, caracteristică insulinomului. Luîndu-se în considerare starea pacientei manifestată de stări hipoglicemice în orele matinale, prezenței formațiunii de volum în regiunea corpului pancreatic la CT s-a stabilit diagnosticul: Insulinom pancreatic în regiunea corporală. Pe 13.11.13 pacienta este spitalizată în secția chirurgie HBP a SCR.

Anamneza vieții: Pacientă a fost operată (2012) pentru bazaliom cutanat în regiunea scapulară dreaptă.

Examenul obiectiv: Starea generală gravitate medie, conștiința clară, reacțiile adecvate. Din partea altor organe și sisteme careva modificări patologice nu au fost identificate la examenul obiectiv cu excepția mării abdomenului în volum din contul țesutului adipos cu imposibilitatea palpării organelor abdominale.

Examenul de laborator și instrumental: Glicemia (monitorizarea în dinamică): 14.11.13.-15.3mmol/l. 15.11.13. 8<sup>00</sup>-1,8mmol/l. 15.11.13. 18<sup>00</sup>-15.3mmol/l. 16.11.13. 18<sup>00</sup>-3.3mmol/l. 17.11.13.-3.6mmol/l. 18.11.13.-4,0mmol/l. 19.11.13. - 6.3mmol/l. 21.11.13.-8,8mmol/l. 22.11.13. 8<sup>00</sup>-5,0mmol/l. 22.11.13.12<sup>00</sup>-11,0mmol/l. 23.11.13. 8<sup>00</sup>-4,0mmol/l. 23.11.13.12<sup>00</sup>-12,4mmol/l. 24.11.13. 8<sup>00</sup>-6,1mmol/l. 24.11.13.12<sup>00</sup>-14,4mmol/l. 25.11.13. 8<sup>00</sup>-6,7mmol/l. 26.11.13.12<sup>00</sup>-5,7mmol/l.28.11.13.12<sup>00</sup>-5,2mmol/l. Analiza sumară a urinei (13.11.13): culoarea galbenă deschisă, slab opacă, reacție acidă, Glucoza -, Proteine +, celule epiteliale - 2-3 în c/v, leuc.-3-4 în c/v. Statutul hormonal (13.11.13): TSH-0,44mU/l (norma- 0,3- 4,5mU/l); T3 - 3,97pmol/l (norma -2,5-5,8 pmol/l); T4 -10,8pmol/l (norma - 10-25pmol/l); **Insulina serică - 79,9 μU/mL** (norma - 2,6-24 μU/mL). ECG (28.10.13): bradicardie sinusală, AEC - oblică, FCC -72/min. FEGDS (12.04.12): Concluzie: Gastroduodenită.

USG abdominală(15.11.13).Concluzie:Modificări difuze în parenchimul pancreasului.

EcoCord+Doppler (02.11.13) Aorta ascendentă îngroșată. Hipertrofia miocardului în ventricolul stâng. Micșorarea funcției miocardului ventricolului stâng (F.E.-59%). Dereglarea funcției diastolice a ventricolului stâng.

CT în faza arterială, porto-venoasă și parenchimatosa (02.11.13).Concluzie: În porțiunea corporală a pancreasului se determină o formațiune de volum rotundă, cu contur clar, hiperdensă, omogenă cu dimensiunile (1,61 X 1,22 X 1,52 cm). Hepatomegalie moderată. Colecistită cronică calculoasă. Angiolipom a rinichiului stâng. Calcinat în rinichiul stâng. Nefrolitiază pe dreapta. Chist hepatic pe stînga. Hemangiom corpului vertebrei L4. Ateroscleroza aortei abdominale și arterelor vertebrale.

Consultația specialiștilor: **a.Consultația neurologului** (25.10.13). Concluzie: Ateroscleroză cerebrală de genăză mixtă stadiul II. **b.Consultația oftalmologului**(30.11.13)-Ateroscleroza bilaterală a arterelor retinei optice stadiul I-II. **c.Consultația urologului**(02.11.13)-Nefrolitiază pe dreapta. Pielonefrită cronică în faza de remisie. **d.Consultația cardiologului**(25.10.13)-Cardiomiopatie aterosclerotică dismetabolică st.II A. Hipertensiune arterială gr.II risc adițional înalt. IC II(NYHA).

Tratamentul: După realizarea unei pregătiri intensive operatorii cu soluții perfuzabile hiperglicidice și profilaxia trombozei venoase pacienței s-a decis intervenția chirurgicală. Pe 18.11.13 se intervine chirurgical - Pancreatctomie corporo-caudală fără prezervarea splinei (Fig.2). Colectectomie. Intraoperator la nivelul corpului pancreasului s-a pus în evidență o formațiune ovală, bine delimitată, de consistență crescută, cu diametrul de aproximativ 1,6cm . Restul pancreasului nu a prezentat vizual și palpator alte modificări. Bontul pancreat s-a suturat cu fire separate de polipropilen 4. Drenajul peritoneal a fost simplu, cu un singur tub de dren situat peripancreatic. Examenul patohistologic (25.11.13) unde a confirmat diagnosticul de Insulinom (Carcinoid malign - de culoare cenușie-pală,cu o nuanță mai închisă decît restul țesutului pancreatic normal, și o consistență dură).

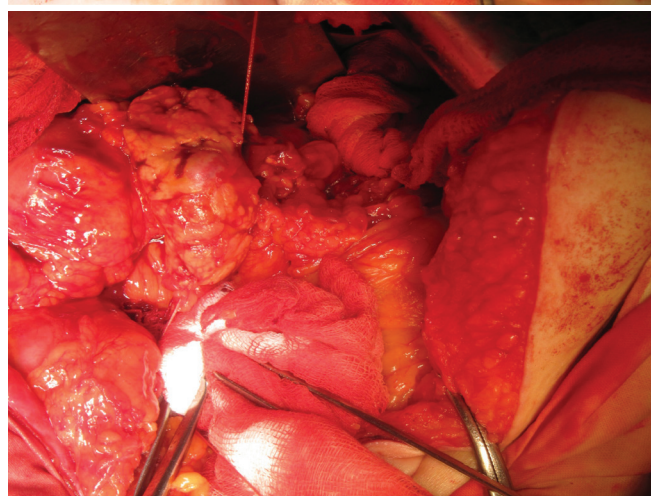
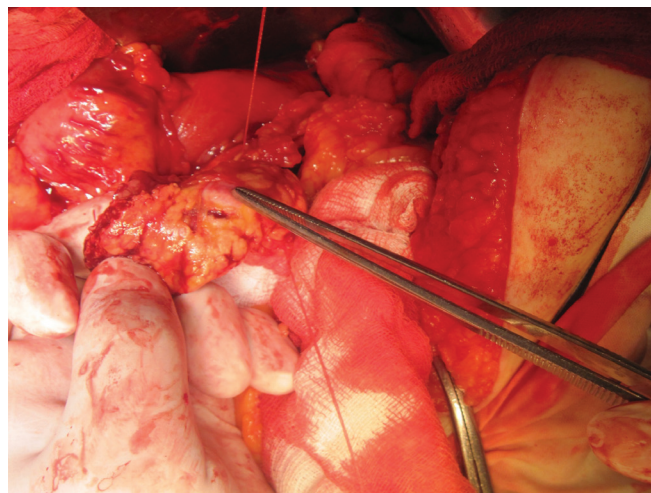


Fig.2. Etape intraoperatorii. Splenopancreatctomie corporo-caudală.

Postoperator starea pacienței satisfăcătoare, este externată la a 7-a zi postoperator.

### Concluzii:

1. Diagnosticul perioperator al insulinomului în pofida metodelor performante de laborator și imagistice rămîne în continuare principala problemă determinînd întîrzierea tratamentului, înlăturarea tumorii fiind o premiză obligatorie.
2. Diagnosticul de insulinom poate fi stabilit pe baza tabloului clinic (simptomele neuropsihice, adrenergice și digestive), datelor de laborator (hipoglicemie, creșterea insulinei serice și peptidul C), metodelor imagistice performante CT în regim standart și angiografic, RMN.
3. Decizia intervenției chirurgicale (enucleere sau pancreatctomie) este dependentă de localizarea, dimensiunile tumorii determinate imagistic și tipului histologic la biopsie.

### Bibliografie:

1. AHLSTROM H., ERIKSSON B., BERGSTROM M., BJURLING P., LANGSTROM B., OBERG K. - Pancreatic neuroendocrine tumors: diagnosis with PET. *Radiology*, 1995, 195:333.
2. APESTRAND F., KOLMANNSSKOG F., JACOBSEN M. - CT, MR imaging and angiography in pancreatic apudomas. *Acta. Radiol.*, 1993, 34:468.
3. BEGER H.G., BUCHLER M. - Endocrine tumors of the pancreas. In "Hepatobiliary and pancreatic malignancies, diagnosis, medical and surgical management" sub redactia lui Lygidakis N.J., Tytgat G.N.J., Ed. Thieme Medical Pub. Inc., 1989, pag. 328-335.
4. BOTGGER T. Surgical treatment and outcome in insulinoma. *Zentralbl. Chir.*- 2001. -Bd.26, H.4.- S.273-278.
5. JUVARA I., Dragomirescu C. Insulinoamele în Cancerul și alte tumori ale sistemului endocrin, s. red. I. Chircuță, Colectia Enciclopedia Oncologică, Vol. 14, 1984, Cluj-Napoca, 262-283.
6. KUZIN N.M., EGOROV A.V., KONDRASHIN S.A. Preoperative and intraoperative topographic diagnosis of insulinomas. *World J. Surg.*, 1998, 22:593.
7. MARUBAYASHI S., TANAKA T., SHIMIZUY. et al. "Tumor localization studies and surgical treatment in patients with insulinoma"//Hiroshima J. Med. Sci.- 1998. -Vol.47, № 2. - P.69-72.
8. NORTON J.A., MOLEZ F.G. Neoplasm of the endocrine pancreas. În "Digestive tract surgery" sub redacția lui Bell H.R. Jr, Rikkers FL, Mulholland WM. Ed Lippincott- Raven Publishers, 1996, pag.879-894.
9. POSPAI D. Tumorile pancreasului endocrin în *Tratat de hepatogastroenterologie*, vol. 2, s. red. L. Buligescu, Ed. Medicală Amaltea, București 1999, 971-987.
10. SERVICE F.J., MCMAHON M.M., O'BRIEN P.C., BALLARD D.J. Functioning insulinoma: Incidence, recurrence, and long-term survival of patients - A 60-year study. *Mayo Clin. Proc.*, 1991, 66:711.

11. TĂRCOVEANU E., LUPĂȘCU C., MOLDOVANU R., DIMOFTE G., EPURE O., MOGOAEV., MITOCARU V., DANIIL C., FLOREA N. Insulinoamele pancreatice, Jurnalul de Chirurgie, 2005, 1:142.
12. 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
13. HOTINEANU V., CAZAC A., HOTINEANU A., IVANCOV V., COTONEȚ A., PRIPA V., BURGOCIS. Clinic diagnosis end treatment features of pancreatic insulinoma. *Chirurgie*. 2013, vol.108, supliment 1, pp.S260-S261. ISSN: (22)-9118; ISSN (online): 1842-368X. (IF: 0.777).

УДК: 618.3-06:616.921.5-022.7-578.832.1]-07

## ВИРУС ГРИППА А/Н1Н1 - КАЛИФОРНИЯ У БЕРЕМЕННЫХ: СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

**И.В. ШПАК**

*Одесский национальный медицинский университет, кафедра акушерства и гинекологии №1 (Заведующий кафедрой академик НАМН Украины, д.мед. н., профессор Запорожан В.Н.), г. Одесса, Украина.*

### Резюме:

Для усовершенствования диагностического алгоритма вируса гриппа А/Н1Н1 - Калифорния 2009 обследовано 214 беременных. Применены общеклинические, инструментальные, лабораторные, вирусологические методы исследования. На основании клинко-эпидемиологических и лабораторно-инструментальных данных диагноз гриппа достоверно установлен у 129(60,3%) беременных, с помощью вирусологического обследования - у 100,0% наблюдений. Для диагностики гриппа А/Н1Н1 - Калифорния 2009 необходимо применять клинко-эпидемиологические, лабораторно-инструментальные, вирусологические методы исследования. Для быстрой вирусологической диагностики гриппа следует применять метод иммунофлюоресценции, иммунохроматографический экспресс-метод, полимеразную цепную реакцию на РНК вируса гриппа. В серологической диагностике гриппа необходимо применять реакции иммуноферментного анализа, микронейтрализации, реакции торможения гемагглютинации и культуральный метод.

**Ключевые слова:** вирус гриппа А/Н1Н1 - Калифорния 2009, диагностика, беременность.

### The resume:

214 pregnant women are surveyed for improvement of diagnostic algorithm of a virus of flu A/H1N1 - California 2009. General-clinic, tool, laboratory, virologic methods of research are applied. The diagnosis of a flu authentic is established at 129 (60,3%) pregnant women on the basis of the clinic-epidemiological and laboratory-tool data, by means of virologic inspection - at 100,0 % of supervision. It is necessary to apply clinic-epidemiological, laboratory-tool, virologic methods of research to diagnostics of flu A/H1N1 - California 2009. It is necessary to apply a method to fast virologic diagnostics of a flu an express method immunofluorescein, immunochromatography reactions, a method of polymerasis chain reaction on RNC of flu virus. It is necessary to apply in cerologic diagnostics a flu reactions of immunoenzymes analysis, microneutralizations and braking reactions hemagglutination, a method of cellular growth.

**Keywords:** virus of flu A/H1N1 - California 2009, diagnostic, pregnancy.

### Введение

Грипп - самое частое острое вирусное инфекционное заболевание у беременных, которое передается воздушно-капельным и трансплацентарным путем. Во время эпидемии болеет 30-40% населения [1,2,4].

Выделяют 3 серологических типа вируса гриппа: А, В, С. Установление диагноза обычного гриппа в период эпидемической вспышки не представляет трудностей при наличии типичных клинических проявлений заболевания (со всех острых респираторных заболеваний (ОРЗ) - около 90%) [6,7].

В межэпидемический период, когда преобладают атипичские формы гриппа, клинически его сложно от-

личить от других острых респираторных инфекций, поскольку на долю гриппа в настоящее время приходится лишь 3-5% от общего количества ОРЗ. В это время диагноз гриппа можно установить только после специального лабораторного вирусологического подтверждения [5,10].

Современной медицине стал известный новый пандемический грипп, вызванный вирусом А/Н1Н1 - Калифорния 2009. Клинко-эпидемиологическими критериями диагностики гриппа А/Н1Н1 - Калифорния 2009 являются повышение температуры тела свыше 38 °С в сочетании с катаром слизистых оболочек или затрудненным дыханием, кашлем; контакт с больным, у которого

подтверждено инфицирование вирусом нового гриппа А/Н1N1 - Калифорния 2009, за 7 дней до появления первых клинических признаков заболевания, или контакт с больным острым респираторным заболеванием невыясненной этиологии, которое закончилось летальным исходом, спустя 7 дней после появления первых клинических симптомов заболевания; данные о выезде или пребывании пациента в стране или территории, где есть сведения о вспышке нового гриппа А/Н1N1 - Калифорния 2009, на протяжении последней недели до начала заболевания [2,8].

Симптомы нового А/Н1N1 - Калифорния 2009 («свиного») гриппа у людей проявляются типичными симптомами обычного гриппа - повышение температуры тела, кашель, боль в горле и миалгии, а также симптомами острого респираторного заболевания. Временами наблюдаются гастроэнтерологические симптомы - боль в животе, тошнота, рвота, диарея. Грипп может быстро усложняться пневмонией (вирусной или вирусно - бактериальной), что подтверждается рентгенологически, но изменения на рентгенограмме не являются специфическими. В случае тяжелого течения болезни быстро развивается дыхательная недостаточность, которая на протяжении 1-2 недель от возникновения может привести к летальному исходу [6,9].

Дифференциальную диагностику гриппа необходимо проводить как с ОРЗ, так и с рядом других инфекций, которые начинаются с повышения температуры тела, интоксикации и катаральных явлений. Грипп и другие ОРЗ отличаются по локализации поражений дыхательных путей. Однако в случае гриппа страдают все отделы респираторного тракта. Вирусологическая диагностика гриппа дает возможность установления правильного диагноза [2,11].

Клинико-лабораторные диагностические критерии гриппа А/Н1N1 - Калифорния 2009 у беременных, которые относятся к группе риска, позволят своевременно диагностировать заболевание и применить отраслевые стандарты ведения лечебно-профилактических мер [3].

**Цель.** На основе анализа частоты клинических проявлений, параклинического и вирусологического обследования усовершенствовать диагностический алгоритм вируса гриппа А/Н1N1 - Калифорния 2009 у беременных.

### Материалы и методы

В амбулаторных и стационарных условиях проведен анализ частоты клинических проявлений, данных параклинического и вирусологического обследования проявлений гриппа А/Н1N1 - Калифорния 2009 в эпидсезоне 2009-2010 гг. у 214 женщин во время гестационных процессов.

Применены общеклинические методы обследования, сбор соматического и эпидемиологического анамнеза, инструментальные, лабораторные (клинические, биохимические), вирусологические методы исследования.

**Критериями клинической диагностики гриппа являлись лихорадка 38-39°C и выше, гиперемия слизистой ротоглотки, кашель, общая слабость, головная боль, заложенность носа, ринорея, лимфаденопатия, рвота, миалгии, инъекция сосудов склер, боль в горле, в грудной клетке, в животе, диарея, жесткое, ослабленное дыхание с наличием сухих или влажных хрипов, крепитация. По клиническому течению выделяли легкую, среднюю и тяжелую формы гриппа.**

Для вирусологической диагностики гриппа применяли экспресс-метод иммунофлюоресценции - определяли антигены вируса гриппа в мазках и отпечатках из носа; иммунохроматографический экспресс-метод - не требует лабораторного оснащения, подготовленных специалистов, может применяться непосредственно возле кровати больного, результат получают через 15-20 мин, позволяет установить тип и серотип вируса гриппа; полимеразной цепной реакции (ПЦР) на РНК вируса гриппа (референт-

ные величины - РНК к вирусу гриппа А/Н1N1 - Калифорния 2009 не выявлена).

Для окончательного подтверждения диагноза вируса гриппа А/Н1N1 - Калифорния 2009 в серологической диагностике применяли также реакции иммуноферментного анализа парных сывороток, взятых у больных в острый период болезни (к 5-му дня от начала заболевания) и в период реконвалесценции - через 12-14 дней (четырёхразовый и больше рост титра антител), микронеutralизации (титр микронеutralизирующих антител к вирусу А/Н1N1 1:80 или выше в образце непарной сыворотки взятой на 14-й день, или позднее после возникновения заболевания), реакции торможения гемагглютинации (титр антител 1:160 или выше), культуральный метод - выделение вируса из материала, взятого у больного путем заражения клеточных культур или куриных эмбрионов с последующей идентификацией выделенного вируса (полжительная вирусная культура)

Из параклинических исследований анализу подлежали общий анализ крови, общий анализ мочи, рентгеноскопия/графия легких.

### Результаты исследования и их обсуждение.

На основании клинико-эпидемиологических и лабораторно-инструментальных данных диагноз гриппа достоверного установлен у 129(60,3%) беременных.

Данные клинико-лабораторной и инструментальной диагностики гриппа А/Н1N1 - Калифорния 2009 у беременных представлены в таблице 1.

Таблица 1

Критерии клинико-лабораторной диагностики гриппа А/Н1N1 - Калифорния 2009 у беременных, n-206

Клинические симптомы	Абс	%
Лихорадка:	206	100,0
<38°C	49	23,8
38-39°C	94	46,6
>39°C	63	30,6
Гиперемия слизистой ротоглотки	206	100,0
Инъекция сосудов склер	40	19,4
Заложенность носа	88	42,7
Ринорея	55	26,7
Боль в горле	93	45,1
Общая слабость	136	66,0
Головная боль	82	39,8
Миалгии	46	22,3
Рвота	14	6,8
Боль в животе	21	10,2
Диарея	14	6,8
Лимфаденопатия	92	44,7
Кашель	145	70,4
Боль в грудной клетке	17	8,3
Везикулярное дыхание	37	18,0
Жесткое дыхание	163	79,1
Ослабленное дыхание	6	2,9
Сухие хрипы	31	15,0
Влажные хрипы	9	4,4
Крепитация	6	2,9
Нормоцитоз	96	46,6
Лейкопения	64	31,1
Лейкоцитоз	46	22,3
Нейтропения	53	25,7

Нейтроцитоз	36	17,5
Лимфоцитоз	116	56,3
СОЕ не повышена	160	77,7
СОЕ повышена	46	22,3
Следы белка в моче	160	77,7
Протеинурия	56	27,2
Цилиндрурия	34	16,5
Лейкоцитурия	72	35,0
Гематурия	26	12,6
Рентгеноскопия/графия легких норма	160	77,7
Рентгеноскопия/графия легких патология	46	22,3

**Критерии клиничко-лабораторной диагностики гриппа А/Н1N1 - Калифорния 2009 у беременных необходимо применять в первые трое суток от начала заболевания.** В более поздние сроки меняется клиническая картина с появлением различных осложнений. Грипп А/Н1N1 - Калифорния 2009 проявляется типичными симптомами обычного гриппа и острого респираторного заболевания. Для гриппа А/Н1N1 - Калифорния 2009 характерной является наличие лихорадки.

У беременных женщин субфебрильная температура до 38°C отмечена у 23,8% наблюдений, 38-39°C - у 46,6%, >39°C - у 30,6% наблюдений, частота которых была в 2,0 и 1,3 раз больше по отношению к субфебрильной лихорадке.

Вазопатическое и иммунодепрессивное действие вируса определяет развитие и характер местных изменений в виде катаральных явлений, которые проявляются не сразу, а через 3 суток после начала лихорадки. Гиперемия слизистой ротоглотки встречалась во всех обследованных с гриппом А/Н1N1 - Калифорния 2009.

Инъекция сосудов склер была присущей для 40 (19,4%) беременных, что в определенной мере свидетельствует о более выраженном поражении сосудов вирусом гриппа и связано с повышенной проницаемостью сосудистой стенки у данной категории пациентов. Заложенность носа, ринорея, боль в горле встречались у 42,7%; 26,7%; 45,1% случаев.

**Признаки выраженной интоксикации, характерной для гриппозной инфекции, которая вызвана вирусом гриппа А/Н1N1 - Калифорния 2009, проявлялись головной болью, головокружением, слабостью, разбитостью, ломотой в мышцах рук и ног, поясницы, болью в глазах, гиподинамией.** Общая слабость, головная боль, миалгии у беременных носили более выраженный характер и встречались у 66,0%; 39,8%; 22,3% случаев соответственно.

Признаками интоксикационного синдрома является также рвота, боль в животе, диарея как проявления альтеративного энтерита или энтероколита, которые во время беременности могут быть расценены как клинические симптомы раннего токсикоза, преэклампсии, угрозы прерывания беременности и встречались у 6,8%; 10,2%; 6,8% случаев.

Увеличение периферических лимфозузов, особенно подчелюстных, околоушных, шейных является реакцией на гриппозную вирусную инфекцию. У беременных лимфоидная реакция в виде лимфоаденопатии наблюдалась у 44,7% случаев.

Больных беспокоили кашель, чаще сухой, боль в грудной клетке, которые в беременных наблюдались у 70,4%.

При аускультации при гриппе А/Н1N1 - Калифорния 2009 характерным было жесткое, ослабленное дыхание, которое отмечено у 79,1% и 2,9% наблюдений. Сухие хрипы в легких диагностировано у 15,0% беременных, влажные хрипы и крепитация - у 4,9% и 2,9%, что было обусловлено гиперсекрецией желез бронхо - легочного дерева.

У беременных, больных гриппом А/Н1N1 - Калифорния 2009, лейкоцитарная реакция проявлялась лей-

копенией, лейкоцитозом у 31,1% и 22,3% случаев. **Нейтропения и нейтроцитоз выявлено у 25,7% и 17,5% наблюдений при наличии выраженного лимфоцитоза у 56,3%. При этом изменений в реакции оседания эритроцитов не происходило у 77,7% исследований.**

Как признаки интоксикации при гриппе А/Н1N1 - Калифорния 2009 у беременных выявлено наличие белка, цилиндрурии, лейкоцитурии, гематурии в моче. **Следы белка в моче выявлено у 77,7% случаев, выраженной протеинурии - у 27,2%, цилиндрурии - у 16,5%, лейкоцитурии - у 35,0%, гематурии - у 12,6% соответственно.**

При первичном обследовании рентгеноскопия/графия легких показала вариант нормы у 160(77,7%) наблюдений.

Для гриппа А/Н1N1 - Калифорния 2009 присущие осложнения со стороны дыхательной системы, которые в зависимости от тяжести гриппа проявлялись острым катаральным ларинготрахеобронхитом, фибринозно-геморагическим трахеобронхитом с некрозами, деструктивным пан-bronхитом, бронхопневмонией со склонностью к абсцедированию, гриппозной пневмонией, которые в общем количестве диагностированы у 46(22,3%) беременных. С помощью вирусологического обследования у 206(96,3%) больных выявлен вирус гриппа А/Н1N1 - Калифорния 2009, у 8(3,7%) — вирус гриппа В (таблица 2).

Таблица 2

**Вирусологическая диагностика гриппа А/Н1N1 - Калифорния 2009 у беременных, n-206**

Данные вирусологического исследования	Абс	%
Экспресс-метод иммунофлюоресценции	69	33,5
Иммунохроматографический экспресс-метод	93	45,1
Полимеразная цепная реакция на РНК вируса гриппа	198	96,1
Иммуноферментный анализ парных сывороток	206	100,0
Реакция торможения гемагглютинации	206	100,0
Культуральный метод	206	100,0

Среди 206(100%) беременных у 69(33,5%) случаев диагноз гриппа А/Н1N1 - Калифорния 2009 был подтвержден экспресс-методом иммунофлюоресценции, у 93(45,1%) - иммунохроматографическим экспресс-методом, у 198(96,1%) - полимеразной цепной реакцией на РНК вируса гриппа.

Применение иммуноферментного анализа парных сывороток, реакции торможения гемагглютинации, культурального метода в более поздние сроки заболевания подтвердили диагноз гриппа А/Н1N1 - Калифорния 2009 у 100,0% исследований.

**Выводы.**

Таким образом, для диагностики гриппа А/Н1N1 - Калифорния 2009 необходимо применять клиничко эпидемиологические, лабораторно-инструментальные, вирусологические методы исследования.

Для быстрой вирусологической диагностики гриппа следует применять метод иммунофлюоресценции - определение антигенов вируса гриппа в мазках и отпечатках из носа с помощью специфических флюоресцирующих антител; иммунохроматографический экспресс-метод, который позволяет установить тип и серотип вируса гриппа. Экспресс - тесты не являются абсолютно точными, их следует трактовать с осторожностью. Полимеразная цепная реакция на РНК вируса гриппа в реальном масштабе времени - наиболее современный и точный метод диагностики гриппа.

В ретроспективной серологической диагностике гриппа А/Н1N1 - Калифорния 2009 необходимо применять реакции иммуноферментного анализа, микро-нейтрализации, реакции торможения гемагглютинации и культуральный метод.

## Литература.

1. Возіанова Ж.І. Грiп / Ж.І. Возіанова, А.М. Печінка // Лікування та діагностика. - 2002. - № 2. - С. 23-30.
2. Гостра респіраторна вірусна інфекція у вагітних: епідеміологія, патогенез, особливості клінічного перебігу, сучасні методи діагностики і лікування / В.В. Лазоришинець, І.В. Шпак, В.В. Камінський [и др // Здоровье женщины. - 2010. - № 3 (49). - 97-101.
3. Запорожан В.М. Сучасні погляди на діагностику гестаційних ускладнень / В.М. Запорожан, В.П. Міщенко, І.В. Руденко // Збірник наукових праць Асоціації акушерів – гінекологів України. - К.: Інтермед, 2011. - С. 369-372.
4. Москалюк В.Д. Лікування хворих на грип та інші гострі респіраторні вірусні інфекції: Методичні рекомендації / Москалюк В.Д., Андрейчин М.А., Качор В.О. -К., 2006.- 28 с.
5. Чешик С.Г. Грипп / С.Г. Чешик // Детские инфекции. - 2005. - Т. 4, № 4. -С. 56-63.
6. Шехтман М.М. Острые респираторные заболевания у беременных / М.М. Шехтман, Л.А. Положенкова // Гинекология. - 2005. - Т. 7, № 2. - С. 34-37.
7. Acute and chronic respiratory diseases in pregnancy: associations with placental abruption / D. Getahun, C.V. Ananth, M.R. Peltier [et al.] //Am. J. Obstet. Gynecol. - 2006. - Vol. 195, №4. - P. 1180-1184.
8. Bier A., Virchow J.C. Pneumological disease in pregnancy / A. Bier, J.C. Virchow // MMW Fortschr. Med. - 2005. - Vol. 147, № 16. - P. 32-33, 35-36.
9. Boleo-Tome J.P. Lung disease and pregnancy / J.P. Boleo-Tome // Acta Med. Port. - 2007. - Vol.20, № 4. - P. 359-368.
10. Goncalves Marcos L.A. Pregnancy and lungs / L.A. Goncalves Marcos // Rev. Port. Pneumol. -2007. - Vol. 13, № 2. - P. 213-237.
11. Maternal acute respiratory infectious diseases during pregnancy and birth outcomes / F. Banfiidy, N. Acs, E.H. Puho [et al.] // Eur. J. Epidemiol. - 2008. - Vol. 23, № 1. -P. 29-35.

## TRATAMENTUL COMPLICAȚIILOR INFECȚIOASE DUPĂ STERNOTOMIE ÎN CHIRURGIA CARDIACĂ

V. MOSCALU, A. MARGINEANU, I. PRISACARU, Gh. MANOLACHE, S. BARNACIU, V. MOROZAN, V.V. MOSCALU, A. BATRINAC

Departamentul de chirurgie cardiacă, IMSP Spitalul Clinic Republican

### Rezumat

**Obiectiv:** Mediastinita anterioară este una din complicațiile majore după sternotomie în chirurgia cardiacă. Determinarea factorilor de risc ce pot determina apariția acestor complicații, diagnosticul timpuriu, managementul chirurgical etapizat este de o importanță majoră în tratamentul acestor pacienți.

**Metode:** Pe parcursul anilor 2000-2013 în secția de chirurgie cardiacă cu mediastinită postoperatorie au fost tratați 63 pacienți (1,81% cazuri), inclusiv, 33 dintre ei (0,94%) cu infecții profunde în plaga operatorie, 30 (0,86%) - cu sau fara dehiscenta de stern. Grupul de studiu a fost format din 45(71,4%) barbati si 18(28,5%) femei, avind o virsta medie de 59 de ani, 30(47,6%) dintre ei sufereau de obezitate, 16(22,2%) sufereau de diabet zaharat, 41 (65%) de boala pulmonara cronica obstructiva.

Folosirea unei artere mamare interne (AMI) a fost la 29(46%), iar a ambelor artere mamare la 3(4,76%) dintre pacienti. Durata medie de interventie chirurgicala a fost de 312 min. Terapie transfuzionala au necesitat 19 (30,2%) din pacienti. Mediastinita a fost diagnosticata la a 5-17 zi postoperator.

**Rezultate:** Aplicarea metodelor deschise, debridarea timpurie, instalarea irigației convenționale au fost preferabile în etapizarea tratamentului chirurgical. Resuturarea sternului prin procedeul Robicsek a fost efectuată la 22(35%) din pacienti. Un caz de deces (1,58%) la a 20-a zi postoperatori, cauza fiind mediastinita sero-purulentă și insuficiența poliorganica. Patru pacienti care au prezentat osteita sternală și au necesitat rezecții de cartilaje și plastia defectelor cu lambou muscular (3), pedicul omental (1).

**Concluzie:** Folosirea uneia sau ambelor artere mamare, boala pulmonara cronica obstructiva, diabet zaharat, obezitatea, terapie transfuzionala și prelungirea timpului operator, sunt factori predictori pentru dezvoltarea mediastinitei poststernotomie. Managementul chirurgical etapizat reduce considerabil complicațiile majore posibile și cazurile de deces.

### Objective:

Anterior mediastinitis is one of the most serious complications after sternotomy in heart surgery. Risk factors determination of complications appearance, early diagnosis and surgical management is of major importance in treatment of these patients.

### Methods:

During 2000-2013 in the department of heart surgery, with postoperative mediastinitis were treated 63 patients (1,81 % cases), including 33 (0,94%) of them with deep wound infection and 30 (0,86%) with or without sternum dehiscence. The study

group consist from 45 (71,4%) male and 18 (28,5%) female, with average age at 59 years, 30 (47,6%) patients suffered from obesity, 16 (22,2%) from diabetes and 41 (65%) from chronic obstructive pulmonary disease.

We used one internal mammary artery in 29 (46%) cases and both mammary arteries to 3 (4,76%) patients. Mediastinitis was diagnosed at 5-17 day after operation.

### Results

Application of opened methods, early debridement and conventional irrigation installment were preferable in establishing the surgical treatment. Sternum re-suturing after Robicsek procedure was performed to 22 (35%) patients. Mortality

consisted of 1 case (1,58%), at the 20-th day after operation. The cause of death was serous-purulent mediastinitis and multiple organ insufficiency. Four cases presented sternum osteitis that needed cartilage resection and plasty with muscular or omental flaps.

### Conclusion:

The use of both mammary arteries, chronic obstructive pulmonary disease, diabetes, obesity, transfusion therapy and prolonged surgical time are predictor factors for development of mediastinitis after sternotomy. Well established surgical treatment reduces considerably major possible complications and mortality cases.

### Introducere

Julian a efectuat prima sternotomie in 1956, fiind pina in prezent principalul abord in chirurgia cordului (1). Mediastinita ramine a fi o complicatie infectioasa grava cu o morbiditate intre 0,25% pina la 2,5%, si o mortalitate crescuta in diferite serii de la 8,5% la 50% (2,6,7,8,9,10). In gestionarea pacientilor ce au suportat interventie pe cord, prevenirea complicatiilor este cel mai important aspect. Diagnosticarea la timp si tratamentul adecvat al mediastinitei poate preveni raspindirea infectiei si urmarile sale devastatoare (12,13,18). Tratamentul aplicat poate implica combinatii ce cuprind debridare, ambalare, inchidere intarziata, reconstructii plastice, re-irigatii, impreuna cu antibioticoterapia in dependenta de severitatea infectiei.

### Factori de risc

Factori favorizanti pentru dezvoltarea mediastinitei s-au dovedit a fi: contaminarea plagii operatorii, diabetul zaharat, obezitatea, folosirea ambelor artere mamare. Dupa unele studii folosirea ambelor artere mamare, creste posibilitatea de dezvoltare a mediastinitei cu 5% (3,4,5,19).

Astfel, pacientii dupa CABG cu folosirea unui graft cu artera mamara interna stinga, scoate la iveala urmatoarii factori predispozanti:

1. pacientii supraponderali (pacientii la care greutatea depaseste 20% din masa normala)
2. diabetul zaharat
3. boala pulmonara cronica obstructiva
4. interventie chirurgicala prelungita
5. transfuzia produsilor sanguini in primele ore dupa operatie
6. imperfectiuni chirurgicale (sternotomie asimetrica, sternorafie incorecta) (14)

Folosirea ambelor artere mamare interne (IMA) in revascularizarea miocardica este considerata de succes in chirurgia coronariana deoarece patenta acestora la 10 ani depaseste 90%, iar a grefonului venos doar 60% (5). Cunoscind acest fapt, in mai multe centre se utilizeaza de rutina ambele artere mamare (4,11).

Aparitia mediastinitei la pacientii care s-au folosit ambele IMA, pentru bypass aorto-coronarian, este o problema controversata. Se cunosc mai multe studii care au identificat riscul de infectare a plagii operatorii cu aparitia mediastinitei, cauzata de devascularizarea sternului (1,3,5,19). Carrier si colaboratorii (3) au demonstrat prin tomografie computerizata efectuata la 1 si 4 saptamina, prezinta ischemie sternala la pacienti la care s-a folosit IMA. La o saptamina, ischemia era mai pronunta la pacientii la care s-au folosit ambele IMA. Fenomenele ischemice descresc abia peste o luna, probabil din cauza dezvoltarii colateralelor sangvine.

Incidenta sporita de infectare a plagii operatorii cu dubla recoltare a IMA poate fi explicata prin interventie chirurgicala prelungita, folosirea electrocauterizarii tesuturilor, reinterventile pentru hemostaza chirurgicala,

complicatii pulmonare dupa pleurotomie. Deaceea nu se poate spune ca folosirea ambelor aa.mamare este un factor independent de risc pentru eventuala infectare a plagii.

Printre alti factori de risc putem mentiona:

- g. fumatori cu boala pulmonara cronica obstructiva, cu risc crescut de aparitie a infectiei pulmonare,
- h. malnutritia si imunitatea scazuta,

- i. spitalizare indelungata pina la interventie,
- j. durata interventiei mai mult de 5 ore, conform studiului efectuat de Braxton si autori,
- k. timpul indelungat de CEC, clampaj aortal prelungit,
- l. interventie chirurgicala de urgenta (Lowy si Becker).

Mediastinita cu prevalenta la barbati se explica prin pilozitatea crescuta si musculatura dezvoltata, fiind raspunzatori de crearea unei forte de tensiune in zona de sutura, provocind colonizarea microflorei si defect de cicatrizare.

### Patogenia, clasificarea mediastinitei poststernotomie

Bolnavi ce urmeaza interventie pe cord sunt supusi unui risc mai mare de a fi infectati din cauza raspunsului imun scazut si a numarului crescut de porti de intrare a germeilor patogeni bacterieni (29,10,12). Conform acestor studii sunt 3 modalitati de contaminare in cadrul mediastinitei:

- origine multifactoriala (intr-un mediu bogat in germeni)
- dereglarea echilibrului dintre bolnav (gazda) si germeni (starea imuna precara)
- teoria de inoculare bacteriana (infectia se declanseaza incepind cu atingerea unui anumit numar de germeni pe un gram de tesut)

Germenii gram-pozitivi sunt cel mai frecvent izolati in mediastinita, staphylococcus aureus sau s.epidermis sunt identificati in 70-80% din cazuri (10). Infectiile mixte sunt intilnite 40% din cazuri (11). Germenii gram-negativi si infectiile fungice sunt rar intilnite ca principala cauza a mediastinitei (20).

Infectia plagii dupa sternotomie incepe cu o zona localizata de osteita fara exteriorizare (2,15). Ulterior infiltrarea cu germeni este evenimentul cheie in dezvoltarea mediastinitei (6,7). Drenajul inadecvat al mediastinului duce la crearea unui mediu prielnic retrosternal pentru dezvoltarea infectiei.

Un factor important in aparitia complicatiilor mediastinale este instalarea mobilitatii patologice dupa sternorafie. Deosebim ruptura suturilor metalice (13)

( Figura 1A), dehiscenta lor, fragmentarea partiala ori totala a tesutului osos (B,C), lipsa de consolidare.

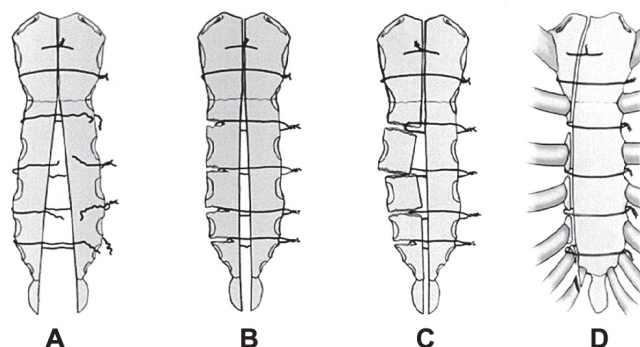


Figura 1. Cauzele dihiscentei sternale după sternotomie

În conformitate cu clasificarea Center for Diseases Control and Prevention (12,15), deosebim 3 criterii caracteristice în evoluția mediastinitelor :

- organismul izolat de culturi microbiene în fluidele și țesuturile mediastinului;
- prezența semnelor macroscopice de mediastinită la deschiderea spațiului retrosternal ;
- apariția durerilor sternale, instabilității sternului, temperaturii >38 gr., eliminărilor purulente cu culturi pozitive. Rămîne actuală și clasificarea lui Oakley (15) a mediastinitelor în dependență de severitatea complicației:
- 1: - dehiscenta sternului fără semne de infecție;
- 2A: - prezența infecției subcutane;
- 2B: - infectarea profundă a plagii

### Etapizarea tratamentului chirurgical

Debridarea chirurgicală are ca scop asanarea mecanică a plagii postoperatorii cu înlăturarea suturilorilor, evacuarea conținutului, secționarea țesuturilor necrotice, prelucrarea mărginilor sternului, tuala antiseptică ( 2).



Irigarea convențională, ce cuprinde instalarea unei sisteme de drenare retrosternală și în caz de necesitate a lavajului antiseptic (7,21) este una din măsurile strict necesare de asanare și prevenirea desimnării infecției ( Figura 2 ).

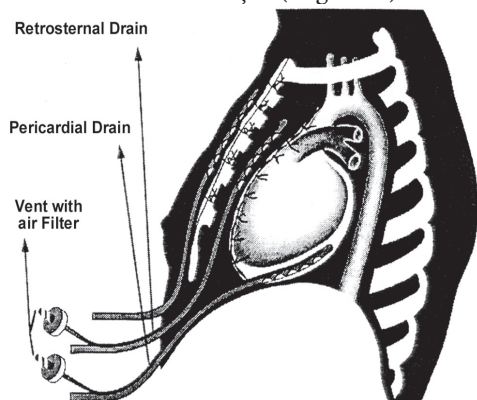
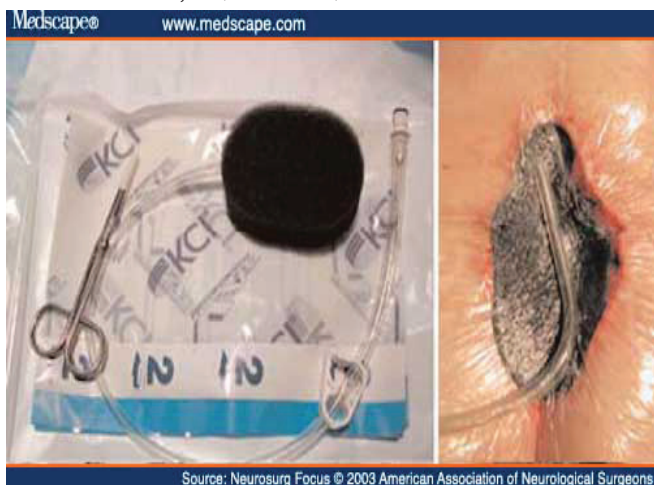


Figura 2. Instalarea tuburilor de dren și a lavajului retrosternal în mediastinita anterioară.

Tehnica VAC (Vacuum assist control). Ca o alternativă a sistemului de lavaj în unele clinici se utilizează cu succes tehnica de sucție cu vacuum a exudatului din plaga infectată la o presiune de 75-125 mm.hg. (Figura 3). Buretele ce are menirea de a umple spațiul deschis al plăgii se schimbă de 2 ori pe săptămână până se obținerea culturilor microbiologice negative. Aspirația activă contribuie la vascularizarea mai bună a marginilor plăgii și apariția granulațiilor. Timpul de regenerare a rănilor se reduce de la 3-7 până la 14-21 în dependență de severitatea infecției (8,17,21,23).



Source: Neurosurg Focus © 2003 American Association of Neurological Surgeons



Figura 3. Utilizarea VAC în tratamentul mediastinitei anterioare.

Osteosinteza după Robiscek. Consolidarea sternului se atinge prin osteosinteza sternului după metoda Robiscek (9,18). Această tehnică prevede aplicarea bilaterală a suturilor metalice parasternal prin spațiile intercostale ca punct de sprigin, cu suturarea ulterioară a sternului (Figura 3).

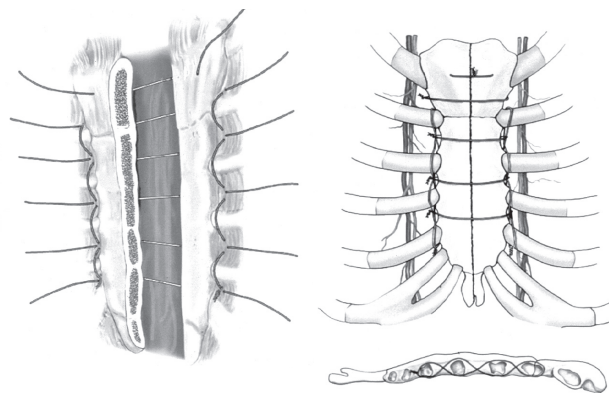


Figura 3, Tehnica Robiscek de osteosinteza a sternului

Reconstrucția cu lambou de mușchi pectoral. În cazurile când nu este posibilă consolidarea sternului, au fost propuse tehnici de utilizare a lambourilor musculare preparate prin detașarea parțială a m. pectoralis major de la cutia toracică ( Figura 4.). Pentru a menține starea funcțională a mușchilor pectorali și a articulațiilor, nu se întrerupe continuitatea cu articulația humerală care acoperă. Prepararea lamboului prevede păstrarea vascularizării lui cu artera toracoacromială și amplasarea lui retrosternală cu umplerea spațiului mort.

Efectul benefic al acelor operații se detestă prin reducerea cantității de fluide retrosternal confirmată la TC pe parcursul a 7-14 zile postoperator, eradicarea infecției timp de 3 săptămâni confirmată bacteriologic(16).

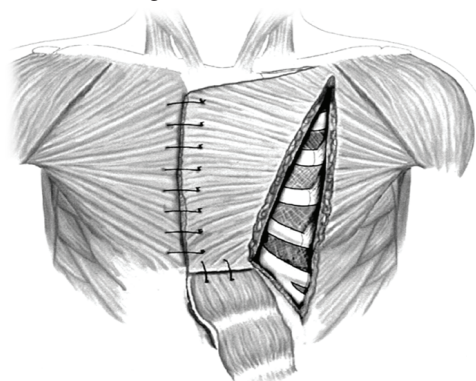


Figura 4. Utilizarea mușchilor pectorali în plastia defectului de stern

Plastia cu pedicul omental. Prepararea omentului de lungime adecvată se efectuează din zona curburii mari a stomacului, păstrând vascularizarea lui cu artera gastroepiploică. Pediculul omental are proprietati imunologice sporite, potentialul de a livra factori de crestere a endoteliului vascular prin intermediul substantelor angio-genetice(22). Neovascularizarea este inițiată în jurul pedicolului de oment, generează livrarea sporita de antibiotice spre tesuturi, eradicind procesul infectios. Prin absorbția secreției a plăgii, se elimina substratul de crestere bacteriana (Figura 5.).

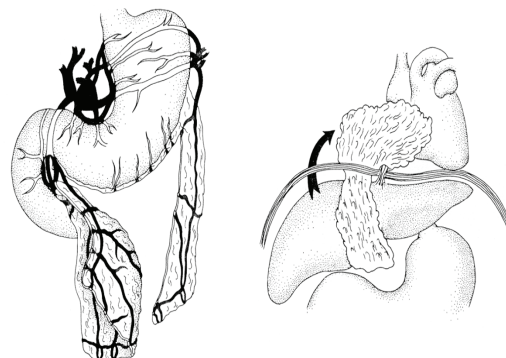


Figura 5. Utilizare omentului pe picior vascularizat în acoperirea defectului de stern.

De menționat, că, în lipsa tratamentului activ chirurgical, se pot dezvolta o serie de complicații (osteomielita, insuficiența respiratorie, insuficiența poliorganica, stare septică), care în final pot duce la deces. Probabilitatea de supraviețuire a pacienților cu complicații septice este limitată (2,9,10,11,23).

### Material și metode

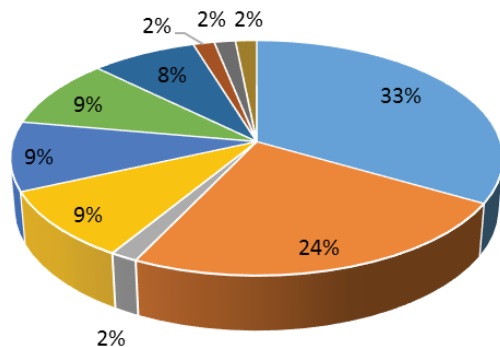
Pe parcursul anilor 2000-2013 în secția de chirurgie cardiacă cu mediastinită postoperatorie au fost tratați 63 pacienți (1,81% cazuri) din pacienți, inclusiv, 33 dintre ei (0,94%) cu infecții profunde în plaga operatorie, 30 (0,86%) - cu sau fără dehiscenta de stern. Grupul de studiu a fost format din 45 (71,4%) bărbați și 18 (28,5%) femei, având o vîrstă medie de 59 de ani, 30 (47,6%) dintre ei sufereau de obezitate, 16 (22,2%) sufereau de diabet zaharat, 41 (65%) de boala pulmonară cronică obstructivă.

Terapie transfuzională au necesitat 19 (30,2%) din pacienți. Mediastinita a fost diagnosticată la a 5-17 zi postoperator. Aplicarea metodelor deschise, debridarea timpurie, instalarea irigației convenționale au fost preferabile în etapizarea tratamentului chirurgical.

Resuturarea sternului prin procedeul Robicsek a fost efectuată la 22 (35%) din pacienți. Patru pacienți care au prezentat osteita sternală și au necesitat rezecții de cartilaje și plastia defectelor cu lambou muscular (2), pedicul omental (1).

### Rezultate

Majoritatea intervențiilor chirurgicale purtau un caracter complex, durata medie de intervenție chirurgicală a fost de 312 min. În structura operațiilor predomină by-passul coronarian (28 operații), by-passul coronarian cu rezecții de aneurism ventricular și corecții valvulare (7). Folosirea unei artere mamare interne (AMI) a fost la 29 (46%), iar a ambelor artere mamare la 3 (4,76%) dintre pacienți. Corecții polivalvulare au necesitat 27 pacienți (Figura 6.).



2%

- Protezarea Vmtrale + anuloplastia Vtricuspid
- Protezarea Valvei Aortale + Bypass coronarian
- Protezarea Valvei Aortale
- Corecție trivalvulară
- Bypass coronarian + Corecție trivalvulară
- Bypass aortocoronarian + Plastia Aneurism VS Jatane-Dor + a/pl VNTR
- Protezare de vAo + AoAsc (operația Bentall-De Bono)
- Redresarea a. Coronare stîngi di AP în Ao procedeu Takeuchi
- Timomectomie

Figura 7. Structura operațiilor efectuate

Diagnosticul de plagă infectată s-a stabilit după apariția secrețiilor seropurulente din plagă. Analiza bacteriologică a exudatului a fost obligatorie în toate cazurile. În frotiurile examinate a fost depistat *Stafilococ epidermitis* (28 cazuri), Bacili gram negativi (3), *Stafilococcus saprofiticus* (2), *Corynebacterium* (1), *Str. Veridans* (1), *E.aerogenes* (2), în 12 cazuri flora purta un caracter mixt, creșterea de cultura nu a fost atestată la 14 pacienți (Figura 8).

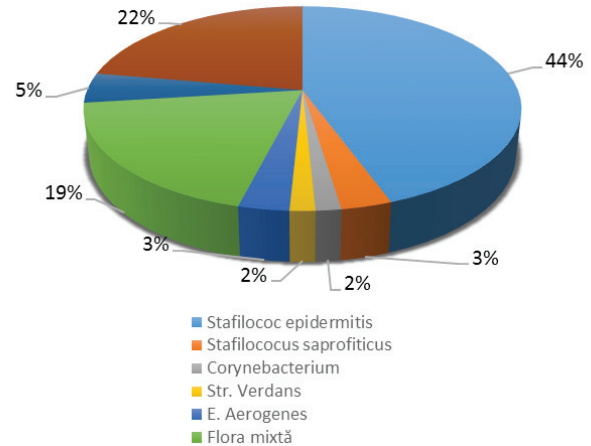


Figura 8. Spectrul bacteriologic

La infectarea profundă a plăgii s-a practicat metoda deschisă, debridarea marginilor plăgii, instalarea a 2 tuburi de dren retrosternal pentru irigare și aspirație activă și a unui tub de dren presternal conectat la o seringă pentru sucție activă (Figura 9).

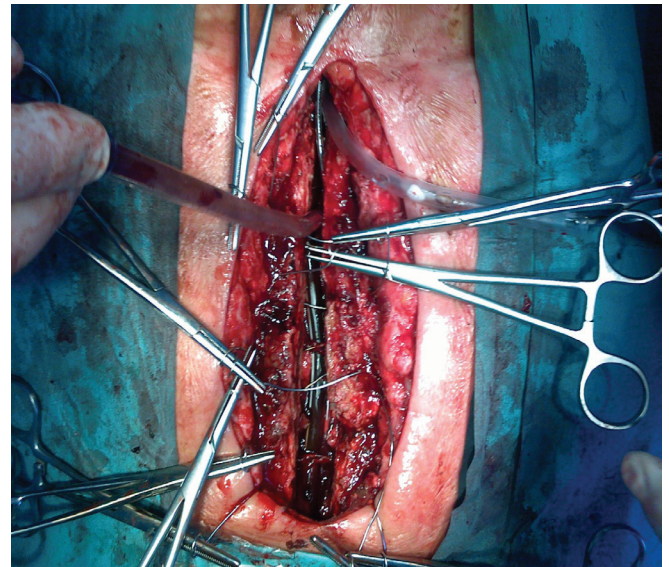


Figura 9. Debridarea plăgii și instalarea sistemului de lavaj

Dehiscenta suturilor metalice cu mobilitate patologică a sternului a fost lichidată în majoritatea cazurilor prin osteosinteză după metoda Robicsek (Figura 10).

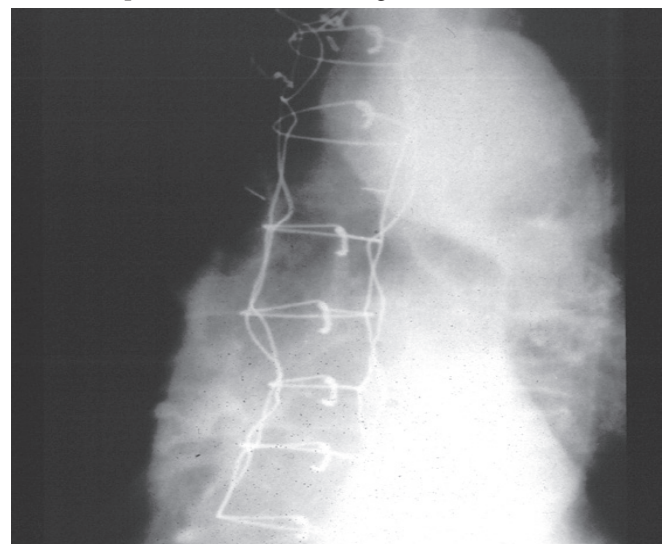


Figura 10. Amplasarea suturilor metalice pe stern după Robicsek

Plaga se iriga continuu cu 100-150 ml pe ora timp 7 zile. Tuburile sunt conectate la aspiratie activa. Pentru lavaj s-a utilizat solutie de antibiotice (la 3000 ml de sol.NaCl 0,9% - 3g sol. Cefazolina sau sol.Betadina 10%). In timpul lavajului pacientul are regim de pat si este de preferat purtarea unui briu toracic (Figura 11).



Figura 11. Funcționarea sistemului de lavaj retrosternal

În cazurile cînd lichidul de lavaj devine limpede, fara fibrina sau cheaguri, debitul de solutie de irigara se scade la 50-75 ml pe ora. La a 8-a zi lavajul este suprimat si se pastreaza doar tuburile de aspiratie. Dupa 7-8 zile tuburile de aspiratie se retrag zilnic cu 2-3 cm, pina cînd se inlatura total.

Pe tot parcursul tratamentului pacientii sunt tratati cu antibiotice intravenos. Pentru prevenirea complicatiilor tromboembolice s-a folosit sol.Fraxiparina 0,6 ml s/c de 2 ori pe zi, sau sol.Heparina 5000 UI de 3 ori s/c, sub controlul APTT.

Un caz de deces (1,58%) la a 20-a zi postoperatorie, cauza fiind mediastinita sero-purulenta si insuficienta poliorganica.

Rata de vindecare a fost de 93% cu spitalizare medie de 26 zile (interval de 20-30 zile).

La 4 pacienti s-a dezvoltat osteomieliata sternala cu fistulizare si afectarea cartilajelor costale. Ei au necesitat rezectii de cartilaje și plastia defectelor cu lambou muscular (3 cazuri), ori pedicul omental (1).

### Concluzie

Mediastinita in urma interventiilor chirurgicale pe cord prin sternotomie mediana, este o complicatie grava, care determină o durată mare de spitalizare, sinecost ridicat și o mortalitate semnificativa.

Folosirea uneia sau ambelor artere mamare, boala pulmonara cronica obstructiva, diabet zaharat, obezitatea, terapie transfuzionala si prelungirea timpului operator, sunt factori predictorii pentru dezvoltarea mediastinitei poststernotomie .

Managementul chirurgical etapizat reduce considerabil complicatiile majore posibile și cazurile de deces.

### References

- Arnold M. The surgical anatomy of sternal blood supply. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1972; 64:596-610.
- Anne Eklund, (Academic Dissertation 2006), Mediastinitis After Cardiac Surgery. Huch, Jorvi Hospital Publications, Series A 01/2006, Departement of Cardiothoracic surgery Helsinki University Central Hospital
- Carrier M, Gregoire J, Tronc F, Cartier R, Leclerc Y, Pelletier LC. Effect of internal mammary artery dissection on sternal vascularization. *Ann Thorac Surg* 1992; 53:115-9.
- Cosgrove DM, Lytle BW, Loop FD, et al. Does bilateral internal mammary artery grafting increase surgical risk? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988;95:859-6.
- Dion R, Etienne PY, Verhelst R, et al. Bilateral mammary grafting. *Eur J Cardiothorac Surg* 1993; 7:287-94.
- Eklund AM, Lyytikainen O, Klemets P, Huotari K, Anuria VJ, Werkkala KA, et al Mediastinitis after more than 10.000 cardiac surgical procedures. *Aim Thorac Sun* 2006;82:1784-9.
- Grossi EA, Culliford AT, Krieger KH, et al. A survey of 77 major infectious complications of median sternotomy: a review of 7,949 consecutive operative procedures. *Ann Thorac Surg* 1985;40:214-23.
- Hayati Deniz, Gokhan Gokasian, Yavuz Arsanoglu, et al. Treatment outcomes of postoperative mediastinitis in cardiac surgery: negative pressure wound therapy versus conventional treatment. *J. cardiothoracic surgery*, 2013, 7, 67
- Hazelrigg SR, Wellons HA, Schneider JA, Kolm P. Wound complications after median sternotomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 98:1096-9.
- Lepelletier D, Perron S, Bizouarn P, Caillon J, Dmgeon H, Michaud JL, et al Surgical-site infection after cardiac surgery: incidence, microbiology, and risk factors *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005;26:460-72.
- Loopp FD, Lytle BW, Cosgrove DM, et al. Sternal wound complications after isolated coronary artery bypass grafting: early and late mortality, morbidity and cost of care. *Ann Surg* 1990;49:179-87)
- Mangram A.J., Horan T.C., Pearson MI, et al. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999, Hospital Infection Control Practice Advisory Committee, *Infect. Control Hospital Epidemiology*, 1999, 20, 250-78.
- Molina E. Primary closure for infected dehiscence of the sternum. *Ann Thorac Surg* 1993; 55:459-63.
- Nishida H, Grooters PK, Merkley DF, Thieman KC, Soltanzadeh H. Post-operative mediastinitis: a comparison of two electrocautery techniques on presternal soft tissues. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;99:969-76
- Oakley E. Weght I, Postoperative mediastinitis classification and management, *Ann. Thorac. Surg*, 1996, 61, 1230-1236.
- Pairlero PC, Arnold PC, Harris JB. Long-term results of pectoralis major muscle transposition for infected sternotomy wounds. *Ann Surg* 1991; 213:583-90.
- Roemer J. Vos, Alaaddin Yilmaz, Uday Sonker et al. Vacuum assisted closure of poststernotomy mediastinitis as compared to open packing. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.*, 2012, 14(1), 17-21
- Sarr MG, Gott VL, Townsend TR. Mediastinal infection after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 1984; 38:415-26.
- Seyfer AE, Shriver CD, Miller GM, Graeber GM. Sternal blood flow after median sternotomy and mobilization of the internal mammary arteries. *Surgery* 1988; 104:899-904.
- Stefane Leund Wai Sang, Raches Chaturvedi, Ahsan Alam, et al. Perioperative hospital length of stay as a modifiable risk factors for mediastinitis after cardiac surgery. *J. cardiothoracic surgery*, 2013, 8, 45.
- Sjogren J, Malmso M, Gustafsson R et al Poststernotomy mediastinitis: a review of conventional surgical treatments, vacuum assisted closure therapy and presentation of the Lund University Hospital mediastinitis algorithm. *Eur J. Cardiothorac Surg*. 2006; 30: 898-905.
- Tassi V., Ceccearelli S., Vannucci J., et al. Mediastinitis and sterna prosthesis infection successfully treated by minimal invasive omental flap transposition. *J. cardiothoracic surgery*, 2013, 8, 30.
- Trouillet JL, Vuagnat A, Combes A, Bors V, Chastre J, Gandjbakhch I, et al. Acute poststernotomy mediastinitis managed with debridement and closed-drainage aspiration: factors associated with death in the intensive care unit. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129:518-524.

## REFERATE GENERALE

### PSOITA PURULENTĂ BILATERALĂ BILATERAL PURULENT PSOITIS

V. Hotineanu<sup>1</sup>, A. Iliadi<sup>2</sup>, N. Cojuhari<sup>3</sup>, I. Balan<sup>4</sup>,

Catedra 2 Chirurgie, USMF "Nicolae Testemițanu"

<sup>1</sup>- dr.hab. în med, Profesor universitar, Membru corespondent al AȘ din RM, USMF "Nicolae Testemițanu", catedra Chirurgie Nr.2;

<sup>2</sup>- dr. st.med., conferențiar universitar, USMF "Nicolae Testemițanu", catedra Chirurgie Nr.2;

3-4 - medici rezidenți

Psoita purulentă ori abscesul psoasului prezintă o afecțiune necrotico-purulentă cu origine în grosimea mușchiului psoas, cauzat de procese patologice situate între mediastin, spațiul pelvin, membre inferioare (2). A fost descris pentru prima dată în anul 1888 de Minter (7).

Din punctul de vedere al etiologiei cca. 45% sunt primare iar 55% secundare complicațiile altor afecțiuni (traumatice, tumorale sau inflamatorii cu localizare uro-genitală sau la nivelul tubului digestiv), iar spectrul microbial răspunzător de apariția acestei patologii este dominat de stafilococul auriu, apoi m. tuberculosis, asocieri polimicrobiene, germeni gram negativi (E. coli, salmonella, etc.), Actinomyces Israeli, etiologia amoebiană (1,5). În literatură se regăsesc câteva situații predispozante pentru această afecțiune cum ar fi defectul de sept atrial, alcoolismul și imunodeficiențele de orice tip; există și o predispoziție anatomică dată de prezența de ganglioni limfatici în grosimea mușchiului psoas (4, 6).

Ne simțim datori să reluăm succint câteva noțiuni de anatomie pentru a argumenta pertinent corelațiile anatomo-clinice realizate. Mușchiul psoas creează o unitate funcțională cu mușchiul iliac realizând flexia coapsei pe abdomen dar și invers atunci când punctul fix este luat pe coapsă și în mod secundar rotația externă a coapsei. Originea mușchiului psoas mare se află pe fețele laterale și pe procesele costiforme ale vertebrelor T12 și L1-L4 și pe discurile intervertebrale corespunzătoare. Prin partea superioară a originii sale mușchiul pătrunde în mediastin trecând înapoia ligamentului arcuat medial. De pe linia de origine, fasciculele musculare au un traiect descendent, lateral și anterior, trec prin regiunea lombară și pelviană, ies din bazin prin lacuna musculară și se insera printr-un tendon comun pe trohanterul mic. În urma ortostatismului, mușchiul și-a schimbat raporturile și înconjoară anterior articulația coxofemurală și marginea anterioară a coxalului care îi servește ca hipomohlion prin intermediul bursei ileopectinee (aceasta comunică în 10-15% cazuri cu articulația coxo-femurală). Raporturile cele mai importante ale iliopsoasului sunt: anterior cu rinichii, vasele renale, ureterele, cecul, colonul ascendent, descendent, nervul femural situat între mușchiul iliac și psoas și medial vasele iliace externe (2).

Abcesele localizate la nivelul mușchiului psoas sunt o entitate anatomo-clinică rară, cu atât mai mult cu localizare bilaterală. Prezentarea acestei patologii cu referință strict particulară la un caz rezolvat în secția chirurgie septică abdominală, SCR, va servi înțelegerii complexității diagnosticului și elaborării strategiei terapeutice adresate fiecărui bolnav în raport cu dimensiunile și topografia afecțiunii.

Caz clinic:

Pacientul L.V. în vârstă de 28 de ani se prezintă în clinică datorită apariției de circa 9 zile a unei stări febrile (39 grade

C), dureri lombare și astenie fizică, simptomatologie apărută la 2 zile consecutiv unei infiltrații paravertebrale bilaterale. Menționăm că pacientul a fost inițial internat și tratat timp de 6 zile în spitalul raional și ulterior transferat în secția septică abdominală SCR datorită agravării simptomatologiei.

Examenul clinic obiectiv constată tegumente palide teroase, un infiltrat lombar drept cu edem tegumentar marcat și eritem, meteorism abdominal, fără semne de iritație peritoneală și diminuarea murmurului vezicular în ambele câmpuri pulmonare, simptomatologie neurologică.

Examele bioumorale efectuate la internare evidențiază un sindrom inflamator sistemic cu o leucocitoză de 19,1x10<sup>9</sup>/l (cu 34% nesegmentate) și o valoare a fibrinogenului plasmatic de 8,0 mg/l și un proces septicemic demonstrat prin hemocultură pozitivă de Staphylococcus aureus confirmat ulterior prin hemoculturi repetate.

Ecografia abdominală efectuată nu a avut un aport semnificativ la stabilirea diagnosticului datorită condițiilor nefavorabile acestei investigații paraclinice – meteorismul abdominal. (metodă diagnostică – screening).

Radiografiile toracică standard, abdominală pe gol, de regiune lombară și de coloană vertebrală toracică și lombară descriu un aspect de pneumonie septică bilaterală pseudolobară, un aspect de pneumatoză intestinală difuză sugestivă pentru un ileus funcțional cuștergerea conturului psoasului bilateral.

Această ultimă observație ridică suspiciunea de absces al psoasului stabilind necesitatea efectuării examenului RMN în urgență. Examenul RMN descrie un aspect heterogen al mușchiului psoas bilateral cu colecții intramusculare și subfasciale - antero-lateral de mușchiul psoas drept la nivelul vertebrelor L3-L4 (fig. 3) și anterior de mușchiul psoas stâng la nivelul L5 (fig. 4) - o colecție cu sediu paravertebral stâng și prezența a numeroase formațiuni ce obstruează lumenul venei cave inferioare (fig. 1, fig.2).

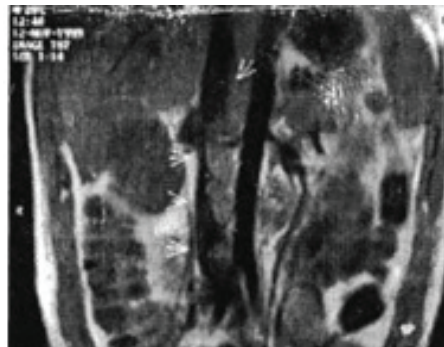


Figura 1

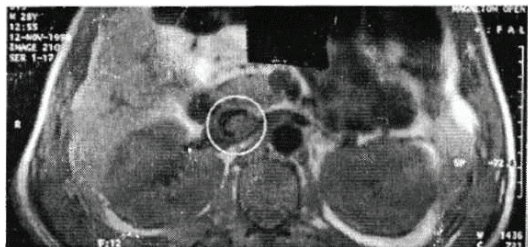


Figura 2

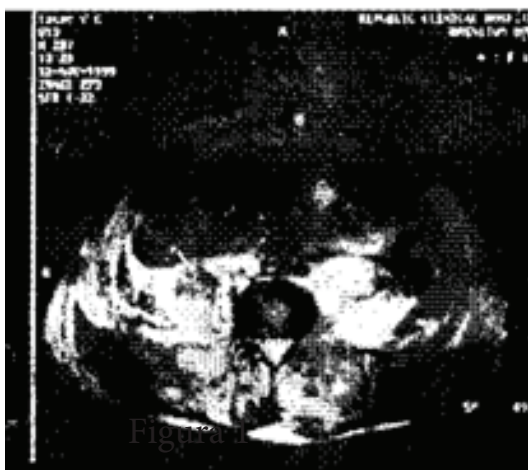


Figura 3



Figura 4

Diagnosticul de tromboză a venei cave inferioare este confirmată prin cavografia efectuată la scurt timp după examenul RMN (fig.5).



Figura 5

În cazul de față diagnosticul diferențial la această etapă nu a fost dificil. Intră în discuție cel puțin sub aspect teoretic următoarele: tumorile de mușchi psoas excluse de prezența sindromului inflamator semnificativ, dar și prin bilateralitatea leziunilor, fapt valabil și pentru hematoamele de psoas și pentru alte patologii de vecinătate cum ar fi apendicita acută, pielonefrita xantogranulomatoasă, pacientul neprezentând anamneză de patologie renală sau boala Crohn complicată cu abcese intra sau retroperitoneale (imagistic interesarea tubului digestiv fiind exclusă); posibilitatea existenței unui abces rece de etiologie tuberculoasă poate sugera abcesul paravertebral drept.

Sanctiunea terapeutică chirurgicală imediată a constat în deschiderea extraperitoneală bilaterală a spațiului retroperitoneal prin două incizii Pirogov - la inspecția spațiului retroperitoneal se observă ambii mușchi psoas măriți de volum, în tensiune, cu colecții subfasciale și intramusculare aspect de flegmon psoitic bilateral. În urma disecției spațiului paravertebral drept prin digitoclazie se exteriorizează cca. 100 ml de puroi consistent alb-gălbui dintr-o colecție localizată la acest nivel. Fasciotomia longitudinală bilaterală evacuează din spațiul subfascial al mușchiului psoas stâng cca. 50 ml de puroi consistent alb-gălbui și contralateral cca. 60 ml de puroi de aspect macroscopic similar. După lavajul abundent cu soluții antiseptice și antibiotice s-a procedat la drenarea multiplă extraperitoneală a focarelor septice și refacerea parietală stratigrafică. Culturile însămânțate din exudatele recoltate intraoperator sunt pozitive pentru Staphilococcus aureus.

Postoperator pacientul a fost supus unui tratament complex antimicrobian cu asocieri de antibiotice cu spectru larg, anticoagulant și de reechilibrare hidroelectrolitică și metabolică. Examenul RMN de control (fig.6) la 30 zile postoperator evidențiază lipsa colecțiilor restante cu drenarea eficientă a retroperitoneului și absența oricărui obstacol în vena cavă inferioară.



Figura 6

În urma unei evoluții postoperatorii trenante, grevată de concomitenta pneumonie septică bilaterală pseudolobară complicată cu pleurezie dreaptă, tromboza venei cave inferioare și o insuficiență renală tranzitorie care nu a necesitat epurare extrarenală pacientul se externează la 30 de zile postoperator vindecat chirurgical și fără sechele.

Acest tip de patologie, rară dar cu o ușoară tendință de creștere a frecvenței, consecutiv dezvoltării tehnicilor de investigație, prezintă niște particularități de diagnostic clinic și paraclinic și de tratament ce pot greva substanțial prognosticul pacienților în cazul omiterii lor.

Tabloul clinic al abcesului de psoas este nespecific, rareori fiind regăsite toate simptomele clasice: febră, durere în lombă, flanc, abdomen inferior sau la nivelul articulației coxofemuraleștiut fiind faptul că interesarea articulară poate fi întâlnită datorită comunicării bursei iliopectinee cu cavitata articulară (2) și semnul psoasului - flexie ipsilaterală a coapsei pe abdomen - acesta din urmă putând lipsi la 60% din cazuri, inconstant mai întâlnindu-se anemie, scădere ponderală și

anorexie. De multe ori afecțiunea este inițial greșit interpretată ca o lombosciatică și tratată neadecvat fapt regăsit și în evoluția cazului nostru înainte de prezentarea în clinică.

Din punct de vedere al investigațiilor paraclinice și găsim utilitate în diagnosticarea afecțiunii studiate pe lângă examinările radiologice de rutină examenele CT și mai ales RMN, știută fiind sensibilitatea celei din urmă în diferențierea proceselor patologice de țesuturi moi - în cazul nostru descriind modificările infiltrative psoitice bilaterale regăsite intraoperator sub forma flegmonului bilateral de psoas;

Alternativele terapeutice luate în discuție în literatură oscilează de la tratamentul chirurgical miniinvasiv, la puncția sub control ecografic, care dă rezultate foarte bune în unele cazuri selecționate, până la drenarea chirurgicală a procesului septic ce reprezintă tratamentul de primă intenție în cazul leziunilor intestinale concomitente (boală Crohn), absceselor multiloculate, prezenței puroiului consistent sau modificărilor

infiltrative difuze în mușchiul psoas, circumstanță regăsită și în cazul descris de noi (3).

#### Concluzii:

- abcesele de psoas sunt o patologie dificilă atât din punct de vedere al diagnosticului clinic (60% din cazuri nu prezintă semnul psoasului), cât și paraclinic necesitând accesul în timp util la metode de investigație moderne - RMN, CT, de cele mai multe ori, apărând sub formă de complicație sau ca o complicație a unor patologii de vecinătate cu un prognostic rezervat în cazul depășirii momentului optim terapeutic;
- prin localizarea lor se află la intersecția mai multor specialități medicale-neurologie, ortopedie, urologie, chirurgie - fapt ce contribuie la creșterea timpului de prezentare pacientului la medic până la sancțiunea terapeutică, la aceasta contribuind și raritatea acestei patologii.

#### Bibliografie:

1. Navarro V. Meseguer V. Fernandez A. Medrano F. Saez JA. Puras A.; -"Psoas muscle abscess. Description of a series of 19 cases"-; *Enfermedades Infecciosas y Microbiologia Clinica*. 16(3): 118-22, 1998 Mar;
2. Ranga A., Abagiu N., Giurgea Gh., Ispas Al.; -"Anatomia omului, Pereții trunchiului - vol I"-; Editura «CERMA» 1993;
3. Rieker O. Duber C. Godderz W.; -"Spondylogenic psoas abscess: long-term follow-up after percutaneous drainage"-; *Aktuelle Radiologie* 5(2): 112-4, 1999
4. Sugawara Y. Sato O. Miyata T. Kimura H. Yamaoka M. Uozaki H. Oka T. Makuuchi M.; -"Ruptured abdominal aorta secondary to psoas muscle abscess due to Klebsiella pneumoniae in an alcoholic"-; *Journal of Infection*. 35(2): 185-8, 1997 Sep.;
5. Tetiker T. Sert M. Tuncer I. Aksu H. Pay das S. Yilmaz O.; -"An unusual amebic localization on the tight hip"-; *Infection*. 23(2): 124-5, 1995 Mar-Apr.; Wang TD. Chen YC. Huang PJ.; -"Recurrent vertebral osteomyelitis and psoas abscess caused by Streptococcus constellatus and Fusobacterium nucleatum in a patient with atrial septal defect and an occult dental infection"-; *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 28(3):309-10, 1996;
6. Muckley T. Psoas abscess: the spine as a primary source of infection. *Spine* 2003;28:E106 - E113.

## SINDROMUL DE DISFUNȚIE MULTIPLĂ DE ORGANE ÎN SEPSIS CHIRURGICAL

### MULTIPLE ORGAN DYSFUNCTION SYNDROME IN SURGICAL SEPSIS

Vladimir HOTINEANU<sup>1</sup>, Zinaida CARAGAȚ<sup>2</sup>, Alexandr ILIADI<sup>3</sup>, Valeriu BOGDAN<sup>4</sup>, Anatol CAZAC<sup>5</sup>

Catedra 2 Chirurgie, USMF «Nicolae Testemițeanu»

<sup>1</sup> d.h.ș.m., prof.univer., <sup>2</sup> d.ș.m., conferențiar, <sup>3</sup> d.ș.m., conferențiar., <sup>4</sup> d.ș.m., medic chirurg, <sup>5</sup> d.ș.m., conferențiar

#### Rezumat

Autorii prezintă o analiză literaturii de specialitate cu privire la MODS sindrom, evoluția conceptelor și caracteristici patogenetice, tratamentul complex, abordare modernă către pacientul cu sepsis chirurgical.

#### Summary

The authors present a literature review on the MODS syndrome, development of concepts and features of pathogenesis, complex treatment, modern approach to the patient with surgical sepsis.

#### Importanța problemei.

Sindromul de disfuncție multiplă de organe (MODS) este o stare, cu grade progresive de dereglări fiziologice în organele umane, acesta este mai mult un proces, decât un singur eveniment. Alterarea funcției organelor pot varia foarte mult de la un grad ușor de disfuncție de organe până la insuficiența de organe complet ireversibilă. Gradul de disfuncție de organe are un impact clinic major. Conceptul de „insuficiența organica

multiplă, progresivă sau secvențială, a fost formulată ca bază a unui nou sindrom clinic în 1975 de către Baue. Ulterior au fost propuse mai multe diferite noțiuni (insuficiența multiplă de organe, insuficiența multiplă de sisteme și organe, și insuficiența multiplă sistemică de organe) pentru a descrie acest sindrom clinic ce evoluează în insuficiență fiziologică progresivă inexplicabilă a mai multor sisteme de organe interdependente.

În sfârșit, termenul MODS a fost propus ca o descriere mai potrivită. MODS este definit ca un sindrom clinic caracterizat prin apariția disfuncției fiziologice progresive și potențial reversibile în două sau mai multe organe sau sisteme de organe, care este indus de o varietate de afecțiuni acute, inclusiv sepsis.

Conform ultimilor întruniri internaționale de consens în domeniul Sepsisul este definit ca SIRS, în care infecția este dovedită. Sechelele SIRS/sepsis sunt reprezentate de sindromul de disfuncție organică multiplă (Multiple Organ Dysfunction Syndrome - MODS) care poate fi definit ca insuficiența menținerii homeostaziei fără intervenție terapeutică.

MODS apare la aproximativ 30% dintre pacienții cu sepsis. SIRS este forma de debut a sepsis-ului care evoluează către șocul septic și disfuncție organică multiplă.

Sindromul de disfuncție/insuficiență multiplă de organe MODS/MOFS (Multiple Organ Dysfunction Syndrome/Multiple Organ Failure Syndrome) în cadrul pacientului cu sepsis chirurgical este o stare patologică foarte gravă, care poate apărea în stadiul avansat de evoluție al bolii și care este caracterizată prin insuficiența gravă a mai multor organe vitale.

Este știut că la leziunile tisulare produse de agenții mecanici, chimici sau bacterieni organismul răspunde inițial printr-un mecanism nespecific de apărare, care este inflamția. Mesagerii fiziologici ai răspunsului inflamator sunt citokinele, în principal TNF-alfa, interleukinele (IL-1 și IL-6), interferonul și alt. (1,8,11). Efectorii celulari ai răspunsului inflamator sunt: polimorfonuclearele, monocitele, macrofagele și celulele endoteliale. Aceste celule activate duc la sinteza și secreția de noi citokine și de mediatori inflamatori secundari (prostaglandine, leucotriene, tromboxani, factorul activator al trombocitelor, radicalii liberi de oxigen, oxid nitric, proteaze). Această activare a celulelor endoteliale și prezența cito-kinelor duc la activarea cascadei coagulării cu tendință de izolarea ariei inflamatorii. Pierderea controlului local sau exagerarea reacției inflamatorii se identifică clinic cu Sindromul de Răspuns Inflamator Sistemic (Sistemic Inflammatory Response Syndrome - SIRS).

În 1991 ACCP / SCCM propus sindromul de răspuns inflamator sistemic (SIRS), septicemie, infecții și MODS (2). De atunci, MODS a fost pe larg utilizat în clinică și poate reflecta procesul dinamic de disfuncție de organe. SIRS, Sepsis și MODS sunt diferite stadii ale unui același curs patologic. MODS este ultima etapă. SIRS și MODS sunt procese similare dar nu identice: SIRS - descrie procesul pe când MODS - descrie consecințele acestui proces; SIRS - reprezintă răspunsul adaptativ homeostaziei sistemice la provocările ce amenință viața, iar *disfuncția organelor* - reflectă consecințele adaptării ineficiente la acest răspuns. Date recente din literatură au arătat că răspunsul proinflamator poate să fie compensat de un răspuns intermediar (Mixed Antagonist Response Syndrome - MARS) fie de răspunsul antiinflamator compensator (Compensatory Antiinflammatory Response Syndrome - CARS). Consecințele acestui răspuns pot fi multiple: șocul cardiovascular, alterarea homeostaziei, apoptoză, disfuncția organelor și insuficiența sistemului imun, fiind numit CHAOS (Cardiovascular shock, homeostasis, apoptosis, organ dysfunction, immune suppression).

SIRS și MODS. Datorită progreselor în medicina în ultimii ani au crescut rata de supraviețuire. Rata de supraviețuire crescută a condus la dezvoltarea de SIRS și MODS. SIRS este o inflamație sistemică generalizată în organe la distanță de o insultă inițială. MODS rezultă din SIRS și este insuficiența mai multor sisteme de organe interdependente. MODS este cauza majoră de deces a pacienților în secțiile de ATI. Sindromul de răspuns inflamator sistemic (SIRS) poate să urmeze o varietate de insulte clinice, inclusiv infecția, pancreatita, ischemie, politraumatism, leziuni tisulare, șoc hemoragic.

Pentru diagnostic s-a utilizat criteriile Conferinței Internaționale de Consens din 2001 (2), diagnosticul de sepsis fiind stabilit în prezența focarului purulent și a sindromului de răspuns inflamator sistemic, manifestat prin următoarele 2 și multe semne:

1. temperatura corpului peste 38°C sau sub 36°C;
2. FCC peste 90/min;

3. tahipnee, cu FR peste 20/min. sau hiperventilație cu PaCO<sub>2</sub> sub 32 mmHg (4,3 kPa);
4. leucocitoză peste 12000/mm<sup>3</sup>, leucopenie sub 4000/mm<sup>3</sup> sau prezența neutrofililor imature peste 10%.

Sindromul este un răspuns sistemic la infecție. Este identic cu SIRS, cu excepția faptului că trebuie să rezulte în mod expres de la infecție, și nu din insultele neinfecțioase, care pot, de asemenea, provoca SIRS. SEPSIS este răspunsul sistemic la infecție, manifestat de către SIRS + prezența de bacterii viabile în sânge.

Etapele de Sepsis:

- Sindromul de răspuns inflamator sistemic (SIRS)
- Sepsis
- Sepsis sever = Sepsis plus disfuncție de organe, hipotensiune, sau hipoperfuzie (inclusiv, dar nu limitat la acidoză lactică, oligurie, sau dereglări acute statusului mental)
- Șoc septic = Hipotensiune arterială (în pofida resuscitării hidrice) plus hipoperfuzie. Șoc septic este sepsis cu hipotensiune arterială (tensiune arterială sistolică <90 mm Hg sau o reducere de 40 mm Hg față de valoarea inițială), în pofida resuscitării hidrice adecvate. Disfuncție de organe concomitentă sau dereglări de perfuzie (de exemplu, acidoză lactică, oligurie, și comă), sunt prezente în absența altor cauze cunoscute.

MODS este prezența de alterarea funcției de organe într-un pacient cu patologie acută astfel încât homeostaza nu poate fi menținută fără intervenție. MODS primar este rezultatul direct al unui insult bine definit, în care disfuncții de organe apar precoce. MODS secundar se dezvoltă ca consecință a unui răspuns de gazdă și este identificat în contextul SIRS. Răspunsul inflamator al organismului la toxine și alte componente ale microorganismelor cauzează manifestări clinice de sepsis (5,7,8,11).

Pacienții cu risc înalt:

- Pacienții cu traumatisme
- Epizod de șoc asociat cu o ruptură de anevrism, pancreatită acută, sepsis, arsuri, sau complicații chirurgicale.
- Pacienții cu vârsta > 65 de ani și de vârstă din cauza rezervelor reduse de organe și prezența de comorbidități.
- Infecții bacteriene
- SIRS
- Disfuncție barierei enterale
- Hipermetabolism

CARS (compensate anti-inflammation reaction syndrome).

Sindrom reactiv antiinflamator compensat (1996, Bone). MODS este determinat de balansa de mediatori anti-inflamatori și pro-inflamatorii. TNF, IL, AA metabolites. SIRS, CARS imbalansă duc la MODS.

### Patofiziologia:

- Inflamație intravasculară malignă  
Sepsis este menționat ca un proces de inflamație intravasculară malignă. În mod normal cascada puternică, complexă și imunologică asigură răspuns de protecție la invazia microorganismelor în organismul uman. O apărare imunologică deficitară poate permite infecției a se stabili, cu toate acestea, un răspuns excesiv sau slab controlat poate afecta gazda prin eliberarea maladativă de compusi inflamatorii.

Disfuncție de sisteme de organe.

Disfuncție circulatorie în autoreglarea de circulație este tipică pentru sepsis. Mediatorii vasoactivi determina vasodilatație și creșterea permeabilității microvasculare la locul de infecție. NO joacă un rol central în vasodilatația în șocul septic. De asemenea, poate apărea afectarea secreției de vasopresină, ce permite persistența vasodilatației.

La nivel regional, sepsis interferează cu distribuția normală a fluxului sanguin sistemic la sisteme de organe. Consecutiv, organele de bază nu se asigură adecvat cu oxigen, iar rezultatul este ceea ce este cunoscut ca hipoperfuzie regională. Microcirculația este organul cheie pentru afectare în sepsis.

O scădere a numărului de capilare funcționale cauzează o incapacitate de a extrage maximal al oxigenului, care este cauzată de compresia intrinsecă și extrinsecă a capilarelor și

obstrucție lumenului capilarelor de celule sanguine. Permeabilitatea endotelială crescută duce la apariție edemului tisular avansat care implică lichid bogat în proteine. În sepsis sever și socul septic, disfuncție microcirculatorie și depresie mitocondrială cauzează distres tisular regional și persistare hipoxiei regionale. Această condiție este numită ca sindrom de distres mitocondrial și microcirculator.

Mecanisme de disfuncție și afectarea organelor. Mecanismele exacte de leziuni celulare care rezultă în disfuncție de organe în sepsis nu sunt pe deplin studiate. MODS este asociat cu leziuni endoteliale și celule parenchimotoase avansate, dintre care unele pot fi explicate prin următoarele 4 mecanisme propuse(3,4,6,7):

- **Hipoxie hipoxică**

Leziunea septica circulatorie intrerupe oxigenarea tesuturilor, afectează reglarea metabolică a transportului de oxigen de țesut, și contribuie la disfuncție de organe. Anomaliile microvasculare și endoteliale contribuie la defectul septic microcirculator în sepsis.

- **Citotoxicitatea directă**

Endotoxine, TNF -  $\alpha$ , și NO pot provoca dereglari transportului de electron mitocondrial, ceea ce duce la metabolismul energetic dezordonat. Aceasta se numește anoxie citopatică sau histotoxică, incapacitatea de a utiliza oxigen chiar și atunci când acesta este prezent.

- Apoptoza

Apoptoza ( moartea celulară programată ) este principalul mecanism prin care celulele disfuncționale sunt în mod normal eliminate. Citokinelor proinflamatorii poate întârzia apoptoza în celulele macrofage activate și neutrofilelor, dar și alte țesuturi (de exemplu, epitelului intestinal), pot fi supuse apoptoza accelerată.

- **Imunosupresie**

Interacțiunea dintre mediatorii proinflamatorii și antiinflamatorii poate duce la un dezechilibru între ele. O reacție inflamatorie sau o imunodeficiență poate fi predominantă, sau ambele pot fi prezente.

### Manifestări organice specifice (1,3,4,11):

- Disfuncție tractului digestiv
- Disfuncție Hepatobiliara
- Disfuncție Pulmonara
- Disfuncție Renala
- Disfuncție Cardiovasculara
- Disfuncție sistemului de Coagulare
- Alte

### Disfuncție Pulmonară:

- Leziuni endoteliale în vasele pulmonare duc la dereglarea fluxului capilar și creșterea permeabilității microvasculare, care rezultă în edem interstițial și alveolar. Blocare neutrofilelor în microcirculație pulmonară inițiază și amplifică afectarea membranelor capilare alveolare. Leziuni pulmonare acute și sindrom de distres respiratorie acut (ARDS) sunt manifestări frecvente ale acestor evenimente
- Plămâni sunt, de obicei, primul organ afectat în MODS secundar.
- Disfuncții pulmonare se manifesta ca ARDS.
- ARDS în general, apare în timp de 24-48 ore de la insulta primară.

### Disfuncții Gastrointestinale:

Socul septic poate cauza ileus paralytic, ceea ce poate duce la reținerea alimentatiei enterale în sepsis.

- Creșterea exagerată a bacteriilor din tractul gastro-intestinal superior poate fi aspirat în plămâni, care produc pneumonie nozocomială sau de aspirație.
- Funcția normală de barieră a intestinului poate fi afectată, permițând translocarea bacteriilor și endotoxinelor în circulația sistemică și extinderea răspunsului septic.
- Preparare narcotice și relaxante musculare pot agrava motilitatea tractului gastro-intestinal.

- Disfuncție barierei enterale.
- Tractul gastrointestinal joacă un rol important în MODS.
- translocatie bacteriana (ileus paralytic, remedii, TPN)

### Disfuncția hepatică:

- Ca o consecință a rolului ficatului în protecție organismului, funcțiile anormale sintetice cauzate de disfuncții hepatice poate contribui atât la inițierea cât și progresarea sepsisului. Sistemul reticuloendotelial al ficatului acționează ca o primă linie de apărare în nihilarea bacteriilor și produsele lor; disfuncție hepatică duce la surplus de aceste produse în circulația sistemică.
- Insuficiență hepatică („ficat de șoc”), poate fi manifestata prin creșterea enzimelor hepatice și bilirubinei, defecte de coagulare, și insuficiența excreției toxinelor ca amoniac, ceea ce duce la agravarea encefalopatiei.

### Disfuncție renală:

Insuficiența renală acută deseori acompaniază sepsis din cauza necrozei tubulare acute. Mecanismul este complex, dar implică o scădere a volumului intravascular eficace care rezultă din hipotensiunea sistemică, vasoconstricția renală directă, eliberarea de citokine, și activarea neutrofilelor de endotoxine și alte peptide, care contribuie la afecțiunea renală.

Insuficiența renală acută deseori acompaniază sepsis din cauza necrozei tubulare acute. Mecanismul este complex, dar implică o scădere a volumului intravascular eficace care rezultă din hipotensiunea sistemică, vasoconstricția renală directă, eliberarea de citokine, și activarea neutrofilelor de endotoxine și alte peptide, care contribuie la afecțiunea renală.

### Disfuncția sistemului nervos central:

Implicarea sistemului nervos central (SNC) în sepsis produce encefalopatie și neuropatie periferică. Patogeneza este slab definită, dar este probabil legată de hipotensiune sistemică, ceea ce poate duce la hipoperfuzie cerebrală.

### CID sindrom

- Defectarea sistemului de coagulare se manifestă ca CID sindrom.
- Rezultă în coagulare intravasculară simultană cu hemoragie în organe și sisteme din cauza epuizării factorilor de coagulare.

Coagulopatie subclinica, semnalată de o creștere ușoară a timpului de trombină (TT) sau timpului de tromboplastină parțial activată (aPTT) sau o reducere moderată a numărului de trombocite, este extrem de comună, cu toate acestea, de asemenea coagulare intravasculară diseminată (CID) evidentă se poate dezvolta. Coagulopatie este cauzată de deficiențe în proteine a sistemului de coagulare, inclusiv proteina C, anti-trombina III, și inhibitorii ai factorului tisular.

Caracteristici clinice, care se referă la gradul de severitate al sepsisului includ:

- răspunsul organismului uman la infecție,
- locul și tipul infecției,
- timpul și tipul de terapie antimicrobiene,
- dezvoltarea șocului,
- patologie concomitentă,
- stare de sănătate pe termen lung a pacientului,
- numărul organelor cu insuficiență.

Factorii care duc la sepsis și șoc septic pot nu a fi esențiale în stabilirea rezultatului final.

**Epidemiologie.** Estimarea incidenței exactă a sepsisului în întreaga lume este dificilă. Studii variază în metodele lor de determinare a incidenței de sepsis. Estimările actuale sugerează că incidența sepsisului este mai mare de 500.000 de cazuri pe an (USA). Ratele de prevalență raportate pentru SIRS în sepsis variază de la 20% până la 60%. Un studiu francez a constatat ca sepsis sever a fost prezent la 6,3% din toate admitere în secții de ATI. Aproximativ 40% dintre pacienții cu sepsis pot dezvolta soc septic. Pacienții care sunt la risc sunt cei cu investigații bacteriologice pozitive.



**Prognostic.** Mortalitatea de la MODS rămâne înaltă. Mortalitatea la ARDS este de 40-50 %; cu apariție disfuncției organului suplimentar mortalitatea crește până la 90%. Mai multe studii clinice au demonstrat o mortalitate care variază de la 40 % la 75 % la pacienții cu MODS care rezulta din sepsis. Factorii de prognostic nefavorabile sunt vârstă avansată, infecția cu un microorganism rezistent, dereglări în statusul, și statutul funcțional dereglat primar. Dezvoltarea de insuficiența de organ secvențial, în ciuda măsurilor suportive adecvate și tratament antimicrobian este un vestitor de un rezultat nefavorabil.

Există o gradație de severitate de la SIRS la sepsis, sepsis sever și șoc septic, cu rata de mortalitate asociate 28 zile este aproximativ 10 %, 20 %, 20-40 %, și 40-60 %, respectiv.

Un studiu prospectiv multicentric publicat în Jurnalul Asociației Medicale Americane a raportat o mortalitate de 56% în timpul spitalizării în secțiile de ATI. 27% din totalul deceselor au avut loc în termen de 2 zile de la debutul de sepsis sever, și 77% din toate decesele au avut loc în primele 14 zile. Factorii de risc pentru mortalitatea precoce în acest studiu au fost o severitate patologiei, prezența de 2 sau mai multe organe cu insuficiența la momentul de sepsis, șoc, și un pH-ul sanguin scăzut (< 7.3).

Lobo și al. a stabilit că MODS este principala cauza de deces la pacienții cu risc crescut după o intervenție chirurgicală, factorii de risc pentru deces din cauza insuficienței multiple de organ ar trebui să fie luate în considerare în determinarea stratificării riscului.

Simptomele de sepsis sunt de obicei nespecifice și includ febra, frisoane, și simptome generale de oboseală, anxietate, sau confuzie. Aceste simptome nu sunt patognomonice pentru infecție și pot fi observate, de asemenea într-o mare varietate de condiții inflamatorii neinfecțioase. În plus, ele pot fi absente la pacienții cu infecții grave, în special la persoanele în vârstă.

Febra este un index comun a sepsisului. Febra de origine infecțioasă rezultată din resetare a hipotalamusului, astfel încât producția de căldură și pierderile de căldură sunt echilibrate pentru a menține o temperatură mai ridicată. Un debut brusc de febra, de obicei, este asociat cu o încălzire mare infecțioasă.

Frisoane sunt un simptom secundar asociat cu febră și rezultă din activitatea musculară crescută într-o încercare de a produce căldură și, prin urmare, ridică temperatura corpului la nivelul necesar pentru a reseta hipotalamusul.

Transpirație apare atunci când hipotalamusului se întoarce la punctul de set normal și simte că temperatura corpului este peste la nivelul dorit. Transpirație are scopul de a scăpa de excesul de căldură corpului prin răcire prin evaporare.

Funcția mentală alterată este un semn des observat. Dezorientare ușoară sau confuzie este deosebit de frecventă la persoanele în vârstă. Manifestări mai severe includ teamă, anxietate, agitație și, în unele cazuri, coma poate rezulta în cele din urmă.

Hiperventilație cu alcaloză respiratorie este o un semn comun pentru sepsis. Stimularea centrului medular ventilator de endotoxine și alți mediatori inflamatori a fost propusă ca cauza hiperventilației.

Următoarele semne locale sunt comune în etiologia căt febrei și sepsisului:

- Infecții capului și gâtului - durere de urechi, dureri în gât, dureri ale sinusurilor, sau mărirea ganglionilor limfatici
- Cutie toracică și infecții pulmonare - tuse, durere în torace și dispnee
- Infecții abdominale și gastro-intestinale - dureri abdominale, greață, vărsături, diaree,
- Infecții pelviene și genito-urinare - dureri pelviene sau flanc, secreții vaginale sau uretrale, micțiuni frecvente și dureroase.
- Infecții osoase și tesuturilor moi - durere locale sau sensibilitate, eritem, edem

#### Considerații de abordare:

- Testele de laborator sunt utile în caz de suspexie sepsisului septicemia sau șocul septic cu scopul a evalua starea hematologică generală și metabolică a pacientului.

- Studiile microbiologice oferă rezultate care pot stabili infecții bacteriene oculte sau bacteriemie și a identifica agentului patogen cauzal sau patogeni.
- Diverse modalități imagistice sunt folosite pentru a diagnostica infecții focale suspectate clinic, detecta prezența unei infecții focale oculte din punct de vedere clinic, și să evalueze complicații de sepsis și șoc septic.

**Examenul de laborator.** Hemograma (CBC). O concentrație adecvată de hemoglobină este necesar pentru a asigura transportul de oxigen în stare de șoc, hemoglobina ar trebui să fie menținută la un nivel de 8 g/dl. În caz de sepsis, numărul de trombocite scade, și sindrom de coagulare intravasculară diseminată (CID) se dezvoltă. Leucocite (WBC) diferențial și numărul de leucocite poate prezice existența unei infecții bacteriene. La adulți, care sunt febrili, leucocitoză mai mare de 15.000 p/l sau o rata de neutrofile mai mare decât 1500/μL este asociată cu un risc ridicat de infecții bacteriene.

O evaluare metabolică trebuie efectuată cu măsurarea electroliților serici, inclusiv magneziu, calciu, fosfat, glucoză la intervale regulate. Funcția renală și hepatică trebuie evaluat cu măsurarea de creatinina serică ureea (BUN), bilirubina, fosfat alcalin și alaninaminotransferazei (ALT).

Este indicat de test de gaze de sange arterial. Măsurarea lactatului seric oferă o evaluarea hipoperfuziei tesuturilor. Lactat seric indică faptul că există hipoperfuzie tesuturilor semnificativ cu trecerea de la metabolismul aerobic anaerob. Acest fapt semnalează un grad mai rău de șoc și o mortalitate mai mare.

Stare de coagulare ar trebui de evaluat prin măsurarea timpului de protrombină (TP) și timpul de tromboplastină parțial activată (aPTT). Pacienții cu semne clinice de coagulopatie necesita teste suplimentare pentru a detecta prezența de CID sindrom.

Hemocultura de sânge este modalitatea principală pentru a facilita diagnosticarea infecțiilor intravasculare. Pacienții cu risc de bacteriemie sunt adulții care sunt febrile cu crescute WBC sau numărul de neutrofile, pacienții în vârstă care sunt febrile, și pacienții care sunt febrile și neutropenice. Aceste populații au o incidență de 20-30 % de bacteriemie. Incidența bacteriemiei este de cel puțin 50 % la pacienții cu sepsis și disfuncția multiplă de organe.

Urina sumară și urocultura ar trebui să fie comandate pentru fiecare pacient, care este într-o stare septică. Infecție urinară este o sursă comună de sepsis, în special la persoanele în vârstă. Secrețiile sau țesut pentru Gram și cultură ar trebui să fie obținute de la locurile infecției potențiale. În general, colorația Gram este singurul test disponibil pentru constatarea imediată prezenței unei infecții bacteriene și ghidare alegerii antibioticoterapiei inițiale.

#### Imagistica:

- Radiografie toracică
- Radiografie abdominală
- Ultrasonografia
- Tomografie computerizată (CT).

#### Stadializarea:

- SIRS
- Sepsis (sirs +hemocultura pozitivă)
- Sepsis sever (sepsis +mods+hipotenzie sau hipoperfuzie)
- Șocul septic

#### Drenarea și debridarea chirurgicală.

Pacienții cu procesele purulente vor fi luate pentru tratamentul chirurgical definitiv după resuscitare inițială și administrarea de antibiotice.

Procese infecțioase necesita drenaj chirurgical rapid sau debridare pentru controlul sursei, chiar dacă pacientul nu apare stabil. Fără tratament chirurgical de urgență, starea pacientului nu se poate îmbunătăți.

**Principii de tratament (9,10,11,12):**

- Controlul infecției
- Suport de oxigenarea tesuturilor
- Suport nutrițional / metabolic
- tratament specific

Tratamentul pacienților cu șoc septic are următoarele 3 scopuri majore:

- Resuscitarea pacientului de la șoc septic, folosind măsuri de susținere pentru corecție hipoxiei, hipotensiuni arteriale, și oxigenării tisulare alterate.
- Identificarea sursei de infecție și tratarea ei cu antibiotici, chirurgical, sau complex.
- Menținere funcției adecvate a sistemelor de organe, ghidată prin monitorizare cardiovasculară, și de a întrerupe patogeniza sindromului de disfuncție multiplă de organ (MODS).

Principiile actuale de management folosite în abordarea acestor obiective includ următoarele:

- Diagnosticul precoce
- Resuscitare hemodinamică precoce
- Antibioticoterapie precoce și adecvată
- Controlul sursei
- Suport hemodinamic continuu
- Corticosteroidii (șoc refractar dependent de vazopresor)
- Control strict glicemiei
- Management ventilator adecvat
- Monitorizarea pe termen lung

Pacienți în șoc septic necesită stabilizare cardiorespiratorie imediată cu volume mari de lichide intravenoase, infuzie de preparate vasoactive, și, deseori, intubație endotraheală și ventilație mecanică.

- Antibioticoterapie empirică IV ar trebui să fie imediat îndreptată spre toate sursele potențiale de infecție.

Antibioticele trebuie să fie cu spectru larg și trebuie să acopere germeni gram- pozitiv, gram-negative și anaerobe, deoarece toate aceste clase de organisme produc imagini clinice identice. Administrare antibioticelor parenteral în doze suficiente de mari pentru a atinge niveluri serice bactericide. Multe studii au descoperit ca o îmbunătățire clinică corelează cu atingerea nivelurilor serice bactericide, decât cu numărul de antibiotice administrate.

Acoperire contra bacterii anaerobe este deosebit de important în tratamentul pacienților cu infecții intra- abdominale sau perineale. Acoperire antipseudomonasă este indicată la pacienții cu neutropenie sau arsuri.

Pacienții care sunt imunocompetenți, în general, pot fi tratați cu un singur medicament, care oferă o acoperire cu spectru larg, cum ar fi a treia generație de cefalosporine. Cu toate acestea, pacienții care sunt imunocompromisi, de obicei, trebuie să fie tratați cu 2 antibiotice cu spectru larg, care ofera o acoperire de suprapunere. În cadrul acestor orientări generale, nu o singură combinație de antibiotice este în mod clar superioară oricărei alte.

- Terapie cu vazopresori. Medicamentele utilizate pentru suport hemodinamic al pacienților cu sepsis au efecte negative asupra circulației splanchnice. În consecință, terapia hemodinamică ideală la acești pacienți nu a fost determinată. După resuscitării hidrice adecvate, tratamentul cu dopamina poate fi inițiată, urmată de noradrenalina când dopamina nu ajută. Alternativ, terapia poate fi inițiată cu noradrenalina.
- Proteina C activată (Drotrecoginul alfa) este o proteina endogenă care promovează nu numai fibrinoliză și inhibă tromboza și inflamatie, dar, de asemenea, poate modula co-

agularea și inflamatie de sepsis sever. Sepsis reduce nivelul de proteină C și inhibă conversia proteinei C la proteina C activată recombinantă. Cu toate acestea, într-un studiu clinic (studiul PROWESS - SHOCK), acest agent nu a demonstrat un beneficiu de supraviețuire pentru pacienții cu sepsis sever și șoc septic. Rezultatele studiului au dus la retragerea drotrecoginului alfa de pe piață la nivel mondial pe 25 octombrie 2011. Efectul secundar advers al drotrecoginului alfa este sângerarea.

- Acidoză lactică în șocul septic provoacă, de obicei, deficitului anionic acidozei metabolice. Administrarea de bicarbonat are potențialul de a agrava acidoza intracelulară. Cu toate acestea, terapia cu bicarbonat a fost folosită în cazurile în care pH-ul este mai mic de 7.20.
- MODS derivă din mediatori produse din cauza răspunsului imun al organismului. Necatând la datele incurajatoare de la studii pe animale, medicamente imunosupresoare, cum ar fi doze mari de corticosteroizi, nu au aratat nici un beneficiu la organismul uman.

Campania Surviving Sepsis recomandă ca nivelurile de glucoza la pacientul septic ar trebui să fie păstrată la nivelul mai jos de 150 mg / dL.

Cercetări științifice au fost focusate pe modificarea răspunsului uman la sepsis prin intermediul unui număr de abordări, inclusiv următoarele:

Anticorpii la endotoxina gram-negativă,  
Gamma globuline.

Anticorpii monoclonali la factori de necroză tumorală TNF,  
Blocarea producției de eicosanoid,  
Blocarea activității interleukinei (IL) -1,  
Inhibarea sintezei de oxid nitric (NO).

Aceste abordări au avut un succes modest în experimentele pe animale, dar, în prezent, ele nu pot fi recomandate pentru uz general la pacienți.

**Abordare etapizată în sepsis și șocul septic (9):**

Step A = Airway: se asigure că caile respiratorii sunt protejate, dacă pacientul nu este intubat.

Step B = Breathing: Oxigenarea și ventilație, dacă este intubat -ventilație mecanică.

Step C = Circulation: restabilirea volumului plazmei circulant cu resuscitare cu fluide, monitorizare invazivă și vasopresoare la necesitate.

Step D = Diagnosis/Detectiv work: obținerea anamnezei, examenare pacientului și de a face "a best" de a stabili sursa infecției.

Step E = Empiric therapy: antibioticoterapie empirică.

Step F = Find and control the source of infection.

Step G = Gut: alimentație, pentru a preveni atrofia de vilii și translocatie bacteriana.

Step KL= Keep Looking. Tratamentul adecvat sursei de infecție.

Step MN= Metabolic and Neuroendocrine control. Controlul nivelului glicemiei. De ținut în cont riscul dezvoltării Insuficienței Suprarenalelor. Dializa precoce la insuficiența renală. Profilaxia.

Cel mai bun management este prevenire

Principiile sunt(4):

- Micșorarea severității factorilor de risc;
- Diminuarea inflamației;
- Resuscitare adecvată și controlul infecției;
- Evitarea operațiilor nepotrivite și administrarea antibioticelor;
- Tratamentul adecvat disfuncției organelor și malabsorbției.

**Bibliografia.**

5. Wheeler AP, Bernard GR. Treating Patients with Severe Sepsis. *N Engl J Med* 1999; 340(3): 207-214.
6. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ; ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. 1992; 101:1644-1655

7. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, Lamy M, Legall JR, Morris A, Spragg R. The American-European consensus Conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149(3 Pt 1): 818-824.
8. Balk R.A. Pathogenesis and management of multiple organ dysfunction or failure in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Clin* 2000; 16: 337-352.
9. Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest* 1997; 112: 235-243.
10. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, Gea-Banacloche J, Keh D, Marshall JC, Parker MM, Ramsay G, Zimmerman JL, Vincent JL, Levy MM; Surviving Sepsis Campaign Management Guidelines Committee. Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32(3): 858-873.
11. Kofoed K, Andersen O, Kronborg G et al. C-reactive protein, procalcitonin, neutrophils, macrophage migration inhibitory factor, soluble urokinase-type plasminogen activator receptor, and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 plasma levels used in combination for diagnosing infections: a prospective study. *Crit Care* 2007; 11:R38.
12. LEVY M.M., FINK M.P. MARSHALL J.C. ET al., 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS. International Sepsis Definitions Conference., *Intensive Care Medicine*, 2003, 31 (4):1250-1256.
13. Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, et al: Multiple organ dysfunction score: A reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med* 1995; 23:1638-1652
14. R Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M; Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345(19): 1368-1377.
15. Sakr Y, Sponholz C, Reinhart K. Organ dysfunction in the ICU: a clinical perspective. In: JL V, editor. Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine Supringer; 2007, p.238-43.
16. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, Gea-Banacloche J, Keh D, Marshall JC, Parker MM, Ramsay G, Zimmerman JL, Vincent JL, Levy MM; Surviving Sepsis Campaign Management Guidelines Committee. Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32(3): 858-873.

## DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL CONTEMPORAN AL ANGIOCOLITEI ACUTE ȘI SEPSISULUI BILIAR

### CONTEMPORARY DIAGNOSIS AND TREATMENT OF ACUTE ANGIOCOLITIS AND BILIARY SEPSIS

Vladimir HOTINEANU<sup>1</sup>, Alexandru FERDOHLEB<sup>2</sup>, Alic COTONEȚ<sup>3</sup>

Catedra 2 Chirurgie. USMF „N.Testimianu”

1-membru corespondent al AȘ RM, dr.hab.med., profesor universitar

2- dr. în med., conferențiar universitar

3-dr.în med., medic specialist endoscopist

#### Rezumat

Colangita (angiocolita) acută reprezintă infecția bacteriană a căilor biliare intra- și extrahepatice, ce rezultă din combinația de obstrucție biliară și dezvoltarea bacteriilor în bilă. Obstrucția biliară progresivă produce o creștere a presiunii intraductale, ceea ce duce în cele din urmă la refluxul cholangiovenos și cholangiolimfatic. Translocarea de bacterii și a endotoxinelor în circuitul sanguin, provoacă șoc biliar, astfel fiind o complicație deseori fatală pentru acești pacienți. Progresele în terapia intensivă, schemele de tratament cu antibiotice, și tehnicile de drenaj mini-invaziv al arborelui biliar au îmbunătățit dramatic rata mortalității la mai puțin de 7%. Cu toate acestea, rata mortalității din cauza colangitei acute purulente rămâne semnificativă. Astfel, diagnosticarea precoce a colangitei acute și inițierea în timp util de tratament este de maximă importanță pentru pacienții.

#### Abstract

Cholangitis (angiocolitis) is an acute bacterial infection of the intra- and extrahepatic biliary ducts, resulting from a combination of biliary obstruction and bacterial growth in the bile. Progressive biliary obstruction causes an increase of the intraductal pressure which eventually leads to cholangiolymphatic and cholangiovenous ebb. Translocation of bacteria and endotoxins circulatory system, causes bile shock. Thus, it is often a fatal complication for these patients. The advancement in intensive therapy, the schemes of antibiotic treatment and the mini-invasive drainage techniques of the biliary tree, have dramatically improved the mortality rate to less than 7%. However, the mortality rate due to acute purulent cholangitis is still significant. Thus, early diagnosis of acute cholangitis and the beginning of the treatment at proper time is of utmost importance for patients.

#### Introducere

Colangita este unul din cele mai periculoase și mai grave complicații ale maladiilor zonei hepato-duodeno-pancreatice. Mai des interpretată ca un sindrom satelit al acestor maladii. Actualmente colangita se conturează tot mai evident ca problema chirurgicală individuală, rezolvarea ei garantează succesul

chirurgiei bilio-pancreatice. [2,5,8,9,12,16]

Termenul de colangită include colangita acută (ascendentă), colangita recurentă piogenică (orientală), colangita sclerozantă asociată sindromului de imunodeficiență (SIDA), colangita sclerozantă primitivă. În această lucrare ne vom referi doar la colangita acută bacteriană. [2,8,9,16]

Colangita acută pentru prima dată este denumită de renumitul chirurg J.M. Charkot în anul 1877. Este caracterizat sub o triadă de semne clinice: febră, frisoane și icter. Mai apoi în anul 1903 Rogers menționează în lucrările sale despre o legătură directă dintre colangita acută purulentă și abcesele hepatice, ce au evaluat la un pacient decedat după o tentativă nereușită de a soluționa colestaza. În anul 1959 B.M. Reynolds și E.L. Dargan caracterizează colangita acută obstructivă ca un sindrom de sine stătător, ce necesită o decomprimare urgentă a arborelui biliar. Ei au completat tabloul clinic expus de Charkot cu stare de șoc, letargie, stare de psihoză sau de dereglare de conștiință. Aceste semne clinice au format o pentada Reynolds ce este caracteristică formelor grave când la reacția locală a arborelui biliar se include și reacția sistemică a organismului motivată de pătrunderea în circuitul mare a endotoxinelor și a bacteriemiei. [8,9,12,13]

Actualmente colangita este examinată ca o stare patologică, caracterizată prin reacția inflamatorie locale la nivel de arbore biliar, ficat și reacția sistemică a organismului, care deseori este reprezentată prin insuficiența poliorganică sau evoluția unui sepsis biliar. Ar fi logic să delimităm colangita ca constituită din trei componente: reacția inflamatorie locale; sindromul reacțiilor inflamatorii generalizate, sau sistemice (SIRS) și evolutiv poate fi și componența trei - insuficiența multiplă de organe. La baza acestor procese complexe stau doar doi factori de bază: obstrucția biliară și infecția bacteriană a căilor biliare. [8,2,10,13,14]

### Epidemiologie

Colangita este o afecțiune, care apare în asociere cu alte boli ce produc obstrucție biliară și infectarea bilei. Incidența colangitei după colangiopancreatografia retrogradă endoscopică este de 1-3% cazuri. Colangita apare mai frecvent la adulți cu debutul după vârsta de 50-70 ani. Incidența pe sexe este egală și nu este descrisă o predominare în funcție de rasă. [8, 15,16]

### Etiologia

Etiologia colangitelor este diversă, recunoscându-se următoarele cauze:

- Cauze benigne:
  1. litiaza hepatocoleciană - de migrare, autohtonă, post-operatorie, calculi reziduali, calculi neoformați;
  2. stenoze odatiene benigne;
  3. compresii extrinseci - colecist litiazic, pseudochist de pancreas, pancreatită cronică;
  4. parazitoze digestive - chist hidatic rupt în CBP, ascari, fasciola hepatică;
  5. stenoze postoperatorii ale CBP;
  6. malformații congenitale-stenoze, chistul de coledoc;
  7. coledocita, pediculita hepatică;
- Cauze benigne cu evoluție malignă - colangita sclerozantă primară, colangita obliterantă secundară, colangita proliferativă, dilatația chistică a canalelor intrahepatice-Boala Caroli;
- Cauze maligne - Intraluminal (cancerul de coledoc, cancerul de joncțiune a hepatocel-tumora Klatskin, ampulul vaterian); Extraluminal (cancerul de cap de pancreas, adenopatie metastatică în hil, cancerul de cistic, veziculă biliară, extins la CBP, cancer gastric - antropiloric);
- După instrumentarea căilor biliare (CPGR, colangiografia per cutană transhepatică, colangiografia pe tub T);
- SIDA. [2,8,12,13,15,16]

### Patogeneza

Apariția colangitei presupune obstrucția parțială sau completă a căii biliare, asociată cu infectarea bilei (bacteriilie). Se asociază creșterea presiunii intraluminal biliare, multiplicarea germenilor în căile biliare și bacteriemie.

Deși obstrucția este necesară, ea nu este suficientă, iar evenimentele inițiale din patogeniza colangitei acute sunt încă neclare. Astfel, colangita apare întotdeauna la pacienții cu stricturi biliare post-traumatice și este relativ frecventă la pacienții cu litiază coledociană, comparativ cu pacienții cu

obstrucție neoplazică. Colangita apare mai ușor în momentul în care obstrucția se instalează după infectarea bilei din calea biliară, situație care apare în obstrucțiile benigne. Obstrucția malignă este mai completă și permite greu trecerea retrogradă a bacteriilor din lumenul duodenal în căile biliare. Carcinomul ampular determină obstrucție intermitentă, cu incidență intermediară a episoadelor de colangită. Contaminare iatrogenă a căii biliare (după ERCP) poate genera însămânțarea căii biliare, determinând colangită severă în absența drenajului biliar prompt. Infectarea bilei este mai probabilă în condițiile afectării anterioare a căilor biliare (stricturi, calculi, etc.). Mai mult, bacteriile biliare pot deconjugă bilirubina și hidroliza fosfolipidele, favorizând formarea de calculi și sludge, care pot obstrua suplimentar căile biliare sau protezele plasate anterior pentru drenaj. [3,8,12,13]

Bila este în mod normal sterilă. Factorii mecanici care protejează arborele biliar includ sfincterul Oddi, care împiedică refluxarea conținutului intestinal în calea biliară principală și joncțiunile strânse hepatocitare, care separă canaliculii biliari de sinusoidale hepatice în episoadele de bacterimie tranzitorie. Se asociază celulele Kupfer din sinusoidale hepatice, care asigură sterilitatea bilei prin fagocitarea germenilor, și proprietățile antibacteriale ale bilei (IgA și săruri biliare). Fluxul biliar hepato-enteral asigură curățirea suplimentară a arborelui biliar. Obstrucția biliară completă induce o stare de "disfuncție imună", care modifică flora bacteriană ce colonizează intestinul subțire. Se asociază și creșterea nivelului biliar al citokinelor proinflamatorii (TNF-alpha, IL-6, IL-8 și antagonistul receptorilor IL-1). Alterarea mecanismelor de apărare împotriva infecției, asociată cu obstrucția biliară, favorizează pătrunderea bacteriilor în bilă, prin diverse mecanisme postulate (ascendent prin refluxarea conținutului duodenal, din sistemul venos port, prin secreție hepatică sau prin limfatice). [8,9,11]

După colonizarea bilei cu bacterii intervine staza, care favorizează multiplicarea germenilor. Creșterea presiunii intrabiliare de peste 250 mm a coloanei de H<sub>2</sub>O determina refluxul conținutului biliar și bacterimie, care pot induce șoc septic și deces. Regurgitarea bacteriilor din calea biliară în sistemul venos hepatic este direct proporțională cu presiunea biliară și implicit, cu gradul obstrucției. În acest caz se implică arbore biliar cu o suprafață de circa 10m<sup>2</sup>, ceia ce determină o intoxicație vădită, patogenetic incluzând icterul, și procesul septic. Din acest motiv, colangita acută este o complicație gravă care pune în pericol viața, deși are un spectru variabil de la afectarea subclinică, la colangita toxico-septică acută. [9,12,13,15]

În nenumărate studii a fost stabilit că mărirea presiunii endobiliare de peste 200-500 mm a coloanei de H<sub>2</sub>O facilitează mărirea permeabilității spațiului Disse și Mall de peste 1,7 microni, ce facilitează trecerea germenilor și a endotoxinelor în circuitul venos hepatic. Acest fenomen este direct proporțional cu presiunea endobiliară, iar la o creștere de 500-800mm a coloanei de H<sub>2</sub>O trece în reflux biliovenos cu pătrundere masivă a germenilor bacterieni și endotoxinelor în circuitul sanguin. [8,9,12]

Conform conceptului actual, leziunile sistemice în colangita acută purulentă este direct proporțională cu refluxul biliovenos necontrolat atât a germenilor bacterieni și endotoxinelor, cât și a mediatorilor inflamatorii cu o ulterioară activare a celulelor Kupfer, neutrofilelor, T-limfocitelor. Pătrunderea în circuitul venos a fragmentelor de perete celular a gemenilor bacterieni (endotoxinele LPS- pentru flora gram pozitiv, eczotoxinele, peptidoglicanele, glicocalixul și alte) pot provoca o aruncare masivă de către organism a citochinelor inflamatorii, ce sunt în raport direct cu intensitatea reacțiilor imune și inflamatorii cu stabilirea unui scenariu definit al sindromului de reacție inflamatorie sistemică. Printre citocinele inflamatorii la acest moment o importanță deosebită o are titrul TNF-a (tumor necrosis factor), ce are o acțiune majoră la nivel de endotelium, neutrofile, sinteza proteinelor fazei acute de inflamație, inducerea sintezei altor citochine. Sub influența citochinelor inflamatorii (IL-1, IL-6, IL-10, TGF- $\beta$ , INF- $\gamma$ ) în exces, are loc dereglarea permeabilității capilare cu formarea microtrobilor, sindromului coagulării diseminate intravasculare, sindromul detresei respiratorii, lezarea epitelului tractului gastro-intes-

tinal, depresia miocardului, disfuncția renală. Aceste fenomene majore formează tabloul clinic de insuficiență poliorganică și șoc septic. În literatura pe parcursul ultimilor ani s-a prezentat termenul de sepsis biliar ca nozologie bine conturată, și fiind o evoluție nefastă a colangitei acute purulente. [5,8,9,10,12,13]

Este demonstrat că colangita acută purulentă nesoluționată chirurgical evoluează cu deces în 100% cazuri. Letalitatea postoperatorie la pacienții cu colangită purulentă în baza a mai multor studii este constantă și variază în limitele 13-60%. [8,14,16]

### Morfopatologie

Bila stagnată devine opacă și de culoare maronie (sladje biliar). Rar, în infecțiile acute, bila este purulentă. Calea biliară principală este îngroșată și dilatată, cu o mucoasă descuamată, sau ulcerativă, în special la nivelul ampulei Vater. Colangita se poate extinde la căile biliare intrahepatice, fiind asociată cu abcese hepatice în infecțiile severe și prelungite. Pe secțiune sunt evidențiate cavități care conțin bilă purulentă și care comunică cu căile biliare. [10,12,13]

### Tabloul clinic

Are un spectru ce variază de la formele autolimitate subclinice la formele severe cu fenomene septicemice și prezintă o combinație de semne generale și locale. Debutul se face adesea printr-un frison, urmat de febră înaltă de tip septic. Cei mai mulți pacienți prezintă triada Charcot: dureri la nivelul hipohondrului drept, febră cu frisoane, icter. Aproximativ 70% din pacienți au toate aceste simptome, pacienții cu simptomatologie incompletă fiind dificil de diagnosticat. Febra apare la aproximativ 95%, durerile la aproximativ 90%, iar icterul la aproximativ 70%. Majoritatea pacienților au afectare autolimitată, caracterizată prin dureri abdominale, frisoane, febră și icter colestatic. La alți pacienți evoluția este severă, cu septicemie gravă, șoc și alterarea funcției sistemice al mai multor organe vital importante, inclusiv și funcția mentală, încadrate în pentada Reynolds: febră, icter, dureri la nivelul hipohondrului drept, confuzie și hipotensiune. Acest tablou clinic a fost denumit colangită acută obstructivă supurativă, deși denumirea este imprecisă din cauza lipsei de corelație dintre sindromul clinic și caracterul bilei (aspectul purulent). Deși s-a crezut inițial că pacienții cu șoc au bilă purulentă sub presiune, au fost observate cazuri de șoc toxico-septic fără bilă purulentă și invers. Colangita acută pune în pericol viața ca urmare a efectelor septicemiei cu Gram negativă, în care semnele specifice ale afectării biliare pot fi subtile sau absente. [2,5,9,14,16]

Examenul obiectiv este nespecific. Sensibilitatea abdominală este prezentă în aproximativ 60% din pacienți iar apărarea musculară sau alte semne de iritație peritoneală apar la numai 15% din aceștia. Caracteristic pentru colangita acută supurativă este gradul de prezentare a reacției inflamatorii sistemice. În acest sens procesul patologic se prezintă prin:

- etapa schimbărilor incipiente, locale, caracterizate prin hipertensiunea biliară, episoade unice de febră cu frisoane, semne de intoxicație;
- etapa septică, caracterizată prin toate semnele reacției inflamatorii sistemice;
- etapa șocului septic biliar, caracterizat prin insuficiența poliorganică, septicemia generalizată. [2,8,12,14]

### Explorări diagnostice

Hemoleucograma indică leucocitoză, cu devierea la stânga a formulei leucocitare. Explorări biologice indică modificări caracteristice icterului colestatic: creșterea bilirubinei peste 20mcmmol/l, cu predominarea bilirubinei conjugate, creșterea fosfatazei alcaline și a -glutamil transpeptidazei serice. Transaminazele cresc doar dacă obstrucția este prelungită, deși uneori pot fi întâlnite valori foarte mari (peste 1000), precoce în evoluție datorită creșterii rapide a presiunii biliare. Amilazele serice sunt în general normale. Hemoculturile sunt pozitive, în

special dacă sunt prelevate în timpul frisonului sau a perioadelor cu febră mare. Germenii găsiți în sângele periferic sunt în general aceiași cu cei izolați din bilă, iar peste 50% din pacienți au mai mult de 2 germeni. Sunt frecvent identificați germeni Gram negativi, anaerobi, Gram pozitivi. În marea majoritate sunt combinații de germeni bacterieni foarte apropiați după structură cu microflora intestinală. Un rol dominant îl joacă *E.coli*(50-60%), apoi este urmată de *Klebsiella* spp.(8-20%), de *Serratia* spp., *Proteus* spp., *Enterobacter* spp., *Acinetobacter* spp., germeni gram pozitivi(*Streptococcus*, *Enterococcus*) cu o rată de 2-30% cazuri, anaerobii nesporogeni(*Bacteroides* spp., *Clostridium* spp.), fuzobacteriile(20%), *Pseudomonas* spp.(2-4%). Este evidentă o prevalare a florei gram negativă și anaerobe ce are un impact deosebit în gravitatea colangitei acute biliare. Trebuie de remarcat, că în 13-18% cazuri a unei colangite acute purulente nu se poate de stabilit germeni bacterieni. [5,6,9,11,13,15]

Progresele explorărilor imagistice (ecografie, tomografie computerizată, endoscopie și colangio-pancreatografie retrogradă endoscopică sau colangiografia prin rezonanță magnetică) au determinat creșterea acurateții examinărilor căii biliare. După detectarea prezenței sau absenței obstrucției biliare este necesară detectarea nivelului obstrucției și, dacă e posibil, a cauzei obstrucției. [5,6,13]

#### Ecografia transabdominală și Doppler color

Deoarece apare în contextul obstrucției biliare, colangita acută nu determină modificări ecografice suplimentare, cu excepția celor determinate de obstrucție. Bila purulentă poate determina focare hiperecogene în căile biliare dilatate. Poate fi observată uneori îngroșarea difuză a peretelui căilor biliare. Abcesele intrahepatice care complică colangita sunt frecvent detectate ecografic. Datorită corelației dintre prezența căilor biliare dilatate și obstrucție, ecografia transabdominală este explorarea inițială folosită pentru detectarea obstrucției biliare. În prezența obstrucției se dilată inițial căile biliare extrahepatice, în general după 2-3 zile de la declanșarea obstrucției acute. Dilatarea căilor biliare intrahepatice apare după o săptămână de la debutul obstrucției. Lipsa prezenței dilatațiilor biliare nu exclude astfel prezența obstrucției, precoce în evoluție. Ecografia arată în general semne indirecte ale obstrucției: dilatarea căilor biliare extrahepatice și/sau intrahepatice. Calea biliară principală are pereți subțiri și diametrul până la 6 mm, care poate crește după colecistectomie și cu vârsta. Dilatarea căilor intrahepatice este evidentă când acestea depășesc 2 mm în diametru, respectiv 40% din diametrul venei porte intrahepatice adiacente. Aspectul clasic este de tuburi paralele, fiind necesară utilizarea modului Doppler color, în special la pacienții cu ciroză, la care vasele arteriale dilatate însoțesc ramurile VP și se pot confunda cu căile biliare dilatate. [5,13,15,16]

Nivelul obstrucției este un element determinant pentru stabilirea diagnosticului diferențial și permite stabilirea tipului de intervenție miniinvasivă (percutan sau endoscopică). Ecografia transabdominală permite diferențierea dintre obstrucția intrahepatice și extrahepatice, însă este mai puțin utilă în precizarea etiologiei, având sensibilitatea mică (sub 60%) pentru detectarea litiazei coledociene în căi biliare nedilate. Tehnicile ecografice noi, de tipul ecografiei tridimensionale, sunt în curs de dezvoltare, dar permit aprecierea nivelului obstrucției și obținerea unor imagini similare cu cele colangiografice. [5,14,13,15]

#### Ecoendoscopia

Ecoendoscopia permite evaluarea colestazei extrahepatice, însă evaluarea căilor biliare intrahepatice, în special lobul drept, nu este posibil din cauza penetrării limitate a ultrasunetelor. Ecoendoscopia permite vizualizarea focarelor hiperecogene determinate de bila purulentă sau a peretelui îngroșat și dedublă din colangita acută. Calculii coledocieni mici (<3-4 mm) pot fi observați cu acuratețe superioară colangiopancreatografiei endoscopice retrograde, chiar dacă nu lasă con de umbră sonografică. Ecoendoscopia permite diagnosticul și stadializarea cancerelor de cap de pancreas, colangiocarcinoamelor și tumorilor ampulare, fiind modalitatea inițială de evaluare propusă

de unii autori la pacienți cu icter colestatic. Ecoendoscopia permite efectuarea puncției fine aspirative cu examen citologic, însă nu permite efectuarea drenajului căilor biliare. [3,5,12,15]

#### Tomografia computerizată(CT) și colangiografia CT

Deține acuratețe mai bună comparativ cu ecografia transabdominală pentru determinarea nivelului și a cauzei obstructive biliare. Tomografia computerizată are valoare limitată în diagnosticul colangitei, deoarece caracteristicile specifice infecției biliare (atenuarea crescută datorită bilei purulente sau îngroșarea peretelui căii biliare) sunt identificate rar. Tomografia computerizată este utilă pentru identificarea cauzei obstrucției biliare permițând evidențierea litiazei coledociene, a colangiocarcinomului, a carcinomului pancreatic sau a altor cauze obstructive. Tomografia computerizată spiralată ameliorează imaginile obținute și permite translatarea imaginilor axiale în imagini coronale, cu aspect similar cu colangiografia (colangio CT). Se poate evalua astfel nivelul și cauza obstrucției, după administrare de contrast. Acuratețea colangiografiei CT este similară cu cea a ERCP, cu excepția anomaliilor căilor biliare intrahepatice. [3,5,13,14,15]

#### Colangiografia prin Rezonanță Magnetică(CP-RMN)

Permite vizualizarea căilor biliare și pancreatice, cu obținerea unor imagini similare cu ERCP, însă fără să necesite contrast. CP-RMN permite vizualizarea arborelui biliar când ERCP nu este posibilă. Acuratețea CP-RMN pentru diagnosticul afecțiunilor biliare este bună, cu sensibilitatea de peste 85% și specificitatea de peste 88%. Sensibilitatea este mai mică pentru calculii coledocieni mici (<3 mm) și pentru determinarea leziunilor benigne de cele maligne.

#### Colangiopancreatografia endoscopică retrogradă (ERCP)

Rămâne explorarea esențială pentru vizualizarea căilor biliare și metoda terapeutică de elecție pentru decompresia căilor biliare, deși este asociată cu o mortalitate de 5-10 % la pacienți cu colangită acută severă. Calculii coledocieni sunt extrași după efectuarea sfincterotomie endoscopice. Dacă calculii nu pot fi extrași, este necesar drenajul endoscopic cu protezare internă sau cu tub nazo-biliar. Terminarea bruscă a căii biliare este corelată cu diagnosticul de malignizare, în timp ce îngustarea progresivă a căii biliare este prezentă în procesele benigne. Unul din avantajele majore ale ERCP, comparativ cu CP-RMN, este reprezentarea de posibilitatea de prelevare de material citologic prin periaj fin pentru diagnosticul diferențiat al stenozelor căii biliare sau de prelevarea de biopsii transpapilare sub control radiologic. ERCP diagnostică și terapeutică poate induce colangită severă dacă nu este restabilit rapid drenajul biliar. [3,5,13,14,15,16]

#### Formele clinice

Colangita acută progresează deseori foarte rapid de la o formă cu evoluție simplă, spre formele severe, însoțite de insuficiență poliorganică, cauzate de sindromul reacției inflamatorii sistemice(SIRS). Este necesar un diagnostic prompt al inflamației septice biliare și o evaluare adecvată a gradelor ei de gravitate. Ele sunt obligatorii pentru managementul clinic adecvat și realizarea terapiei intensivă bine chibzuite cu elemente de drenaj biliar. Acest subiect a fost dezbătut la Consensul internațional pe problema colangitei acute din Tokyo 2006, unde s-a propus ca colangita obstructivă purulentă să fie gradată în trei grade de gravitate. Pentru a stratifica colangita în trei grade, sau aplicat două criterii de bază: debutul de disfuncție organică; și răspunsul clinic la tratamentul medicamentos aplicat. La gradul I au fost atribuite cazurile de colangită autolimitată clinic, fără fenomene septice sistemice. Majoritatea lor răspund la tratamentul medicamentos antibacterian, iar tratamentul etiologic poate fi efectuat electiv, fără necesitate de urgență. Gradul II reprezintă colangitele cu evoluție moderată, unde clinic lipsește insuficiența poliorganică, sau e posibilă o insuficiență tranzitorie hepatică, care nu răspunde la tratamentul medicamentos și necesită un drenaj biliar urgent. În gradul III sau inclus formele severe cu disfuncții sistemice de organe și cu avansare spre un sepsis biliar. Dezobstrucția endoscopică sau chirurgicală determină rezoluția rapidă a simptomelor și a semnelor clinice. În

absența intervențiilor dezobstructive, evoluția este rapid fatală la majoritatea pacienților. [3,5,6,8,9,12,14,16]

Generalizarea procesului septic în colangitele acute purulente variază de la 13,6% -33%.Punctul de pornire al sepsisului biliar ca regulă e hipertensiunea intermitentă intracanaliculară. Iar succesiunea vicioasă a hipertensiunii biliare cu bacteriemia permanentă pe o perioadă îndelungată induce apariția absceselor colangiogene, care sunt o fază inițială a sepsisului biliar. Șocul toxico-septic biliar și septicemia sunt complicațiile cele mai grave ale pacienților cu colangită acută. [5,8,12,14,16]

#### Clasificația colangitelor acute

Clasificarea colangitelor este un punct de discuție continuu dintre diferite centre clinice. Au fost mai multe propuneri de a formula o clasificare complexă a angiocolitelor, mai mult s-au mai puțin reușite. Elucidăm câteva dintre aceste clasificări, ce s-au dovedit a fi mai practice în aplicare. Marea majoritate folosesc doar clasificarea angiocolitelor acute purulente doar după gradele de gravitate propusă de Tokyo Guidelines (2006 și 2013) și clasificare bazată pe faza clinică a procesului patologic. [3,5,8] În spațiul postsovietic au o răspândire mare clasificările lui Гальперин și Гостищев.

#### Clasificația colangitelor (după E. Гальперин, 1988)

##### A. Forme clinice:

1. acută;
2. acută recidivantă;
3. cronică.

##### B. După evoluție clinice:

1. faza schimbărilor locale inflamatorii;
2. faza complicațiilor septice;
3. faza insuficienței poliorganice.

##### C. Tablou endoscopic:

1. Angiocolită catarală;
2. Angiocolită fibrinoasă;
3. Angiocolită fibrinoasă – ulcerativă;
4. Angiocolită cu caracter mixt;
5. Angiocolită cu caracter local sau generalizat. [13]

Clasificarea angiocolitelor după В.К.Гостищев(2005): după etiologie:

- a) colecistocolangiogen;
- b) ascendent biliar;
- c) primar;

după răspândirea procesului:

- a) colangita ascendentă;
- b) angioholită;
- c) hepatita colangiogenă;
- d) abcese colangiogene;

după caracterul inflamatoriu:

- a) catarală;
- b) purulentă;
- c) purulent –fibros;

după evoluția clinică:

- a) acută;
- b) acută purulentă;
- c) acută obstructiv-purulent;
- d) cronic;
- e) cronic-recidivant;

după pronostic:

- a) cu însănătoșire;
- b) abcese colangiogene și sepsis biliar;
- c) colangită cronică sclerozantă;
- d) ciroză biliară. [14]

#### Diagnosticul pozitiv

La un pacient cu suspiciune de colangită acută purulentă, diagnosticul se face pe baza tabloului clinic caracteristic, cu dureri la nivelul hipohondriului drept, frison urmat de febră și icter(triada Charcot), eventual asociate cu confuzie și cu hipotensiune în formele grave. Suspiciunea diagnostică

este susținută prin prezența leucocitozei și a modificărilor biologice de icter colestatic, iar hemoculturile sunt pozitive. În prezența simptomelor și a semnelor clinice de colangită, evaluarea inițială include ecografia transabdominală, ce indică dilatarea arborelui biliar și/sau cauza obstructivă. Următorul pas este realizarea ERCP sau colangiografiei percutane (în cazul imposibilității tehnice de realizare a ERCP-lui). ERCP este standardul de aur pentru vizualizarea sistemului biliar și realizarea nemijlocită a decompresiei mini-invazive. În cazul necesității clinice de diagnostic suplimentar (tumori pancreatice, hepatice, colangiopulmoamelor, etc.) recurge la CT sau /și CP-RMN. [3,5,8,9,12]

### Prognostic

Prognosticul colangitei acute purulente este rezervat, iar analiza mult varianta a indicat mai mulți factori de pronostic rezervat la pacienții tratați endoscopic sau chirurgical: colangita asociată hepatopatiilor, insuficiența hepatorenală, prezența tumorilor maligne, vârsta mai mare de 60 ani. Mortalitatea este de 5-10% după intervențiile endoscopice și până la 40% după intervențiile chirurgicale. Mortalitatea este extrem de variabilă în studiile efectuate și depinde de gravitatea stării inițiale a pacientului. Dacă pacientul nu răspunde la tratamentul medical conservator și dacă drenajul căii biliare nu este adecvat și efectuat la timp, mortalitatea se apropie de 100%. [8,9,12,14,16]

### Tratamentul

Tratamentul adresat pacienților cu colangită acută purulentă necesită de a fi început imediat la spitalizarea pacientului. Este necesar de conceput, că în condiție de hipertensiune biliară efect major de la tratamentul medicamentos este neînsemnat și poate fi doar în rol de pregătire pentru tratamentul chirurgical. Un standard de aur este combinarea tratamentului medicamentos cu decompresia arborelui biliar. [4,7,12,13,14]

### Tratamentul medical

Pacienții sunt reechilibrați hidroelectrolitic prin administrarea de fluide intravenos, la care se asociază corectarea coagulopatiei, insuficienței hepato-renale. Scopul principal al terapiei infuzionale la pacienții cu sepsis biliar constă în restabilirea perfuziei tisulare adecvate, normalizarea metabolismului celular, micșorarea concentrației mediatorilor cascadei inflamatorii septice și metaboliților toxici. În cazul unui sepsis biliar e necesar de a reface urgent (primele 6 ore) următorii parametri vitali: PVC- 8-2mm Hg, TA medie >65 mm Hg, diureza – 0,5 ml la 1 kg corp pe oră, hematocritul > 30%, saturația sângelui în vena cavă superioară și atriumul drept nu mai puțin de 70%. Folosirea acestui algoritm permite majorarea esențială a supraviețuirii pacienților cu sepsis biliar. Perfuza tisulară joasă cere obligatoriu includerea aparatelor de perfuzie, ce ridică tonicitatea vasculară și funcția inotropă cardiacă. Dopamina și noradrenalina fiind preparatele de prima linie, absolut necesare pentru corecția hipovolemiei grave la pacienții cu sepsis biliar. [9,12,13,14,16]

Tratamentul etiologic presupune administrare parenterală de antibiotice cu spectru larg, care să includă germeni etiologici implicați. Sunt considerate eficiente cefalosporinele de generația a III-a (cefoperazon, ceftazidim), sau a IV-a (cefepim). Asocierea metronidazolului devine necesară datorită eficacității slabe a cefalosporinelor asupra anaerobilor și a enterococilor. Fluorochinolonele (ciprofloxacina) sunt utile, deși au activitatea slabă împotriva anaerobilor. Mai mult, ciprofloxacina pare a fi singurul antibiotic, care este excretat în bilă în nivele detectabile la pacienții cu obstrucție biliară completă. Ureidopenicilinele (piperacilina și azlocilina) pot fi folosite datorită spectrului antibacterian larg, care include bacili gram negativi, aerobi, anaerobi, ca și speciile de enterococ. Eficacitatea ureidopenicilinelor poate fi ameliorată prin asocierea de metronidazol, aminoglicozide. Combinațiile de antibiotic beta lactamine și inhibitor de betalactamază, de tipul piperacilină-tazobactam, sau sulbactam sunt alternative eficiente. Carbapenemele (imipenem –cilastin sau meropenem) sunt antibiotice cu spectru

extrem de larg (acoperă bacteriile gram negative, gram pozitive, și anaerobi), folosite în general ca antibiotice de rezervă sau în cazurile cu infecții cu germeni multipli.

Alegerea tipului de antibiotic se face în general în funcție de sensibilitatea antimicrobiană locală, iar inițierea tratamentului se face după recoltarea de hemoculturi. O strategie eficientă de tratament constă în administrarea inițială empirică de ciprofloxacina în combinație cu metronidazol. Dacă starea nu se ameliorează se asociază alte grupe de antibiotici (cefalosporine generația a 3 sau a 4, aminopeniciline, etc.). Lipsa de răspuns este determinată de diverși factori, printre care penetrarea scăzută a antibioticului în căile biliare obstructate, apariția bacteriilor rezistente, și includerea bacteriilor în calculi, slăj bacterian, care formează biofilm și protejează de acțiunea antimicrobiană. [1,2,6,9,11,12,13,14]

Realizarea nutriției enterale în complex cu terapia intensivă, este un principiu important, ce permite prevenirea translocării bacteriene și dezvoltarea disbacteriozei și stimularea enterocitelor în formarea remediilor de imunitate locală și de detoxicare. Ca urmare vom preveni complicațiile septic secundare. [12,16]

O caracteristică a sepsisului biliar este evoluția dereglărilor grave de hipocoagulare. Este indicată perfuzia de plasmă proaspăt congelată, introducerea proteinei C (dozaj 24 mg la 1 kg), ce permite ca rezultat micșorarea letalității cu cel puțin 19,4%. [9,12]

Tratamentul medical este util ca măsură de temporizare, însă pacienții necesită dezobstrucție biliară pentru prevenirea recidivilor, a abceselor hepatice sau cirozei biliare secundare. Rapiditatea dezobstrucției depinde de răspunsul pacientului la antibiotice și de tratamentul de susținere, iar lipsa dezobstrucției poate favoriza bacterimia, socul septic, endotoxemia și formarea abceselor hepatice. Astfel, aproximativ 20 % din pacienți cu colangită acută purulentă nu răspund la antibiotice și necesită drenaj biliar de urgență, în primele 24-48 ore. [4,7,12,13,14]

### Tratamentul mini-invaziv

Tratamentul Endoscopic este considerat de elecție la pacienții care nu răspund la tratamentul conservator medicamentos și antibacterian, deși este asociat cu o mortalitate de 5-10 % cazuri. ERCP permite efectuarea unor intervenții de drenaj ( papilosinectomia endoscopică, litextracția endoscopică, litotripsia endoscopică, aplicarea stendurilor, drenajului naso-biliar). Succesul endoscopiei este de peste 90-95%, cu rezultate semnificativ mai bune comparativ cu intervențiile tradiționale sau percutane. La pacienții cu stare generală critică sunt în general folosite metode de drenaj temporar (stentare, drenaj nazo-biliar), urmate după ameliorarea simptomelor, de tratamentul electiv.

Tehnica intervențiilor endoscopice de urgență pentru dezobstrucția căii biliare presupune canularea, lavajul și aspirarea bilei purulente, apoi contrastarea căii biliare pentru a preveni un eventual reflux bilio-venos. Dacă canularea nu este posibilă inițial, este preferabilă folosirea sfincterotimiei pe ghid de presecționare, scăzând astfel riscul complicațiilor majore și evitând injectările seriate de contrast cu un eventual posibil reflux colangio-venos. După contrastare se introduce rapid un stend (de dimensiuni mari 10 Fr), sau un drenaj nazo-biliar. Este preferabil ERCP repetată la a doua, a treia zi de control a calității decompresiei efectuate, realizarea unui lavaj endoscopic al arborelui biliar. La rezoluția simptomelor clinice și ameliorarea stării generale la 3-5 zi este posibilă realizarea unui ERCP cu o colangiografie calitativă și respectiv o eventuală litextracție de calculi. Drenajul nazo-biliar efectuat de urgență la pacienții cu colangită acută severă are complicații și mortalitate semnificativ mai mici comparativ cu celelalte intervenții chirurgicale de urgență. Mai mult, drenajul nazo-biliar permite accesul extern la calea biliară (lavajul cu antibiotice, antiinflamatorii, etc.). Protezele biliare au fost folosite în tratamentul litiazei coledociene, al stricturilor biliare, al obstrucțiilor maligne, al pancreatitei cronice și fistulelor cu

rezultate favorabile. Complicațiile menținerii protezelor pe termen lung includ obstrucția și migrarea, care determină colangita acută recurentă. Protezele de plastic triluiesc înlocuite la 3 luni, deoarece se obstruiază cu slădj biliar și cu biofilm bacterian. Protezele expandabile metalice parțial acoperite, rămân premiabile semnificativ mai mult timp comparativ cu cele de plastic în obstrucțiile maligne.

La pacienții cu starea generală extrem de gravă, sunt luate în considerație complicațiile papilosfincterotomiei, prelungirea intervenției endoscopice, comparativ cu plasarea rapidă a unei proteze sau a drenajului nazo-biliar fără sfincterotomie după posibilitate pentru a minimaliza trauma operatorie.

### Tratamentul percutan transhepatic

Drenajul biliar transhepatic percutan poate fi folosit ca măsură de temporizare sau ca tratament pe termen lung, și determină în general ameliorarea parametrilor clinici. Permite decompresia sistemului biliar și oferă posibilitatea plasării pe termen lung a unui cateter pentru drenaj paliativ în obstrucțiile maligne. Drenajul percutan poate fi metoda de elecție în litiaza hepatică și în colangita intrasegmentară și poate fi folosit când endoscopia nu este posibilă. Permite stabilizarea pacientului înainte de intervenția chirurgicală, respectiv dizolvarea, extracția sau litotripsia calculilor. Complicațiile consistă în bacteriemia frecventă (până la 40%), în special la cei cu drenaj prelungit, și/sau obstrucție malignă, la cei care au risc crescut de colangită recurentă. [2,4,7,12,13,14]

### Tratamentul chirurgical

Intervențiile chirurgicale sunt însoțite de mortalitate mai mare (până la 40%), comparativ cu intervențiile endoscopice sau percutane. Poate fi limitată la coledocotomie, decompresie și introducerea de tub în T, în special în situațiile grave în care se intervine imediat. Complicațiile și mortalitatea depind de afecțiunea declanșatoare care determină colestaza, de starea clinică preoperatorie a pacientului, de eficacitatea decompresiei biliare și de extensia inițială a infecției. Pacienții cu factori de risc multipli (acidoză, trombocitopenie, hipoalbuminemie, hiperbilirubinemie) au risc crescut de mortalitate postoperatorie, fiind preferabil să fie tratați în prima etapă mini-invaziv, iar după rezolvarea colangitei, să se realizeze dezobstrucția definitivă. Fără a realiza o decompresiune adecvată a sistemului biliar, soluționarea abceselor colangiogene nu poate fi realizată. Soluționarea colangitei obstructive, ca cauză etiologică a abceselor colangigene, ne permite să ușurăm evident tratamentul chirurgical al abceselor. Experiența ultimilor ani a demonstrat, că de la 58-88% din abcese se pot soluționa prin puncție transhepatică după ce a fost deja asanată calea biliară. Doar abcesele mai mari de 6 cm necesită intervențiile clasice. [2,6,13,14,16]

### Experiența clinică

Prezentăm experiența clinicii în tratamentul a 645 de cazuri de colangită acută, tratați pe parcursul ultimilor 5 ani. Drept cauză a colangitei acute au fost: coledocolitiază (429(66,5%) cazuri), papilo-oddite stenoizante (27(4,2%) cazuri), stricturile benigne a cailor biliare magistrale (77(2%)cazuri), cancerul cefalopancreatic (91(14%)cazuri), colanciocarcinomul căilor

biliare(21(3,2%)cazuri). În 310(48.06%) cazuri colangita a avut o evoluție clinică manifestată prin dureri, febră, care au cedat la tratamentul medicamentos și a fost atestată ca forma ușoară. În alte 268(41,6%) de cazuri tabloul clinic a fost manifest, necesitând terapie intensivă și o intervenție pentru decompresiune a arborelui biliar în primele 24 de ore. Acest grup clinic a fost atestat ca colangita de gravitate medie. Celelalte 67(10.34%) de cazuri au fost extrem de grave, internate primar în serviciul de terapie intensivă, cu tablou clinic de insuficiență poliorganică, stare septică. Ele au fost incluse în grupul colangitei grave conform gradației de la Tokyo 2006.

Am recurs la tratamentul etapizat al colangitei acute purulente folosind tehnicile mini-invazive ca un standard de aur, punând accentul pe cele endoscopice(630(95%) cazuri) și foarte rar pe cele percutan-transhepatice (15(2.33%) cazuri). În prima etapă a fost suficient de a atinge doar decompresiunea arborelui biliar și asanarea infecției biliare. Urmând în continuare peste 3-5 zile de a repeta ERCP și a face o tentativă endoscopică de decompresiune definitivă a arborelui biliar sau de a consolida rezultatul decompresiv obținut anterior. În cazurile extrem de grave ale grupului trei(67(10.34%)cazuri) am fost adepții la ERCP seriata în mai multe prize cu lavajurile locale prin stend și introducerea de antibiotic local, restabilirea un grad de decompresie adecvat. Pentru pacienții extrem de dificili (5 cazuri), unde sunt deja formate abcesele colangiogene suntem părtașii drenajului nazo-biliar, ce nea permis un control permanent al gradului de decompresie, facilitarea lavajurilor continui cu antiseptici și introducerea de antibiotici nemijlocit în CBP. Doar în 3 cazuri procedura a fost asistată și cu un drenaj percutan de abcese hepatice.

Metodele endoscopice au permis dezobstrucția definitivă a arborelui biliar în 470(73%) din cazuri. În celelalte 150 de cazuri au permis doar o stentare (drenare nazo-biliară) pentru asanarea colangitei purulente și cuparea sindromului icteric. Acești pacienți au beneficiat diferite intervenții chirurgicale în etapa a doua, pentru o restabilire adecvată a fluxului biliar în intestin.

Mortalitatea a fost la nivel de 32(5%) dintre cazuri, dominant au fost din grupul III și motivate de insuficiența poliorganică, pe un fundal de vârstă înaintată și tare concomitente majore.

### Concluzii

Colangita acută purulentă și sepsisul biliar reprezintă manifestări diferite ale procesului de infecție bacteriană severă, care are manifestări locale (biliare) și sistemice. Până în prezent, există multe întrebări adresate patogeniei, diagnosticului, tratamentului și prevenției, ce urmează a fi rezolvate. Colangita acută necesită un studiu aprofundat pluridisciplinar, bazat pe ajunsurile științei medicale contemporane. Este importantă aprecierea la justa valoare a gradului de gravitate a colangitei acute, ce permite adoptarea a unui management corect pentru fiecare caz clinic, iar aplicarea tacticii tratamentului etapizat ne va permite obținerea unor rezultate fiabile în această patologie severă. Trebuie de menționat, că direcția principală în tratamentul angiocolitei acute purulente este decompresiunea în regim de urgență a arborelui biliar, folosind tot arsenalul tehnicilor endoscopice și percutane.

#### Literatura

- Atsushi Tanaka, Tadahiro Takada, Yoshifumi Kawarada. Antimicrobial therapy for acute cholangitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* (2007) 14:59–87
- Hotineanu V. Actualități în diagnosticul și tratamentul angiocolitelor. În *Chirurgie (curs selectiv)*. Chișinău, Tipografia Medicina, 2008 pp.476-490
- Keita Wada, Tadahiro Takada, Yoshifumi Kawarada, Yuji Nimura, Fumihiko Miura. Diagnostic criteria and severity assessment of acute cholangitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* (2007) 14:52–58
- Masato Nagino, Tadahiro Takada, Yoshifumi Kawarada, etc. Methods and timing of biliary drainage for acute cholangitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* (2007) 14:68–77
- Miho Sekimoto, Tadahiro Takada, Yoshifumi Kawarada, Yuji Nimura, Masahiro Yoshida. Need for criteria for the diagnosis and severity assessment of acute cholangitis and cholecystitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* (2007) 14:11–14
- Tadahiro Takada, Yoshifumi Kawarada, Yuji Nimura, Masahiro Yoshida, Toshihiko Mayumi. Background: Tokyo Guidelines for the management of acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* (2007) 14:1–10



14. Toshio Tsuyuguchi, Tadahihiro Takada, Yoshifumi Kawarada, Yuji Nimura. Techniques of biliary drainage for acute cholangitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* (2007) 14:35–45
15. Yasutoshi Kimura, Tadahihiro Takada, Yoshifumi Kawarada, Yuji Nimura, Koichi Hirata. Definitions, pathophysiology, and epidemiology of acute cholangitis and cholecystitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* (2007) 14:15–26
16. Ахаладзе Г.Г. Гнойный холангит: вопросы патофизиологии и лечения. *Consilium medicum*. Том 05/N 4/2003
17. Ахаладзе Г.Г. Морфологические и микроциркуляторные изменения печени при механической желтухе и холангите / Г.Г. Ахаладзе // XVI Международный конгресс хирургов гепатологов стран СНГ «Актуальные проблемы хирургической гепатологии»: тезисы докладов. — Екатеринбург, 2009. — С. 108.
18. Багненко С.Ф. Микробиологическая характеристика желчи и крови пациентов с острым холангитом, билиарным сепсисом и тяжелым билиарным сепсисом / С.Ф. Багненко, С.А. Шляпников, А.Ю. Корольков // Инфекции в хирургии. — 2008. — Т. 6, № 1. — С. 3941.
19. Багненко С.Ф., Шляпников С.А., Корольков А.Ю. Современные подходы к этиологии, патогенезу и лечению холангита и билиарного сепсиса. *Бюллетень сибирской медицины*, №3, 2007. стр. 27–32.
20. Гнойный холангит: вопросы патогенеза, диагностики и лечения / Э.И. Гальперин, Г.Г. Ахаладзе, А.Е. Котовский [и др.] // XVI Международный конгресс хирургов гепатологов стран СНГ «Актуальные проблемы хирургической гепатологии». — Екатеринбург, 2009. — С. 115.
21. Гостищев В.К., Воротынцев А.С., Кириллин А.В., Меграбян Р.А. Выбор дифференцированной тактики лечения больных острым холециститом, осложненным гнойным холангитом. *Русский медицинский журнал*. № 25, 2005. Стр. 1642–1646.
22. Гребенюк В.В. Диагностика, прогнозирование и тактика хирургического лечения билиарного сепсиса: Автореф. дис. ... дра мед. наук: 14.01.17 / В.В. Гребенюк. — СПб., 2010. — 30 с.
23. Хацко В.В., Шаталов А.Д., Войтюк В.Н., Фоминов В.М., Матвиенко В.А. Острый холангит и билиарный сепсис (научный обзор). *Украинский журнал хирургии*, №2(21), 2013. стр. 152–157.

## EVALUAREA CALITĂȚII VIEȚII – NOUA FORMULĂ CONCEPTUALĂ CU VALENȚĂ MEDICO - SOCIALĂ ȘI SUPT ȘTIINȚIFIC (REVIU LITERAR)

### EVALUATION OF LIFE QUALITY - A NEW CONCEPTUAL FORMULA WITH MEDICO-SOCIAL SIGNIFICANCE AND SCIENTIFIC SUPPORT

**Eugeniu DARII**

*Catedra 2 Chirurgie, USMF "Nicolae Testemițeanu"*

#### Rezumat

Problema calității vieții bolnavilor suferinzi de afecțiuni hepatice cronice, constituie o serioasă și importantă temă de sănătate publică, un subiect de cercetare interdisciplinară (medicală, psihologică, socială, socio-economică) la nivel mondial. Un înalt interes îl reprezintă evaluarea multidimensională a calității vieții pacienților hepatici chirurgical asistați, determinarea și evaluarea factorilor asociați care pot influența calitatea vieții acestor persoane, argumentarea abordării medico-chirurgicale și estimarea repercusiunilor în ceea ce privește deteriorarea calității vieții acestor pacienți..

#### Summary

The problem of life quality for patients suffering of chronic hepatitis is a very serious and important issue of public health, a subject for interdisciplinary research (medical, psychological, social, socio-economical) at a worldwide level. The multidimensional evaluation of life quality of the patients assisted for surgical hepatitis represents a high level of interest, the determination and evaluation of the factors associated that can influence the quality of life for these persons, the reasoning of the medical surgical approach and the estimation of the repercussions concerning the deterioration of life quality for these patients.

Principiile generale și elaborările moderne vizînd examinările bolnavilor hepatici chirurgicali din poziția calității vieții. Pe plan mondial și național, boala hepatică cronică reprezintă o problemă majoră de sănătate publică. Conform statisticilor Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) numărul deceselor cauzate de ciroză este estimat la aproximativ 800 000/an. Se știe că, în comparație cu alte state membre UE, Republica

Moldova ocupă primul loc în Europa cu cea mai mare rată a letalității (2, 6). Tratamentul medico - chirurgical a suferințelor cronice hepatice a cunoscut pe parcursul ultimilor 20 de ani apariția unor metode noi clasice, miniinvasive și endoscopice. De subliniat însă că în pofida progreselor înregistrate opțiunea terapeutică rămîne a fi dificilă datorită complexității bolii și numărului mare de complicații evolutive care necesită terapii

cu potențial util și evaluare multidisciplinară atentă. Numeroasele studii din literatura de specialitate (1, 5, 22, 23) arată că alături de problemele de ordin medical, pacienții cirofici cu hipertensiuni portale se confruntă cu numeroase provocări de ordin social și economic. Repercusiunile BHC în ceea ce privește deteriorarea calității vieții și a costurilor generate pentru a preveni, depista, diagnostică și trata boala fac din această epidemie o problemă majoră a sănătății publice care constituie subiect de cercetare interdisciplinară (medicală, psihologică, socială, socio-economică etc.) la nivel mondial. La ora actuală, odată cu sporirea posibilităților de investigare și a metodelor terapeutice avute la dispoziție de medici, se constată o preocupare din ce în ce mai evidentă pentru un parametru care se numește calitatea vieții (4,6,22, 24, 33,34) și care constituie un domeniu prioritar al asistenței medico-chirurgicale și a celei medico-sociale și psihologice a pacienților cu suferință hepatică. Strategia "Sănătate pentru toți până la anul 2000" pentru Regiunea Europei prevede că "toate statele membre ar trebui să construiască mecanisme eficiente în scopul asigurării calității îngrijirilor acordate pacienților în cadrul sistemelor lor de sănătate", care implicit duc la creșterea calității vieții pacienților dimensiunile căreia sunt: accesul a îngrijirile de sănătate; îngrijiri de sănătate adecvate; eficacitatea asistenței medicale; continuitatea îngrijirilor; eficiența; problemele de perspectivă ale pacienților; siguranța mediului în care se asigură asistența medicală; îngrijiri furnizate la timp; acceptabilitatea socială a îngrijirilor de sănătate- gradul în care îngrijirile primite au un efect dorit cu minim de efort, cheltuieli sau timp din punctul de vedere al pacientului(1, 2,37, 38) . In general calitatea vieții bolnavilor suferinzi de afecțiuni cronice a constituit și constituie subiect de cercetare interdisciplinară (medicală, psihologică, socială, socio-economică etc.) la nivel mondial. S-au făcut sau sunt în curs de efectuare studii internaționale privind calitatea vieții la bolnavii oncologici, cardiovasculari, neurologici, la cei cu suferințe psihice, rezultatele studiilor fiind promovate în practica medicală curentă, având ca rezultat îmbunătățirea evidentă a calității vieții acestor categorii de pacienți(1,5, 25, 27, 36, 37). Evaluarea calității vieții este importantă atât pentru pacienți, familiile acestora, cât și pentru clinicieni pentru factorii decizionali în dorința de a îmbunătăți metodele terapeutice, scăzând morbiditatea și îmbunătățind prognosticul. Remarcăm o serie de beneficii pe care aceasta le aduce întregii societăți, printre care: sporirea cunoștințelor despre boală, aprecierea eficienței tratamentului și a evoluției bolii, posibilitatea identificării problemelor individuale sau ale unor grupuri de pacienți, evaluării calității îngrijirii medicale și psihologice acordate, precum și realizarea unei legături între sănătatea fizică și cea psihică ( 1, 28, 31, 38, 40). Odată cu îmbunătățirea managementului pacienților cu ciroză hepatică, recunoașterea și urmărirea repercursiunilor BHC în ceea ce privește calitatea vieții a devenit o condiție necesară în practica medicală. Interesul manifestat în lumea medicală pentru problemele CV pacienților este demonstrat prin numărul articolelor pe teme despre calitatea vieții, publicate în reviste de prestigiu și prezentate în baza de date PubMed a National Library of Medicine din SUA. Se poate remarca o creștere constantă a numărului articolelor dedicate studiului diferitelor aspecte ale CV pacienților, de la un articol în perioada 1960-1965 la 1479 în 1990 și la 8160 în anul 2004 (2, 6, 12, 23). Evoluțiile recente în domeniul CV au permis testarea unor scale care explorează aspecte variate ale vieții pacienților, cum sunt activitățile cotidiene, relațiile sociale și imaginea de sine. Există abordări diferite pentru evaluarea calității vieții. În medicina somatică utilizate pe scară largă în următoarele tehnici: Scala lui Karnofsky, bunăstarea indecelui Campbell, scara Cantril, profilul de sănătate Nottingham, profilul de impactul a bolii, indicele general al bunăstării mentale, „Calitate scării de bunăstare” , profilul TEAQV (evaluare Tableau d’assistée de qualite de vie) [27, 28, 33, 36]. Cele mai populare metode propuse pentru evaluarea calității vieții a OMS - QOL chestionar-100 și SF-36 scară (36-element Rezultat Medical Studiu Scurt-Form Health Survey - MOS-SF-36) [1, 2, 33], împreună cu această metodă este deseori folosită evaluarea calității vieții,

elaborat în 1999, J. Mezzich colab.[33]. Eforturi considerabile au fost îndreptate în ultimele decade spre găsirea unor metode de estimare a calității vieții sensibile, specifice, ieftine și ușor aplicabile în practica medicală (1, 2, 13, 19, 23, 25, 35). Datorită lacunelor metodologice legate de validarea testelor, aplicarea factorilor de corecție în interpretarea rezultatelor, utilizarea unor eșantioane mici, nereprezentative, majoritatea bateriilor de teste nu au fost acceptate ca "Gold Standard" pentru aprecierea calității vieții pacientului hepatic. Este necesară validarea pe scară largă a unor metode standardizate pentru a fi aplicate curent în clinică.

Trebuie însă subliniat că scalele calității vieții sunt rar utilizate în practica medicală curentă. În literatura de specialitate nu există un consens privind factorii cauzali care negativ influențează calitatea vieții pacienților cu hepatopatii cronice. Studiile de calitate a vieții sunt în general realizate în scop de cercetare și nu de rutină în clinică. Lipsesc date care ar studia complex impactul bolii și a tratamentului acesteia asupra tuturor aspectelor vieții. În acest sens sarcina specialistului nu este doar aceea de a identifica terapia adecvată pacientului, ci și de a sprijini în managementul „social”. La ora actuală, pe o patologie atât de des întâlnită nu avem un program național de screening postterapeutic corelat cu indicele calității vieții, nu este cuantificat efectul diferitor gesturi terapeutice asupra calității vieții, există o experiență redusă a rezultatelor terapeutice (6,7). Prin urmare, studiul calității vieții este o problemă actuală, iar ameliorarea acesteia la pacienții cirofici cu HTP medico-chirurgical asistați a devenit o condiție necesară în practica medicală.

Valoarea aplicativă a metodelor de evaluare a calității vieții la pacienți cu suferințe cronice hepatice asistați medico-chirurgical. Calitatea vieții (CV) bolnavilor cronici în general și a celor chirurgicale asistați pentru diverse complicații evolutive hipertensiuni portale, în special trebuie să constituie o prioritate a momentului și de perspectivă(2, 22, 26, 34, 35, 38). Problema calității vieții bolnavilor suferinzi de afecțiuni cronice, inclusive și celor chirurgicale asistați, constituie o serioasă și importantă temă de sănătate publică. Importanța acestei probleme este dată atât de numărul mare de bolnavi aflași în această situație, de suferință hepatică cronică, cu durată de luni, ani, sau zeci de ani, de implicații sociale comunitare, familiile care rezultă din acest context cât și din problemele economice ridicate de îngrijirea acestor pacienți (6, 7, 10, 14, 16, 25, 31, 40, 41). Boala hepatică cronică are un impact serios asupra calității vieții bolnavului din momentul în care începe să se agraveze. Dacă boala nu poate fi controlată, atunci funcția hepatică se deteriorează progresiv. Insuficiența hepatică are efecte devastatoare asupra întregului organism și poate cauza serioase complicații evolutive (hemoragii digestive, ascită, encefalopatie portală), patologii asociate generând scăderea calității vieții pacientului (6,7). Alături de problemele de ordin medical, pacienții hepatici operați se confruntă cu numeroase provocări de ordin social și economic. Iar așa cum se poate observa din experiența noastră și datele citate în literatură de specialitate, tratamentul medical nu este suficient pentru îmbunătățirea calității vieții, sunt necesare și intervențiile pentru diferitele probleme psiho-sociale atât pentru pacienți, cât și pentru familiile acestora. În acest context calitatea vieții pacienților este factorul esențial de luat în considerare pentru evaluarea eficacității terapiei chirurgicale. Atât prezența patologiei cronice, cât și intervenția anestezico-chirurgicală exercită un impact major asupra calității vieții pacienților, afectând atât latură fizică, cât și cea psihică a bolnavului (30, 34, 38,39). Pentru validarea succesului terapeutic se aduc argumente pentru o evaluare cât mai complexă, necesară identificării acelor parametri clinici, paraclinici și funcționali, importanți în urmărirea efectelor tratamentului, și indicatorilor utili în monitorizarea individuală a prognosticului pacienților cirofici operați (24, 34, 36, 37). Planificarea procesului calității se referă la activitățile necesare producerii serviciilor medicale care să satisfacă nevoile bolnavului cu BHC și cuprinde următoarele etape: definirea hepatopatiei, determinarea nevoilor pacienților, definirea caracteristicilor serviciului medical în

concordanță cu nevoile bolnavului, dezvoltarea proceselor care să fie capabile să realizeze caracteristicile serviciului respectiv, toate acestea adunându-și aportul benefic în creșterea calității vieții pacienților. În vederea ameliorării calității vieții pacienților cu BHC, se cere identificarea nevoilor speciale ale acestor bolnavi prin metoda autoevaluării calității vieții sub impactul patologiei cronice, prin autoevaluarea capacității de autoservire și autogospodărire, precum și identificarea restricțiilor impuse de sănătatea fizică și stările psiho-afective generate de boala cronică asupra vieții sociale (18, 19, 20, 23). Pentru evaluarea CV se utilizează ca instrumente chestionare la care pacientul trebuie să răspundă. Acestea pot fi generice, pentru toate intervențiile chirurgicale, specifice afecțiunilor gastrointestinale cum este GIQLI (Gastrointestinal Quality of Life Index) și specifice (2, 23). Astăzi au apărut concepte noi în evaluarea pe termen mediu și lung al tratamentului chirurgical al hipertensiunii portale, urmărindu-se, pe lângă adaptarea gestului chirurgical multimodal, *calitatea vieții pacientului* (2, 27, 28, 33, 34, 41). Când vorbim despre *calitatea vieții* pacientului hepatic operat ne referim la recuperarea funcțional hepatică postoperatorie, la gradul de disconfort postoperator, la posibilitatea desfășurării oricărui tip de activitate fizică (tabelul 1).

**Tabelul 1. Criteriile și componentele lor ce determina calitatea vieții**

Criterii	Componentele
Fizici	Efort fizic, energie, oboseală, durere, disconfort, odihnă, somnul
Psihologice	Emoții pozitive gândirea, studierea, memorizarea, concentrație, atenție, concept de sine, aspectul extern, griji negative
Nivelul de independență	Activitatea de zi cu zi, de performanță, dependența de droguri și de tratament
Viața publică	Relațiile personale, valoarea socială a subiectului, activitate sexuală
Mediu extern	Bunăstare, de siguranță, de viață, de securitate, accesibilitatea și calitatea de sănătate și asistență socială, informații de acces, posibilitatea de educație și formare, de agrement, ecologie
Spiritualitate	Religie, convingeri personale

Chestionarul specializat de apreciere a Calității Vieții Pacienților cu boală hepatică cronică cel mai utilizat este cel folosit și de noi, LDQOL 1.0 (tabelul 1).

**Tabelul 1. Instrument de apreciere a calității vieții pacienților cu boală hepatică cronică avansată - LDQOL 1.0 (Liver Disease Quality Of Life)**

(Ian M Gralnek, Ron D Hays, Amy Kilbourne, Hugo R Rosen, Emmet B Keeffe, Lucy Artinian, Sehyun Kim, Dana Lazarovici, Dennis M Jensen, Ronald W Busuttill and Paul Martin)

(încercuți un număr de pe fiecare linie)						
	Zilnic sau aproape zilnic	4-5 zile pe săptămână	2-3 zile pe săptămână	Aproximativ 1 zi pe săptămână	Mai puțin de 1 zi pe săptămână	Niciodată
a. Durere musculară?	1	2	3	4	5	6
b. Durerea corporală?	1	2	3	4	5	6
c. Mâncărimi ale pielii?	1	2	3	4	5	6
d. Leșin sau amețeli?	1	2	3	4	5	6
e. Dureri de cap?	1	2	3	4	5	6
f. Pierderea poftei de mâncare?	1	2	3	4	5	6

g. Modificări ale simțului gustativ?	1	2	3	4	5	6
h. Umflarea picioarelor cu lichid?	1	2	3	4	5	6
i. Umflarea abdomenului cu lichid (ascită)?	1	2	3	4	5	6
j. Modificări ale vederii?	1	2	3	4	5	6
k. Sângerări nazale?	1	2	3	4	5	6
l. Sângerări gingivale?	1	2	3	4	5	6
m. Greață (stomac deranjat) și/sau vărsături?	1	2	3	4	5	6
n. Scaun de culoare neagră și/sau aspect de smoală?	1	2	3	4	5	6
o. Urinări frecvente?	1	2	3	4	5	6
p. Senzație de istoveală sau epuizare?	1	2	3	4	5	6
q. Dificultăți de respirație?	1	2	3	4	5	6

**Anexă Tabel 1. Aceste întrebări se referă la simptome sau probleme de sănătate pe care le puteți avea sau nu. În ultimele 4 săptămâni cât de des ați avut unele din următoarele acuze? (dacă au fost cauzate de patologia dvs hepatică sau orice altceva)**

**Anexă Tabel 2a. Unele persoane sunt deranjate de efectele bolii hepatice în viața lor de zi cu zi. Cât de mult au fost afectate fiecare din următoarele aspecte ale vieții dvs în ultimele 4 săptămâni?**

	Extrem de afectată	Afectată foarte mult	Afectată moderat	Afectată oarecum	Nu a fost afectată	Nu se aplică
a. Restricție de lichide?	1	2	3	4	5	6
b. Restricție dietetică?	1	2	3	4	5	6
c. Activitatea casnică cum ar fi curățenia, lucru în curte, sau acțiuni de întreținere ale casei?	1	2	3	4	5	6
d. Frecventarea evenimentelor sociale în afara casei?	1	2	3	4	5	6
e. Efectuarea oricărui tip de agrement sau activități recreative în interiorul casei?	1	2	3	4	5	6
f. Capacitatea de a călători?	1	2	3	4	5	6
g. Viața sexuală?	1	2	3	4	5	6
h. Medicamentele pe care le luați?	1	2	3	4	5	6

**Anexă Tabel 2b. Cât de mult sunteți sau nu de acord cu următoarea afirmație?**

	Perfect de acord	Oarecum de acord	Incert	Oarecum nu sunt de acord	Total nu sunt de acord
i. Prea mult din timpul meu este răpit de boala mea hepatică	1	2	3	4	5

**Anexă Tabel 2c. De câte ori în ultimele 4 săptămâni...**

	Întotdeauna	De multe ori	De câteva ori	Foarte rar	Niciodată
j. Problemele bolii hepatice v-au făcut să vă pierdeți simțul umorului?	1	2	3	4	5

**Anexă Tabel 3. Următoarele întrebări sunt despre problemele de concentrare, pe care le puteți avea. De câte ori în ultimele 4 săptămâni ați întâmpinat dificultăți...**

	Întotdeauna	De multe ori	De câteva ori	Foarte rar	Niciodată
a. Să vă concentrați asupra conversațiilor	1	2	3	4	5
b. Să vă concentrați pe o anumită activitate sau lucru	1	2	3	4	5
c. Să faceți activități care implică concentrare și gândire	1	2	3	4	5
De câte ori în ultimele 4 săptămâni...					
a. Ați avut probleme de menținere a atenției asupra unei activități pentru mai mult timp?	1	2	3	4	5
b. Ați devenit confuz?	1	2	3	4	5
c. Ați reacționat încet la lucrurile care au fost spuse sau făcute?	1	2	3	4	5
d. Ați avut dificultăți de raționament în rezolvarea problemelor?	1	2	3	4	5

**Anexă Tabel 4. Următoarele întrebări sunt despre memorie.****De câte ori în ultimele 4 săptămâni ați avut probleme amintindu-vă...**

	Întotdeauna	De multe ori	De câteva ori	Foarte rar	Niciodată
a. Nume de persoane	1	2	3	4	5
b. Unde ați pus anumite lucruri	1	2	3	4	5
c. Lucruri pe care vi le-au spus alții	1	2	3	4	5
d. Lucruri pe care le-ați citit mai devreme	1	2	3	4	5
De câte ori în ultimele 4 săptămâni...					
a. Ați avut probleme cu memoria?	1	2	3	4	5
b. Uitați lucruri care s-au întâmplat recent?	1	2	3	4	5

**Anexă Tabel 5. Următoarele întrebări sunt despre calitatea interacțiunii sociale De câte ori în ultimele 4 săptămâni...**

	Întotdeauna	De multe ori	De câteva ori	Foarte rar	Niciodată
a. V-ați izolat de oamenii din jurul dvs?	1	2	3	4	5
b. Ați fost afectuos față de ceilalți?	1	2	3	4	5
c. Ați reacționat iritabil față de cei din jurul tau?	1	2	3	4	5
d. Ați înaintat cerințe irezonabile familiei și/sau prietenilor?	1	2	3	4	5
e. Ați fost o persoană foarte comunicativă?	1	2	3	4	5

**Anexă Tabel 6. Următoarele întrebări sunt despre starea de sănătate De câte ori în ultimele 4 săptămâni...**

	Întotdeauna	De multe ori	De câteva ori	Foarte rar	Niciodată
a. Ați fost descurajat de boala hepatică pe care o aveți?	1	2	3	4	5
b. Ați fost frustrat de boala hepatică pe care o aveți?	1	2	3	4	5
c. Boala hepatică pe care o aveți a fost o îngrijorare în viața dvs?	1	2	3	4	5
d. V-ați simțit dărâmat de problemele legate de boala hepatică?	1	2	3	4	5

**Anexă Tabel 7. Următoarele întrebări sunt despre procesul de somn De câte ori în ultimele 4 săptămâni...**

	Întotdeauna	De multe ori	De câteva ori	Foarte rar	Niciodată
a. Ați dormit suficient și v-ați simțit odihnit la trezire dimineata?	1	2	3	4	5
b. V-ați simțit sau ați fost somnolent în timpul zilei?	1	2	3	4	5
c. Ați avut probleme să stați treaz în timpul zilei?	1	2	3	4	5
d. Ați adormit (pentru 5 min sau mai mult) în timpul zilei?	1	2	3	4	5
e. Ați dormit suficient?	1	2	3	4	5

**Anexă Tabel 8. Următoarele întrebări sunt despre starea de singurătate De câte ori în ultimele 4 săptămâni...**

	Întotdeauna	De multe ori	De câteva ori	Foarte rar	Niciodată
a. Ați simțit lipsa de companie?	1	2	3	4	5
b. Ați simțit că nu aveți pe nimeni alături?	1	2	3	4	5
c. V-ați simțit părăsit?	1	2	3	4	5

d. V-ați simțit izolat de ceilalți?	1	2	3	4	5
e. Ați fost în stare să găsiți companie atunci când ați vrut?	1	2	3	4	5

**Anexă Tabel 9. Următoarele întrebări sunt despre speranță de viață Cât de mult ești sau nu de acord cu următoarele afirmații?**

	Perfect de acord	Oarecum de acord	Incert	Oarecum nu sunt de acord	Total nu sunt de acord
a. În prezent am mai puține planuri de viitor decât înainte de a fi diagnosticat cu boală hepatică	1	2	3	4	5
b. Am mare încredere în viitor	1	2	3	4	5
c. Viitorul meu îmi pare sumbru	1	2	3	4	5
d. Eu privesc în viitor cu speranță	1	2	3	4	5

**Anexă Tabel 10. Următoarele întrebări sunt despre stigmatele bolii hepatice Cât de mult ești sau nu de acord cu următoarele afirmații?**

	Perfect de acord	Oarecum de acord	Incert	Oarecum nu sunt de acord	Total nu sunt de acord
a. Unele persoane mă evită din cauza bolii hepatice pe care o am	1	2	3	4	5
b. Eu sunt jenat de aspectul meu în public	1	2	3	4	5
c. Evit să fac unele lucruri în public din cauza bolii mele hepatice	1	2	3	4	5
d. Unele persoane nu se simt confortabil în preajma mea din cauza bolii mele hepatice	1	2	3	4	5
e. Boala mea hepatică mă face să mă evidențiez în public	1	2	3	4	5
f. Din cauza bolii hepatice mă simt defectuos și incomplet	1	2	3	4	5

Următorul set de întrebări este despre funcția dvs sexuală și cât de satisfăcut sunteți de funcția dumneavoastră sexuală.

**Anexă Tabel 11.**

**Cât de mare problemă a fost pentru dvs pierderea interesului sexual?**

Nu a fost deloc problemă	A fost o mică problemă	A fost oarecum o problemă	A fost o mare problemă
1	2	3	4

**Anexă Tabel 12.**

**În ultimele 4 săptămâni, boala hepatică v-a influențat cumva relațiile sexuale?**

Nu, deloc	Da, un pic	Da, oarecum	Da, un pic mai mult	Da, foarte mult
1	2	3	4	5

**Anexă Tabel 13.**

**Ați avut orice activitate sexuală în ultimele 4 săptămâni?**

Da	1	(treceți la următoarea întrebare)
Nu	2	(pentru dvs chestionarul se termină aici)

Punctul 11c este un element de screening pentru activitatea sexuală recentă și nu este parte componentă obligatorie a acestei scale.

**Anexă Tabel 14. În ultimele 4 săptămâni ce probleme ați întâmpinat cu fiecare din situațiile ce urmează?**

	Nu a fost deloc problemă	A fost o mică problemă	A fost oarecum o problemă	A fost o mare problemă
<b>Bărbați:</b>				
a. Dificultăți de a obține sau a menține o erecție	1	2	3	4
b. Dificultăți de a avea orgasm	1	2	3	4
c. Capacitatea de a satisface partenerul sexual	1	2	3	4
<b>Femei:</b>				
d. Lubrifiere inadecvată	1	2	3	4
e. Dificultăți de a avea orgasm	1	2	3	4
f. Capacitatea de a satisface partenerul sexual	1	2	3	4

**Anexă Tabel 15.**

**În general, cât de mulțumit ați fost de funcția dvs sexuală în ultimele 4 săptămâni?**

Foarte mulțumit	Oarecum mulțumit	Nici mulțumit, nici nemulțumit	Oarecum nemulțumit	Foarte nemulțumit
1	2	3	4	5

Experiența clinică demonstrează că acest chestionar utilizat în practică pare a fi o metodă eficientă și simplă, care facilitează munca medicilor în cadrul evaluării evoluției postoperatorii pe termen mediu și lung, ceea ce conduce în final la conceperea și implementarea unui plan ținut de management perioperator, indispensabil pentru obținerea unei calități a vieții mult ameliorate. Importante rămân însă strategiile de evitare a spitalizărilor, deoarece acestea, după cum am arătat deja, marchează o creștere a mortalității. Această creștere calitativă a condițiilor de viață și a vieții de zi cu zi în sine, se datorează unor complexe de măsuri terapeutice (medicamente noi), organizatorice (asociații de profil, condiții mai bune de spitalizare), sociale (îmbunătățirea habitatului), familiale (cuprinderea familiilor în programe speciale de educare), comunitare (implicarea comunităților în aceste tipuri de programe).

Managementul se bazează pe următoarele gesturi ierarhizate și importante:

- 1. intervenții cu efecte pozitive dovedite științific** (planuri de „self management”, supraveghere permanentă de către medicul de familie, îngrijiri planificate pentru cei cu tulburări ale funcției cognitive, revizuirii în departamente de urgență de către specialiști, integrarea îngrijirilor primare și a celor secundare, telemonitorizarea celor cu insuficiență cardiacă concomitentă)
- 2. intervenții cu beneficii mici sau fără beneficii** (revizuirea medicației de la domiciliu de către farmacist, îngrijiri „intermediare”, externare precoce, îngrijiri acordate de infirmiere în faza pre- și post-externare)
- 3. intervenții unde sunt necesare dovezi ale efectului** (prezența medicului de familie la camera de gardă, creșterea dimensiunii practicii medicului de familie, modificarea orelor de consultații, îngrijiri cronice în medicina primară, telemedicina, accesul

la servicii sociale în departamentul de urgență, programe de reabilitare, răspunsul rapid al echipei, etc.

În final, analiza datelor din literatură de specialitate confirmă că contribuția măsurării calității vieții în elaborarea deciziei clinice rămâne un subiect discutat, dar important atât pentru bolnavi cât și pentru medici.

De menționat este faptul că rezultatele finale trebuie să surprindă în totalitate calitatea vieții în diferite perioade, prin diferite chestionare. Noua abordare a sănătății publice, orientată spre prevenire, educație și tratament, impune totodată cercetare în domeniul calității vieții bolnavilor hepatici medico- chirurgical asistați având ca deziderat îmbunătățirea calității vieții.

#### BIBLIOGRAFIA

1. DIACONU C. G. ANCHETĂ ASUPRA AUTOEVALUĂRII CALITĂȚII VIEȚII PACIENȚILOR CU INSUFICIENȚĂ RENALĂ CRONICĂ ÎN STADIU DE DIALIZĂ AMT, vol II, nr. 4, 2010, pag. 99-103
2. O.M.S., - Les buts de la Santé pour tous. La politique de santé de l'Europe. Version actualisée. Copenhague, 1991.
3. Vulcu, L. Precup, I. - „Introducere la necesitatea unei priviri economice asupra sănătății”, Rev. Acta Medica Transilvanica, Sibiu, nr. 1, 1998, p.32-38
4. Fierbințeanu C. FIBROZA HEPATICĂ ȘI IMPLICAȚIILE EI ÎN STADIUL TERMINAL AL BOLILOR HEPATICE
5. Cotărla L. Posibilitățile de optimizare a calității vieții la bolnavi renali, dializați cronic. Rezumat teză de doctorat. Sibiu, 2009, 22p.
6. Hotineanu V., Cazacov V., Anghelici, Dumbrava V.T. Hipertensiunea portală la adulți. Protocol clinic național. Chișinău, 2009. 36p.
7. Hotineanu V., Cazacov V., Casnaș V. Sindromul hipertensiunii portale. În: Indicații metodice. 2002, p. 3-31.
8. Foster G.R. Quality of life considerations for patients with chronic hepatitis C. Journal of viral hepatitis. 2009, 16. pp. 605-611.
9. Heidarzadeh A., Yousefi-Mashhour M., Mansour-Ghanaei F., et al. Quality of life in chronic hepatitis B and C patients. Journal of hepatitis. V.7, I.2. 2007. pp. 67 – 72.
10. Marcellin P. Hepatitis B and hepatitis C in 2009. Liver International, 2009; 29 (s1): 1 – 8.
11. Rodger A.J., Jolley D., Thompson S.C., et al The impact of diagnosis of hepatitis C virus on quality of life. Hepatology 1999; 30: 1299 – 1301.
12. Seeff L.B. The history of “the natural history” of hepatitis C (1968 – 2009). Liver Int. 2009; 29 (1): 89 – 99.
13. Soblonslidsuk 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 – 7791.
14. 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.
15. Younossi Z. The effects of HCV infection and management on health-related quality of life / Z. Younossi, J. Kallman, J. Kincaid // Hepatology. — 2007. Vol. 45 (3). — P.806–816.
16. Foster G. R. Chronic hepatitis C virus infection causes a significant reduction in quality life in absence of cirrhosis / G. R. Foster, R. D. Goldin, H. S. Thomas // Hepatology. — 1998. — Vol. 27. — P. 209–212.
17. Heidarzadeh A. Quality of life in chronic hepatitis B and C patients / A. Heidarzadeh, M. Yousefi-Mashhour, F. Mansour-Ghanaei [et al.] // Journal of hepatitis. — 2007. — Vol. 7, N 2. — P. 67–72.
18. A. Factors influencing health related quality of life in chronic liver disease / A. Soblonslidsuk, C. Silkapit, R. Konqsakon [et al.] // World. J. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 12 (48). — P. 7786–7791.
19. Hsu P. C. Health Utilities and Psychometric Quality of Life in Patients With Early- and Late-Stage Hepatitis C Virus Infection / P. C. Hsu, C. A. Federico, M. Krajden, E. M. Yoshida [et al.] // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2011. — Jun 16. — P. 1440–1446.
20. Sumskiene J. Disease specific health-related quality of life and its determinants in liver cirrhosis patients in Lithuania / J. Sumskas, L. Sumskas, D. Petrauskas, L. Kupcinskis // World. J. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 12 (48). — P. 7792–7797.
21. Noi abordări ale Sănătății Publice și Managementului în Regiunea Europeană a Organizației Mondiale a Sănătății/Cristina Maria Borzan.-Cluj-Napoca:Editura Medicală Universitară “Iuliu Hațieganu”, 2007. 254 p.
22. Schulz KH, Kroencke S, Ewers H, Schulz H, Younossi ZM. The factorial structure of the Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ). Qual Life Res 2008; 17: 575-584
23. Terwee CB, Bot SD, de Boer MR, van der Windt DA, Knol DL. Quality criteria were proposed for measurement properties of health status questionnaires. J Clin Epidemiol 2007; 60: 34-42
24. Алексеева А.С. Клинико-морфологические проявления хронических гепатитов и циррозов печени различной этиологии во взаимосвязи с психологическим профилем и качеством жизни пациентов: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Томск, 2010. 42 с.
25. Григорьева И.Н., Романова Т.И. Методологические аспекты исследования качества жизни в современной медицине // Клинико-эпидемиологические и этноэкологические проблемы заболеваний органов пищеварения. Красноярск, 2005. С. 364—371
26. Левитан Б.Н., Колчина В.П., Дедов А.В. Проблема выживаемости и причины летальности при циррозах печени по результатам длительного проспективного наблюдения // Южно-рус. мед. журн. 1999. № 2. С. 76—78
27. Мащенко И В МЕТОД ОЦЕНКИ ИНДИВИДУАЛЬНОГО КАЧЕСТВА ЖИЗНИ
28. Новик А.А., Ионова Т.И.. «Руководство по исследованию качества жизни в медицине», С-Питербург, 2002г С.15
29. Орлов В.А., Гиляровский С.Р. Проблемы изучения качества жизни в современной медицине. М.: Б. 1992.
30. Хлынов И Б ВЛИЯНИЕ ПЕЧЕНОЧНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ НА ПОКАЗАТЕЛИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ ВИРУСНЫМ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ. Медицинские и фармацевтические науки № 6 - 2011 г
31. Анализ летальности у больных циррозом печени / Г.И. Сторожаков, Н.Н. Мерзликина, И.Г. Федоров и др. // Российский медицинский журнал. -2009.-№4.-С. 10-14.
32. Сфера клинического применения неинвазивных методов оценки фиброза, печени: результаты собственных исследований в многопрофильном стационаре / Ч.С. Павлов, Д.В. Глушенков; О.Н. Коновалова, В.Т. Ивашкин // Клиническая медицина. 2009. - № 11. - С. 40-45.
33. Рутгайзер Я.М., Михайлов А.Г. Возможности оценки качества жизни больных в гастроэнтерологической практике // Клини. мед.— 1999.— № 3.— С. 35—38. 29.
34. Рачковский М.И. Прогнозирование выживаемости при циррозе печени различной этиологии: Автореф. дисс. . д-ра мед. наук. Томск, 2009. - 39 с.
35. Романова Н.В. Клинико-лабораторные особенности, психологические аспекты личности и уровень качества жизни у пациентов с печеночной энцефалопатией на фоне хронических заболеваний печени: автореф. дис. .канд. мед. наук. СПб., 2007. 24 с.
36. Сенкевич Н.Ю., Белявская А.С. Качество жизни — предмет научных исследований в пульмонологии // Терапевт. арх. 2000. Т. 72, № 2. С. 35—38.
37. Сыркин А.Л., Печорина Е.А., Дриничева С.В. Определение качества жизни у больных ишемической болезнью сердца — стабильной стенокардией напряжения // Клинич. медицина. 1998. № 6. С. 52—57.
38. Хазанов А.И. Из полувекового опыта наблюдения за больными циррозом печени // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 1998. Т. 8, № 2. С. 50—56.
39. С. 50—56.
40. Никушкина И.Н. Состояние портально-печеночного кровотока при хронических диффузных заболеваниях печени (межорганные и гемодинамические взаимоотношения) // дисс. Д.м.н. М., 2007. 415 с.
41. Шахгильдян И.В. Гепатиты В, С и Д — проблемы диагностики, лечения и профилактики. — М.: 2001. — с. 381 – 384.
42. Рутгайзер Я.М., Михайлов А.Г. Возможности оценки качества жизни больных в гастроэнтерологической практике // Клинич. медицина. 1999. Т. 77, № 3. С. 35—38.

## OPȚIUNI TERAPEUTICE ÎN MANAGEMENTUL ASCIT-PERITONITEI. ASPECTE MEDICO-CHIRURGICALE

### THERAPEUTICAL OPTIONS IN THE ASCIT-PERITONITIS MANAGEMENT. SURGICAL MEDICAL ASPECTS

V. CAZACOV, V. HOTINEANU, A. HOTINEANU, V.T. DUMBRAVĂ, E. DARII, C. ȚĂMBALĂ

Catedra 2 Chirurgie, USMF "Nicolae Testemițeanu"

#### Rezumat

Lucrarea își propune să analizeze principalele aspecte diagnostice și terapeutice ale ascit-peritonitei (AP) prin prisma cazuisticii din Departamentul Chirurgie Hepatobilio-Pancreatică raportat la studiul actual al problemei.

#### Summary

This paper aims to analyze the main diagnostic and therapeutic aspects in ascit-peritonitis, for this we analyzed the Chisinau Surgery Department hepatobiliopancreatic statistics and we report them to the present literature.

#### Importanța problemei.

Boala hepatică cronică (hepatitele și cirozele hepatice) reprezintă o problemă de sănătate publică pe plan mondial și național (2, 9, 13, 20, 22). În pofida progreselor înregistrate în diagnosticul și tratamentul hepatopatiilor cronice prognosticul acestor maladii rămâne, din păcate, rezervat. Evoluția clinică a pacienților cu ciroză este adesea complicată de un număr de modificări importante, care sunt independente de etiologia bolii hepatice subiacente. Acestea sunt reprezentate în principal de hemoragia digestivă superioară, encefalopatia hepatică, ascita, sindromul hepato - renal, sindromul hepato - pulmonar, tulburări hidroelectrolitice și acido - bazice și posibilitatea de dezvoltare în timp a cancerului hepatic (6, 9, 12, 13, 21, 27, 39). Din punct de vedere clinic, cea mai frecventă hepatopatie ascitogenă este ciroza hepatică, ascita fiind, uneori, primul simptom al bolii. Există și alte cauze de ascită, cu sau fără hipertensiune portală: tromboza venei porte, sindromul Budd-Chiari, cancerul hepatic, insuficiența cardiacă dreaptă, ascita carcinomatoasă din alte neoplasme abdominale, ascita pancreatică, ascita tuberculoasă, sindromul nefrotic, toate având indicații terapeutice și tratamente specifice, mai mult sau mai puțin eficiente. Sunt situații când ascita poate fi episodică și tranzitorie, ca în unele hepatite acute și cronice, dar, de cele mai multe ori, ascita progresa lent, ajungând într-un stadiu considerat netratabil. În acest stadiu prognosticul de supraviețuire la un an este sumbru, de 50-60% (13, 14, 18, 27, 40). Supraviețuirea devine și mai compromisă dacă pe parcurs apar complicații asociate, ca peritonita bacteriană (ascita infectată) și sindromul hepato-renal (2, 12, 32, 36, 38). Existența ascitei poate predispuce pacientul la apariția unor complicații printre care: peritonita bacteriană spontană (PBS), hidrotorace, hernie ombilicală, insuficiența respiratorie, tulburări electrolitice, coagulopatii de consum (6, 9, 10, 13, 17, 20, 36). Complicație a cirozei hepatice, peritonita bacteriană spontană este cea mai gravă complicație infecțioasă întâlnită la pacienții hepatici, și apare la ¼ dintre pacienții cu această boală (31, 32, 36, 39, 40). Conform datelor din literatura de specialitate PBS este o variantă a peritonitei primare, prezența căreia are un răsunet patogenic important asupra funcționalității hepatice și poate provoca decompensarea cirozei, apariția altor complicații și decesului (2, 4, 6, 9, 12, 17, 20, 23, 24, 27), problemă mult discutată în literatura de specialitate, în paralel cu aspectele legate de indicația terapeutică. Astfel, literatura citează că instalarea primului episod de peritonită bacteriană spontană afectează circulația hiperdinamică, poate decela apariția hemoragiei

digestive variceale și sindromului hepatorenal, ducând la rata de supraviețuire la 1 an la aproximativ 30% și de 20% la 2 ani (7, 11, 13, 17, 18, 27, 36). O mențiune specială trebuie făcută și referitor la dificultățile de diagnostic, polimorfismul semiologic și lipsa unor protocoale terapeutice unitare adresate acestei grave complicații (12, 13, 15, 18, 20). Actualmente, managementul terapeutic optim nu reprezintă încă un consens, continuă să ridice încă discuții în ceea ce privește tactica terapeutică și chirurgicală (2, 13, 14, 17, 27, 31, 36). În consecință, rata recidivelor PBS, în lipsa măsurilor profilactice și curative adecvate este foarte mare, aproximativ 40-70% în primul an posttratament. Ultimii ani au adus importante clarificări în ceea ce privește conduita terapeutică (2, 12, 14, 18, 23, 25, 36), iar tratamentul multimodal care include metode medicale, endolaparoscopice și chirurgicale se înscrie în efortul general de optimizare a rezultatelor și de creștere a supraviețuirii și calității vieții pacienților aflați în stadii curabile a bolii hepatice.

#### Fiziopatologie

Cunoașterea patofiziologiei apariției ascitei ușurează tactica de conduită terapeutică în caz de ascită. Patogeneza ascit - peritonitei este contraversată. Cele mai frecvente cauze ale infecției lichidului ascitic sunt translocarea bacteriilor - 70% din infecții ( trecerea bacteriilor prin peretele intestinal dat edemului și permeabilității crescute a mucoasei intestinale) și instalarea hematogenă (½ din PBS au bacteriemie cu același microb; germele poate fi cultivat din spută/ urină), Fig.1.

Deși datele din literatură raportează că mecanismul principal de apariție al peritonitei bacteriene spontane este fenomenul de translocare bacteriană - trecerea bacteriilor intraluminală și al produșilor bacterieni (endotoxine) dincolo de peretele intestinal la nivelul ganglionilor limfatici mezenterici și în cavitatea peritoneală, rămân încă destule controversate și discuții referitoare la mecanismul de apariție a PBS. De fapt, mecanismele prin care este generată această complicație sunt multiple favorizate de o combinație de factori determinați de boala de bază (ciroză): bacteriemie prelungită și recurența secundară imunosupresiei determinate de ciroză, șunturile intrahepatice ce pun în circulația sistemică sângele colonizat și activitatea bactericidă deficitară la nivelul lichidului ascitic. S-a constatat că imunosupresia prezentă la pacienții cirofici este asociată cu o afectare la nivelul funcționalității sistemului reticulo-endotelial și la nivelul neutrofililor, precum și o deficiență în concentrația complementului seric.

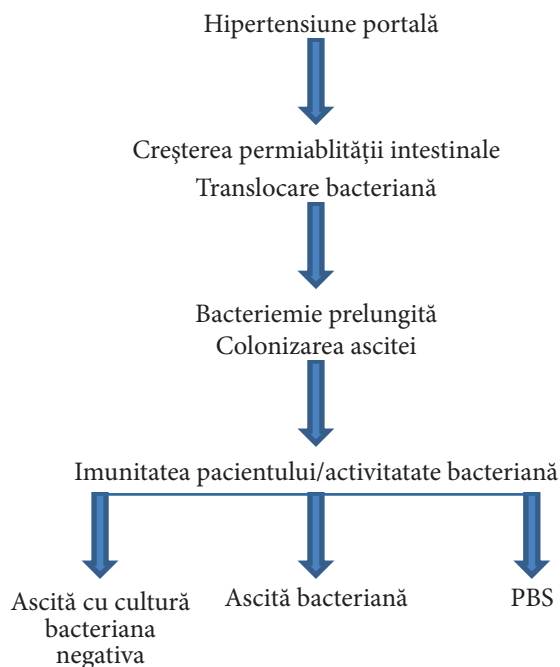


Fig.1. Patogeneza peritonitei bacteriene spontane

Referitor la șunturile intra și extrahepatice, acestea apar datorită *sindromului de hipertensiune portală*, o altă complicație cunoscută a cirozei hepatice, și astfel sunt șuntate celulele Kupffer de la nivel hepatic rezultat fiind bacteriemia cu inocularea lichidului de ascită. Modificările hemodinamice și circulatorii care acompaniază progresia cirozei și ascit - peritonitei, predispun la o serie de complicații, ca apariția puseelor repetate de hemoragie variceală și dezvoltarea sindromului hepato-renal ce reduc supraviețuirea pacienților. Cei mai importanți factori de risc care contribuie la dezvoltarea ascit - peritonitei la pacienții cirofici sunt: *scorul de Child-Pugh C; nivelul crescut al bilirubinei serice > 55 μmol/L; trombocite < 105 /mm<sup>3</sup>; hemoragii digestive; Incidența 15 %; tratament hemostatic endoscopic; concentrația proteinelor în ascită < 10 g/L (au un risc de 10 ori mai crescut de a dezvolta această complicație decât cei cu concentrații ale proteinelor mai mari); antecedente de peritonite bacteriene spontane (probabilitatea de recidive 40-70% în 1an).*

Astfel, se poate concluziona, că identificarea și îndepărtarea factorilor precipitanți reprezintă o etapă esențială în managementul pacienților cu ciroză hepatică și peritonită bacteriană spontană care are la bază o bacteriemie recurentă și prelungită ce duce la însămînțarea bacteriană într-un mediu deficient în activitate opsonică și antibacteriană reprezentat de lichidul ascitic. severa, prezintă rezistența la dezvoltarea peritonitei bacteriene spontane.

**Diagnosticul pozitiv**, adică diagnosticul de PBS, trebuie să dovedească existența și varianta infecției lichidului ascitic. Simptomatologia PBS este foarte nespecifică. Paleta de manifestări merge de la bacterascita asimptomatică până la un sepsis cu o progresie rapidă spre exitus. Cele mai frecvente manifestări sunt febra, encefalopatie, durerea abdominală, diareea, ileusul, greața și vărsăturile (tabelul1).

Tabelul 1. Frecvența manifestărilor clinice în PBS și aspectul imagistic

Manifestări	Frecvența
Febra	69%
Durerea abdominală	59%
Encefalopatie	54%
Diareea	32%
Ileus paralytic	30%
Hipotensiune	29%



Diagnosticul de peritonită bacteriană spontană este uneori dificil de stabilit.

În studii, unii autori menționează pînă la 30% din pacienți cu peritonită bacteriană spontană pot fi asimptomatici. Durerea abdominală și semnele de iritație peritoneală pot lipsi iar matitatea deplasabilă pe flancuri, semnul valului și alte semne clinice sunt specifice ascitei dar nu ascitei infectate. Explorarea paraclinică permite estimarea diagnosticului funcțional, morfologic și etiologic.

Utile pentru diagnosticul de certitudine de PBS sunt tehnicile imagistice și analiza citologică/ microbiologică a lichidului de ascită obținut prin manevra numită paracenteză care relevă prezența ascit-peritonitei și o poate clasifica ca fiind primară/ secundară. Folosirea termenului de ascite bacteriene este rezervat pacienților ce îndeplinesc următoarele criterii: cultură pozitivă a lichidului de ascită, PMN < 250 /mm<sup>3</sup> și absența oricărui semn de infecție locală sau generală. Aceste tipuri sunt determinate de microorganisme diferite și au o evoluție clinică diferită (tabel 2).

Tabelul 2. Variante de infecție a lichidului de ascită (clasificarea internațională)

DIAGNOSTIC POZITIV			
Formă clinică	PMN/ml	Cultură	Observații
PBS	> 250 PMN/ml	+ monomicrobiană	Aspect tipic de PBS
Ascita neutrocitică cu culturi negative	> 250 PMN/ml	-	Formă clinică de PBS
Bacterascita monomicrobiană non-neutrocitică	< 250 PMN/ml	+ monomicrobiană	Pacienții simptomatici au caracteristici similare PBS
Peritonita bacteriană secundară	> 250 PMN/ml	+ plurimicrobiană	Peritonită chirurgicală
Bacterascita polimicrobiană	< 250 PMN/ml	+ plurimicrobiană	De obicei puncționarea intestinului în timpul paracentezei (1/1000 cazuri)



Lichidul ascitic favorizează multiplicarea microorganismelor patogene și apariția peritonitei. Cei mai frecvenți agenți cauzali ai PBS, în ordine descrescătoare, sunt: Gram negativ: E. Coli+K. Pneumonia-(60%); Gram pozitiv- streptococ- 25%; anaerobi- rar( tabelul 3). În 10 % cazuri flora bacteriană este mixtă.

Tabela 3. Microbiologia în peritonita bacteriană spontană

Microorganisme	Frecvența
E. coli	47%
Klebsiella oxytoca	12 a 13%
Pneumococi	7 a 8%
Alte microorganisme gram-negative	11 a 13%
Enterocococi	5%
Anaerobe	



În peritonita bacteriană spontană vom identifica de obicei o singura specie de microorganisme. Diagnosticul diferențial cel mai important și totodată cel mai dificil se face cu **peritonita bacteriană secundară** prin perforarea unui viscer care include următoarele criterii: proteine totale > 1g/dl; glucoză < 50 mg/dl; LDH > 225 mg/ml; răspuns la tratament; germeni multipli în cultură. În diferite studii de-a lungul timpului între 5% și 15% din pacienții cu ascită infectată aveau un punct de plecare intraabdominală-cel mai frecvent o perforație intestinală. Importanța diferențierii între cele două entități constă în faptul că o laparotomie necesară crește rata mortalității la pacienții cu peritonită bacteriană spontană la aproximativ 80%. În aceste condiții, un diagnostic diferențial corect este imperativ.

#### Managementul conservator. Opțiuni de terapie paliativă în caz de PBS

S-au efectuat o serie de studii care au încercat să stabilească un protocol de conduită terapeutică în vederea tratamentului episodului acut de PBS sau profilaxiei recurenței acesteia. În trecut pacienții cu PBS erau în general considerați inoperabili. În prezent, strategia terapeutică la acești pacienți este reprezentată de laparocenteză diagnostică/curativă urmată de antibioterapie. S-a format un punct de vedere unitar cu privire la tratamentul conservator al PBS ca singura decizie corectă, pentru a evita progresia de ciroză hepatică decompensată.

Regulă: diagnostic precoce + tratament imediat cu cefalosporine din generația a III –a cu bună penetrare în lichidul de ascită și toxicitate redusă.

Clubul Internațional pentru Studiul Ascitei a publicat un consens asupra diagnosticului și tratamentului acestei complicații în care erau sugerate mai multe regimuri de tratament empiric: Cefotaxim, Ceftriaxon, Ceftazidim și Amoxicilina - acid clavulanic. Deoarece prognosticul PBS depinde de instituirea rapidă a tratamentului se recomandă inițierea terapiei empirice în prezența ascitei neutrocitice (>250 neutrofile/

mmc), înainte ca rezultatul culturilor să fie disponibil (tabelul 4). Episoadele asimptomatice de bacterascită monobacteriană non-neutrocitică nu necesită tratament. În cazul în care aceasta se asociază cu manifestări clinice, tratamentul antibiotic este recomandat, indiferent de numărul de neutrofile în lichidul de ascită. Până la rezultatul antibiogramei, regimul terapeutic este fundamentat pe administrarea parenterală de antibiotic cu spectru larg:

- Cefalosporina de generația a 3-a (cefotaxim 2g la 8h, ceftriaxon 2g la 24h);
- Amoxicilina/acid clavulanic este o alternativă terapeutică;
- Tratamentul cu ofloxacin (400 mg la 12h) poate fi eficient la pacienții cu toleranța digestivă păstrată, cu encefalopatie hepatică moderată și creatinina serică mai mică de 3 mg/dl;
- Antibioticele se mențin până la dispariția semnelor de infecție, cel puțin 5 zile;
- Evaluarea răspunsului terapeutic indică cel puțin o paracenteză efectuată la 48 ore de la inițierea tratamentului. Dacă numărul PMN crește, nu se modifică sau scade cu mai puțin de 25%, se ridică suspiciunea de peritonită secundară și se modifică tratamentul în consecință;
- Tratamentul profilactic al PBS se face prin administrarea pe termen scurt (7 zile) de norfloxacin 400 mg\*2 ori/zi;
- PBS este indicație de transplant după rezolvarea epizodului infecțios.

Tabelul 4. Tratamentul antibacterian curativ și profilactic adresat PBS

### Tratament curativ

- Tratamentul anti-infecțios: în urgență și fără a aștepta rezultatele culturii de LA.
- Tratamentul antibacterian inițial este empiric.
- Antibiotice → difuzia largă și rapidă în LA  
 → activ la BGN + CGP (streptococ)
- Durata tratamentului este de 5-7 zile pentru cefotaxim însă nu este stabilit pentru alte antibiotice.

Indicații	Modalități de tratament
Ascită saracă în proteine (< 10 g/L)	Norfloxacină 400 mg/zi PO
Profilaxia secundară după recuperare de la un episod de PBS	Norfloxacină 400 mg/zi PO
Hemoragie digestivă	Norfloxacină 400 mg x 2/zi PO sau prin sonda gastrică sau ceftriaxon 1g/zi IV pentru o durată minimală de 7 zile.
Înainte de realizarea sclerozării VO.	Amoxicilina/clavulanat 1g ( perfuzie de 30 min) sau 1g de cefotaxime IV, 30 min înainte de

Abordarea multidisciplinară este recomandată în managementul PBS. Optimal, decizia terapeutică se ia într-o echipă interdisciplinară: chirurg, hepatolog/gastroenterolog, ATİst. Literatura de specialitate citează că mortalitatea a scăzut în ultimele decenii, ajungând de la 80% la aproximativ 30%, odată cu lărgirea paletelor antibioticilor, diagnosticului prompt și cunoașterii mai amănunțite a mecanismelor ce stau la apariția AP (.....). Intervenția chirurgicală poate fi necesară în cazurile peritonitelor bacteriene secundare după indicații bine codi-

ficat, în care postoperator se recurge la tratamentul clasic. Atitudinea non-intervențională poate fi adoptată cazurilor de PBS asociată cu SHR grav, insuficiență poliorganică, organice severe. Strategia pe termen lung implică o supraveghere clinic regulată în vederea depistării eventualelor simptome caracteristice recidivei PBS, riscul apariției căruia este unul real.

Dacă se modifică simptomele clinice, identificarea microorganismelor în lichidul ascitic, răspuns inadecvat la terapia medicamentoasă este indicată paracenteza repetată pentru a exclude peritonita bacteriană secundară. Tratamentul profilactic cu antibiotice are drept scop decontaminarea selectivă a bacteriilor de la nivelul tractului gastro-intestinal cu scopul de a reduce riscul de recidivă a peritonitei bacteriene spontane.

**Evoluție postterapeutică și prognosticul PBS** sunt corelate cu boala de bază, în pofida evoluției tratamentelor antibacteriale cu viză curativă și profilactică. Posibilitățile de evoluție posttratament sunt variate: agravare, stabilizare și recidiva PBS. Literatura de specialitate citează că instalarea unui episod de PBS duce rata de supraviețuire la 1 an la aproximativ 30% și de 20% la 2 ani, iar probabilitatea de reapariție a PBS în cursul anului este de 40-70%. Studiile arată că infecțiile bacteriene sunt obișnuite și severe la pacienții cu ciroză hepatică. De aceea este important să prevenim infecțiile la pacienții cu risc, printre care sunt citați pacienții cu ascită spitalizați în legătură cu hemoragie din tractul gastro-intestinal și pacienții care au suportat un episod acut de PBS, cărora li se recomandă profilaxia cu antibiotice efectuată cu norfloxacin, ciprofloxacina sau clotrimazol pentru a diminua riscul înalt de reapariție a bolii. Candidați pentru terapia cu antibiotice pe cale orală pe termen lung sunt pacienții cu ascită portală având niveluri de proteine totale, în ascita <1 g / dl, și / sau hemoragii gastro-intestinale, și / sau un episod de peritonită bacteriană spontană în anamneză. Toți pacienții cu antecedente de un episod de PBS ar trebui să ia în considerare transplant de ficat.

**Prezentul studiu are ca obiectiv și analiza conduitei terapeutice aplicate în PBS în ultimii 10 ani în Clinica 1 Chirurgie USMF "N. Testemițanu."** Am utilizat baza de date a Departamentului Chirurgie Hepatobiliopancreatică, Spitalul Clinic Republican, ce include foile de observații și protocoalele operatorii. Pentru exemplificare prezentăm cazul unei bolnave în vârstă de 35 de ani care se reinternează în Clinică cu o simptomatologie dureroasă și dispepsie asociată unei ascite voluminoase în evoluție de aproximativ 8 zile. Manifestările clinice la internare: alterarea stării generale, ascită, dureri abdominale generalizate, febră (38 C), frison, edeme a membrilor inferioare. Examenul obiectiv atestă fațes hepatic, icter sclerotegetuar, ascită voluminoasă, abdomen sensibil la palparea superficială în hipocondrul și flancul drept unde se atestă suspect semnul Blumberg. Biologic, la internare, am determinat trombocitoză moderată, citoliză hepatică, indicele de protrombină = 69,7%, INR=2,76. Ecografia abdominală descrie ficat redus în dimensiuni, pancreas ecografic normal, colecist fără calculi cu pereții îngroșați, splina înlăturată, VP =15 mm, lichid liber în cantitate mare. Radiografia cord-pulmon - fără patologice; radiografia abdominală simplă - aerocolie pronunțată, fără semne de pneumoperitoneu și nivele hidroaerice. Datele clinice și paraclinice expuse la internare susțin următorul diagnostic: ciroză hepatică etiologie virală HBV+HCV, decompensată parenchimatosis, Child C. Hipertensiune portală bloc hepatic. Stare după operație devascularizare azygo-portală Hassab + splenectomie laparoscopică manual asistată. Trombocitoză funcțională postsplenectomie. Tromboză a venei portă? Apendicită acută? Ascit-peritonită. S-a efectuat puncția aspirativă - lichid purulent cu PMNN > 250/mm<sup>3</sup>, suspect pentru sursă de infecție intraabdominală. După evaluarea și pregătirea preoperatorie s-a efectuat laparoscopia curativă. În cavitatea abdominală se atestă cca 8 litri de lichid ascitic-peritonitic cu fibrină, fără date de peritonită chirurgicală. S-a efectuat sanarea și drenarea cavității abdominale pentru lavaj. Postoperator se administrează soluții perfuzabile ( glucoza 5%-800ml, aminoplasmal- hepa, albu-

mina/plasmă congelată i/v), antibioticoterapie (Cefatoxim 2 g la 8 h timp de 7 zile, Octreotid 50μg/h 5 zile), diuretice ( fura-semid+ verospirom), octreotid, pantoprazol, hepatoprotectoare, lavaj local cu antiseptice și metronidazol. Evoluția clinică imediată postterapeutică bună. Pacienta a fost transferată în secția hepatologie, chirurgical vindecată (t° normală, tranzitul intestinal reluat, drenurile extrase), stabilă hemodinamic, cu semne clinice de encefalopatie portală și recomandare de terapie hepatoprotectoare, diuretice, anticoagulantă. Postterapeutic, se externează la domiciliu în stare relativ satisfăcătoare, este inclusă în lista de așteptare pentru transplant hepatic. **Particularitatea cazului:** sub aspect clinico-paraclinic apariția ascit-peritonitei, postsplenectomie, la o bolnavă cu CH decompensată poate fi cu ușurință explicată prin prezența alterării mijloacelor de apărare față de infecții precum și din cauza alterării imunității. Diagnosticul diferențial cel mai important și totodată cel mai dificil se face cu peritonita bacteriană secundară prin perforarea unui viscer care trebuie avut în vedere. Din punct de vedere terapeutic evoluția bolii postterapeutic în cazul analizat poate fi apreciată ca răspuns parțial dimensional, tratamentul trebuie continuat cu Norfloxacină și după externare, pacienta trebuie inclusă în lista de așteptare pentru transplant hepatic.

**Caz clinic 2:** bărbat în vârstă de 58 de ani, se prezintă la medic cu durere abdominală generalizată, greață, inapetență, și creșterea volumului abdominal, scaun- melenă. Simptomatologia instalată cu 3 săptămâni în urmă.

Examen clinic: t° 37,3°C, Ps-96, TA 90/60 mmHg, abdomen mărit de volum pe seama lichidului ascitic, ficat la 2 cm sub rebordul costal; splina nu a putut fi evaluată clinic datorită lichidului de ascită, abdomen vizibil destins și se remarcă un anumit grad de durere în abdomenul superior; nu prezintă duritate la palpate sau reflex de apărare; se descoperă matitate la percuție abdominală și prezența ascitei. Sistem nervos: somnolent, tremor. La examenul rectal - scaun melenic.

**Ipoteze de diagnostic clinic:** ciroză hepatică la primul episod de decompensare + ascită gr. 3, hipertensiune portală, hemoragie digestivă variceală? sindrom hepato-renal.

Analize de laborator: valorile determinărilor sindromale au atestat prezența sindromului hepatocitolitic, hepatopriv, imunoinflamator, trombocite = 61000/mm<sup>3</sup>, albumină = 26,8 g/l.

Imagistic: Radiografie toracică: diafragme ascensionate, cord orizontalizat; radiografia abdominală simplă - aerocolie pronunțată colon transvers, fără semne de pneumoperitoneu și nivele hidroaerice. Ecografie abdominală: lichid de ascită prezent, în cantitate mare; ficat cu hiperreflectivitate difuză; VP = 16,2 mm; parenchim cu ecogenitate ușor crescută, cu distensie. Splină în limite normale. Intensă aerocolie pe colonul transvers. Endoscopia digestivă superioară efectuată la această dată evidențiază varice esofagiene grad IV, ulcer duodenal hepatogen complicat cu hemoragie digestivă superioară exteriorizată prin hematemeză și melenă clasa Forrest IIB, anemie posthemoragică severă.

**Lichid de ascită:** Aspect macroscopic-icteric, limpede. Celularitatea lichidului de ascită: microscopie cultură pozitivă cu un singur tip de microb (E.Coli) cu PMNN > 250/mm<sup>3</sup>, sursă cunoscută de infecție intraabdominală. Restrângerea ipotezelor initiale: ciroză hepatică decompensată portal și parenchimatosis. Ascită. PBS. Gastropatie portal hipertensivă. Ulcer hepatogen duodenal complicat cu hemoragie digestivă stopată, Forest II B. Sindrom hepato-renal.

Spitalizare în secția hepatologie SCR - tratament hepatotrop, antiulceros, sindromal. Evoluția clinică trenantă, cu agravare. Peste 48h apar și se intensifică durerile în regiunea epi - mezo-gastrică asociată cu rigiditate musculară slab pronunțată. Clinic și la radiografia abdominală simplă repetată se suspectă perforația ulcerului duodenal simptomatic. Se practică laparocinteză repetată - lichid ascitic seros citric și se drenează cavitatea peritoneală. În urma examinării lichidului s-a precizat diagnosticul de peritonită bacteriană neutrofitică specifică infecției bacteriene secundare (PMNN>250/mm<sup>3</sup>,

pentru care s-a recomandat terapie antibiotică specifică. Pe fondul acestui tratament starea pacientului brusc se agravează cu deteriorare progresivă funcției renale și hepatice, comă hepatică, exitus.

**Particularitatea cazului** prezentat este de a demonstra că diagnosticul de peritonită bacteriană spontană este uneori dificil de stabilit. Modificările hemodinamice și circulatorii care acompaniază progresia cirozei și ascit-peritonitei, predispun la o serie de complicații ca apariția puseelor repetate de hemoragie variceală și dezvoltarea sindromului hepato-renal ce reduc supraviețuirea pacienților. Factorii de precipitare sunt infecțiile bacteriene (peritonita spontană), hemoragiile gastrointestinale, paracentezele evacuatorii. Mortalitatea în absența tratamentului este de 90%, datorită SHR, insuficienței poliorganice cu predominare a celei renale și hepatice severe (sepsis, coagulopatii). În final, este necesar de menționat problema peritonitei bacteriene spontane (PBS). Aprecierea esenței peritonitei bacteriene spontane până în prezent în literatura de specialitate a fost destul de vagă. Conform conceptelor moderne SBP este una dintre cele mai severe complicații bacteriene ale ascitei, în absența altor cauze de infecție intraabdominală. În lichidul ascitic trebuie să fie detectați microbi și / sau neutrofile peste 250/1 mm<sup>3</sup>. Prognosticul SBP depinde de funcția celulară a ficatului, de gravitatea dereglărilor renale, prezența complicațiilor infecțioase, severitatea tabloului clinic și de alți factori. Problema despre transplantul de ficat ar trebui să fie luată în considerare cu promptitudine pentru toți supraviețuitorii.

## Concluzii

1. Bolnavii cu ciroză hepatică avansată sunt mai susceptibili la infecții, au un risc crescut pentru bacteriemie și PBS, reprezintă o provocare medico-chirurgicală.
2. Anamneza și examenul fizic nu au valoare predictivă diagnostică înaltă. Examenul ecografic și paracenteza cu microbiologia lichidului ascitic rămân cele mai importante metode de diagnostică PBS și variantele ei evolutive.
3. Experiența acumulată ne permite să constatăm că atitudinea interdisciplinară a PBS este justificată și absolut necesară: echipa instruită compusă din hepatolog/gastroenterolog, reanimatolog, endoscopist și chirurg este indispensabilă.
4. Regulă terapeutică adresată PBS prevede diagnostic precoce + tratament imediat cu cefalosporine din generația a III –a cu bună penetrare în lichidul de ascită și toxicitate redusă, expectativă chirurgicală la pacienții cu evoluție extrem de gravă și operații miniinvazive ghidate după principiul „primum non nocere”, adresate pacienților cu peritonită bacteriană secundară.
5. În ideea de a reduce riscul recidivei PBS, medicii trebuie să prevină și recunoască factorii predictivi și, sub aspect terapeutic, să recurgă în mod obligatoriu la antibioterapie profilactică.
6. Implementarea unui protocol de screening cu control periodic preventiv și evidențierea factorilor predictivi credem că este singurul care poate ameliora rezultatele terapeutice.

## Bibliografia

1. Acevedo J., Fernandez J., Castro M., Garcia O., Rodriguezde Lopez C., Navasa M., Gines P., Arroyo V. Current efficacy of recommended empirical antibiotic therapy in patients with cirrhosis and bacterial infection // *J. Hepatol.* — 2009. — 50, suppl. 1. — S5.
2. Anghelici Gh. Diagnosticul și tratamentul chirurgical al complicațiilor cirozei hepatice. În: Teza de doctorat. Chișinău, 2008, 53 p.
3. Antoniedes C.G., Berry P.A., Davies E.T., Hussain N., Bernal W., Vergani D., Wendon J. Reduced monocyte HLADR expression: a novel biomarker of disease severity and outcome in acetaminophen-induced acute liver failure // *Hepatology.* — 2006. — 44. — 3443.
4. Antoniadis C.G., Berry P.A., Wendon J.A., Vergani D. The importance of immune dysfunction in determining outcome in acute liver failure // *J. Hepatol.* — 2008. — 49. — 84561.
5. Appenrodt B., Grunhage F., Gentemann M.G., Thyssen L., Sauerbruch T., Lammert F. NOD2 variants are genetic risk factors for death and spontaneous bacterial peritonitis in liver cirrhosis // *Hepatology.* — 2010; in press
6. Bacterial infections are common in hospitalized cirrhotic patients / G. Garsia-Tsao [et al.] // *AGA Institute GastroSlide.* 2005. — P. 262.
7. Bajaj J.S., Ananthakrishnan A.N., Hafeezullah M., Zadornova Y., Dye A., McGinley E.L., Saeian K., Heuman D., Sanyal A.J., Hoffmann R.G. Clostridium difficile is associated with poor outcomes in patients with cirrhosis: A national and tertiary center perspective // *Am. J. Gastroenterol.* 2010. — 105. — 10613.
8. Felisart J., Rimola A., Arroyo V., PerezAyuso R.M., Quintero E., Gines P., Rodes J. Cefotaxime is more effective than is ampicillin/tobramycin in cirrhotics with severe infections // *Hepatology.* — 1985. — 5. — 457462.
9. Cazacov V. Impactul chirurgical asupra raportului morfo-funcțional al splenopatiei portale cu component autoimun secundar hipertensiuni portale. În: Autoreferatul tezei de doctor habilitat în medicină. Chișinău, 2013, 50 p.
10. Cerato F., Herranz X., Moreno E., Andreu A., Vergara M., Fontanals D., Roget M., Simo M., Gonzalez A., Prats G., Genesca J. Role of host and bacterial virulence factors in E.Coli spontaneous bacterial peritonitis // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2000. — 20. — 9249.
11. Cirera I., Bauer T.M., Navasa M., Vila J., Grande L., Taura P., Fuster J., GraciaValdecasas J.C., Lacy A., Suarez M.J., Rimola A., Rodes J. Bacterial translocation of enteric organisms in patients with cirrhosis // *J. Hepatol.* 2001. — 34. — 3237.
12. Dumbrava V., Lupașco I. Ciroza hepatică, aspecte contemporane etiopatogenetice, diagnostice și evolutive. În: Monografia Bazele Hepatologiei. 2010, p.147-172.
13. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines, Management of chronic hepatitis. În: *B. J. Hepatol.* 2009, nr 50, p. 1-16
14. Fernandez J. Changes in the epidemiology of infections in cirrhosis. The role of antibiotic resistance, Clostridium Difficile infection, viral and fungal sepsis // *J. Postgraduate course: management of acute critical conditions in hepatology.* -2010. - 6267.
15. Fernandez J., Navasa M., Gmez J., Colmenero J., Vila J., Arroyo V. et al. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis // *Hepatology.* - 2002. - 35 140148.
16. Gines P., Rimola A., Planas R., Vargas V., Marco F., Almela M., Forne M., Miranda M.L., Llach J., Salmerny J.M., Esteve M., Marques J.M., Jimenez de Anta M.T., Arroyo V., Rodes J. Norfloxacin prevents spontaneous bacterial peritonitis recurrence in cirrhosis: results of a double-blind, placebo-controlled trial // *Hepatology.* -1990. - 12.-716724.
17. Gustot T., Durand F., Lebrec D., Vincent J.L., Moreau R. Severe sepsis in cirrhosis // *Hepatology.* 2009. -50. - 20222033.
18. Garsia-Tsao, G. Bacterial infections in cirrhosis: treatment and prophylaxis / G. Garsia-Tsao // *J. Hepatol.* 2005. Vol. 42. P.85–92.
19. Gustot T., Moreau R. Mechanisms, consequences and management of infections in liver disease // *J. Postgraduate course: management of acute critical conditions in hepatology.* 2010. 5361.
20. Hotineanu V., Cazacov V., Anghelici, Dumbravă V.T. Hipertensiunea portală la adulți. Protocol clinic național. Chișinău, 2009. 36 p.
21. Hotineanu V., Cazacov V., Dumbravă V. și alții. Atitudinea chirurgicală în hipersplenismul secundar hipertensiunii portale cirotice. În: *Curier Medical*, 1997, nr 2, p. 24- 26.
22. Hotărârea Guvernului Republicii Moldova Nr.90 din 13.02.2012 privind aprobarea Programului național de combatere a hepatitelor virale B, C și D pentru anii 2012-2016, Publicat: 17.02.2012 în Monitorul Oficial Nr. 34-37 art Nr: 11
23. Matuschak G.M. Lungliver interactions in sepsis and multiple organ failure syndrome // *Clin. Chest Med.* 1996. 17..
24. Mookerjee R.P., Stadlbauer V., Lidder S. Neutrophil dysfunction in alcoholic hepatitis superimposed on cirrhosis is reversible and predicts the outcome // *Hepatology.* 2007. - 46. Navasa M., Folio A., Llovet J.M. Randomized, comparative study of oral ofloxacin versus intravenous cefotaxime in spontaneous bacterial peritonitis // *Gastroenterology.* 1996. - 111.

25. Novella M., Sola R., Soriano G., Andreu M. Continuous versus inpatient prophylaxis of the first episode of spontaneous bacterial peritonitis with norfloxacin // J. Hepatology. 1997. 25.
26. OMGE Practice Guideline: Condition: Management of Ascites Complicating Cirrhosis in Adults (<http://www.omge.org>).
27. Ortiz J., Vila M.C., Soriano G., Minana J., Gana J., Mirelis B., Novella M.T., Coll S., Sabat M., Andreu M., Prats G., Sola R., Guarner C. Infections caused by E. Coli resistant to norfloxacin in hospitalized cirrhotic patients // J. Hepatology. 1999. — 29. — 10641069.
28. Ricart E., Soriano G., Novella M.T., Ortiz J., Sabat M., Kolle L., Sola Vera J., Mifiana J., Dedu J.M., Gymez C., Barrio J.L., Guarner C. Amoxicillin-clavulanic acid versus cefotaxime in the therapy of bacterial infections in cirrhotic patients // J. Hepatol. 2000. -32. -596602.
29. Rimola A., Salmerny J.M., Clemente G., et al. Two different dosages of cefotaxime in the treatment of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: results of a prospective, randomized, multicenter study // Hepatology. 1995. — 21. — 674679.
30. Rimola A., GarciaTsao G., Navasa M., Piddock L.J., Planas R., Bernard B., Inadomi J.M. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. International Ascites Club // J. Hepatol. 2000. — 32. — 142153.
31. Salerno F., Gerbes A., Gines P., Wong F., Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis // Gut. 2007. — 56. 13101318.
32. Sepsis in cirrhosis: Report on the 7th meeting of the international ascites club / F. Wong [et al.], on behalf the International Ascites Club // Gut. 2005. Vol. 54. P. 718–725.
33. Sort P., Navasa M., Arroyo V., Aldeguer X., Planas R., RuizdelArbol L. et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis // N. Engl. J. Med. 1999. 341. — 403409.
34. Such J., Frances R., Mucoz C., Zapater P., Casellas J.A., Cifuentes A., RodriguezValera F., Pascual S., SolaVera J., Carnicer F., Uceda F., Palazon J.M., PerezMateo M. Detection and identification of bacterial DNA in patients with cirrhosis and culture-negative neutrocytic ascites // Hepatology. 2002. — 36. — 135141.
35. Terg R., Cobas S., Fassio E. Oral ciprofloxacin after a short course of intravenous ciprofloxacin in the treatment of spontaneous bacterial peritonitis: results of a multicenter, randomized study // J. Hepatology. 2000. — 33. — 564569.
36. Tieranu C. Peritonita bacteriană spontană (PBS). ROMEDIC.file:///C:/Documents and Settings/Admin/p. 1-4 37. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина. — 2-е изд. — М.: Изд. дом «М-Вести», 2005. — 536 с.
37. Гавриленко Д. И. БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ. ПРОБЛЕМЫ ЗДОРОВЬЯ И ЭКОЛОГИИ, 201. Nr. 2 (28), с.94-97
38. Лазебник Л. Б., Виницкая Е. В. Спонтанный бактериальный перитонит: проблемы патогенеза. Терапевтический архив, 2009; 2 :83-87. +

## ABC-UL ANEURISMELOR CEREBRALE

### THE ABC OF CEREBRAL ANEURYSM

Alexandru CARAUŞ<sup>1</sup>, Călin ROIBU<sup>2</sup>, Nadejda SAPOJNIC<sup>3</sup>

1-d.h.m., prof., șef de departament „Hipertensiuni arteriale” IMSP „Institutul de Cardiologie”

2-șef de departament „Terapie Intensivă Stroke” IMSP „Institutul de Neurologie și Neurochirurgie”

3-cercetător științific, departamentul „Hipertensiuni arteriale” IMSP „Institutul de Cardiologie”

#### Rezumat:

Aneurismele cerebrale reprezintă dilatații patologice locale ale vasculaturii cerebrale cu tendință spre erupere. Este o afecțiune multifactorială, frecvent asimptomatică sau cu polimorfism simptomatic. Hemoragiile subarahnoidiene aneurismale reprezintă 10% din totalul de accidente cerebrale vasculare, dar, luând în considerare vârsta relativ tânără a indivizilor afectați, disabilitățile majore și rata înaltă a mortalității, depistarea și tratamentul aneurismelor cerebrale este o problemă medicală, socială și economică actuală.

#### Summary:

Cerebral aneurysms are pathologic focal dilatations of the cerebrovasculature that are prone to rupture. Frequently asymptomatic till the moment of eruption, they become symptomatologically polymorphe when complicated with hemorrhage. Aneurysmal subarachnoid haemorrhage accounts for about 10% of stroke but due to the relatively young age of affected individuals and high morbidity and mortality, the earlier diagnosis and treatment strategy of cerebral aneurysms is an important medical, social and economic problem.

#### Generalități

Aneurismele cerebrale reprezintă dilatații patologice locale ale vasculaturii cerebrale, datorate unui defect, afecțiune sau leziune și care manifestă tendință spre erupere. Provine de la varianta latină „aneurysma”, ceea ce înseamnă dilatație.

AC pot fi clasificate după: *structură*: adevărate (implică toate cele 3 straturi ale peretelui vascular) și false (cavitate delimitată de un chiag sangvin); *dimensiuni*: mici (cu diametrul până la 15 mm), mari (15-25 mm), gigante (25-50 mm) și super gigante (peste 50 mm); *formă*: saculare (congenitale) - reprezintă 90% din totalul AC și sunt localizate la nivelul bifurcărilor arterelor magistrale, fusiforme (dolchoectatic,

arteriosclerotice) - reprezintă 7% din ponderea totală AC și se localizează la nivelul ramurilor proximale arteriale.

Localizarea cea mai tipică a AC este la nivelul cercului Willis. Aproximativ 85% dintre AC pot fi găsite în partea anterioară a cercului Willis și implică a. carotidă internă și emergențele sale (30-35% - a. comunicantă anterioară, 30-35% - bifurcarea a. carotide interne și a. comunicantă posterioară, 20% - bifurcarea a. comunicante medii, 5% - bifurcarea a. bazilare și celorlalte arterii din partea posterioară) [1].

Condițiile cele mai frecvente, care determină/favorizează dezvoltarea AC sunt cele congenitale (anomalii congenitale ale vasculaturii cerebrale - fenestrarea joncțiunii vertebro-

bazilare sau arterii trigeminale persistente), genetice (linkaj cromozomial pe 1p34-36, 2p14-15, 7q11, 11q25, 19q13.1-13.3; rinichiul polichistic), hemodinamice ( hipertensiunea arterială), degenerative , aterosclerotice ( aneurismele fusiforme), vasculopatii (displazia fibromusculară), boli ale țesutului conjunctiv (sd. Marfan, Ehler-Danlos) și vasculite, statut hipervolemic (malformații arterio-venoase). Alte cauze ar fi : traume cranio-cerebrale, infecții micotice, metastaze ale tumorilor din regiunea capului și gâtului, medicamentos-induse (cocaina, contraceptivele), tabagismul.

AC afectează orice vîrstă, dar mai frecvent se întîlnesc la adulți, cu o incidență mai înaltă printre sexul feminin vs masculin cu o rată de 2:1. Se estimează că 1-6% din populația globală este afectată de acest ucigaș silențios. AC prezintă multiplicitate în 10-30% cazuri, fiind mai frecventă printre femei (femei/bărbați 5:1).

### Manifestări clinice

Marea majoritate a AC sunt asimptomatice pînă la momentul eruperii acestora, devenind simptomatice pe la vîrsta de 40-60 ani. Consecințele eruperii acestora evoluează sub aspect de hemoragie subarahnoidiană (HSA) sau intracerebrală. Cea mai frecventă prezentare a AC erupte este HSA, fiind cea mai devastatoare complicație a AC, cu o mortalitate de ~50% , iar 30% din supraviețuitori vor prezenta diverse dizabilități [6]. Incidența maximă a HSA este înregistrată la vîrsta de 55-60 ani. Rata eruperii AC este de 1.3% per an [1]. Factorii de risc, care favorizează eruperea AC, sunt hipertensiunea arterială, consumul de alcool, tabagismul, abuzul de droguri ( în special cocaina). În momentul eruperii AC, pacientul relatează de obicei „ cea mai intensă cefalee, experimentată pe parcursul vieții”. Asocierea simptomelor meningiene fortifică suspiciunea de HSA. Alte simptome ar fi: cefalee perivertebro-orbitală, slăbiciune, diplopie, paralizie nerv facial, midriază, nausee, vomă și/sau pierdere de conștiință. Cefaleea „santinela” poate apărea înainte de eruperea AC cu cîteva zile sau săptămîni și este experimentată de un număr mic de pacienți. Cea mai frecventă metodă, utilizată în gradarea severității clinice și a pronosticului pacientului cu HSA, este scara Hunt-Hess:

Gradul 0 - aneurism neerupt

Gradul 1 - lipsa simptomelor sau cefalee minimă și rigiditate nucală ușoară. Rata de supraviețuire (RS) -70%

Gradul 2 - cefalee moderată-severă, rigiditate nucală, deficit neurologic absent cu excepția paralizii de nervi cranieni RS-60%

Gradul 3 - somnolență, confuzie sau deficit neurologic ușor RS-50%

Gradul 4 - stupor, hemipareză moderată pînă la severă, rigiditate de decerebrare precoce, dereglări vegetative RS-20%

Gradul 5 - comă profundă, rigiditate de decerebrare, pacient moribund RS-10%.

Gradul 6 - moarte subită RS -0%.

Scara Fisher quantifică HSA prin metoda CT cerebral și corelează cu probabilitatea dezvoltării vasospasmului cerebral, care reprezintă cauza principală a mortalității și dizabilităților în HSA.

**Gradul 1** – hemoragie absentă

**Gradul 2** – HSA mai mică de 1 mm

**Gradul 3** – HSA peste 1 mm

**Gradul 4** – HSA de orice dimensiune, dar cu extindere parenchimală cerebrală sau invadare ventriculară.

Circa 30 % din pacienții cu HSA dezvoltă vasospasm cerebral [5], care rămîne a fi cauza majoră a mortalității și morbidității posteveniment [2,3]. Dintre cei ce supraviețuiesc ~50% vor deceda pe parcursul primei luni de la eruperea AC [4], iar 15% din supraviețuitori vor prezenta deficit motor sau cognitiv [6]. Vasospasmul cerebral debutează la 3 zile după dezvoltarea HSA, atingînd apogeul său spre ziua a 7-8 și se rezolvă spre cea de a 14 zi de la eveniment. Teoriile mai vechi explicau vasospasmul cerebral prin acțiunea iritativă a chiagului sanguin pe artere, dar la momentul actual acesta se consideră a fi o combinație a contracției, proliferării și apoptozei celulare. Etiologia vasospasmului este secundară unui proces inflamator și perpetue pe măsura resorbției chiagului sangvin

din spațiul subarahnoidian. O altă complicație a AC erupte este recidiva hemoragiei , care are cea mai mare incidență (20-50%) în primele 3-14 zile cu o mortalitate de ~ 85% [4] cu revenirea riscului la nivel inițial după 6 săptămîni de la eveniment.

### Patologia creșterii și eruperii AC

Patologia genezei, creșterii și eruperii AC este multifactorială. Stressul parietal de forfecare la bifurcarea arterelor, defectele congenitale ale mediei și modificările degenerative ale peretelui arterial sunt considerate elementele-cheie în dezvoltarea AC [7]. La nivelul patului arterial, fluxul vascular și cel intern intraaneurismal au un efect crucial asupra originii, creșterii și configurării AC. La nivel de aneurism, stressul parietal de forfecare, cauzat de modificarea rapidă a direcției fluxului sanguin (sistolo-diastolic), deteriorează în mod continuu intima din regiunea colului sacului aneurismal, iar aceasta, probabil, inițiază și determină creșterea majorității aneurismelor saculare. Tromboza și eruperea deasemeni sunt explicate prin mecanismul stressului hemodinamic intraaneurismal [1]. Histopatologia AC este caracterizată prin diminuarea numărului sau degenerarea celulelor endoteliale, degenerarea laminei elastice interne și subțierea mediei. Numeroase studii sugerează, că modificarea calității și cantității matricei extracelulare este una din cauzele primordiale în apariția și perpetuarea AC. Astfel, s-a demonstrat majorarea nivelului seric ale gelatinazei și elastazei, precum și ale metaloproteinazelor matriceale la nivelul peretelui aneurismal[8]. La nivelul perechii a 7 de cromosomi locusul genetic, responsabil pentru dezvoltarea AC, este situat în nemijlocita vecinătate cu locusul genei codificatoare pentru elastina. O altă trăsătură, caracteristică pentru peretele aneurismal, este subțierea mediei cu o descreștere a numărului celulelor musculare netede (CMN). Mai recent, studiile experimentale și clinice plasează apoptoza ca factor cauzativ în descreșterea numărului de CMN [7], care, la rîndul său, determină diminuarea expresiei genelor, codificatoare pentru sistemul renin-angiotensină-aldosteron (SRAA) local, cu rol crucial în biologia și patologia vasculară.

### Imagistica AC

Există 3 modalități imagistice de depistare și evaluare a localizării, dimensiunii și morfologiei AC: CT angiografică (CTA), RMN angiografică (RMA) și angiografia cerebrală bazată pe cateter. Metoda preferabilă inițială în cazul AC intacte este

CTA sau RMA, în timp ce angiografia bazată pe cateter este modalitatea cea mai preferabilă la pacienți cu hemoragii subarahnoidale.

### Managementul AC

Decizia terapeutică diferă considerabil de la AC erupt de cel patent. Cele erupte necesită tratament de urgență (primele 72 ore de la impact) în scopul prevenirii hemoragiei repetate și permite un tratament agresiv al vasospasmului ulterior. În cazul AC patente, strategia de tratament se alege în mod selectiv și individual. Tratamentul AC poate fi non invaziv și invaziv.

Anterior, tratamentul chirurgical era amînat pînă la 2-3 săptămîni după hemoragie cu scopul evitării edemului cerebral în timpul intervenției. În pofida micșorării ratei morbidității și mortalității chirurgicale, rezultatele nu erau satisfăcătoare din cauza incidenței înalte a hemoragiei repetate și dificultăților în managementul vasospasmului cerebral. Administrarea blocantelor de Calciu (Nimodipină) pentru o perioadă de 21 zile) la toți pacienții a demonstrat o ameliorare în pronostic și asta în pofida faptului, că nu a fost demonstrat prin studii experimentale efectul Nimodipinei în prevenția vasospasmului cerebral. Utilizarea anticonvulsivanelor (Levetiracetam sau Fenitoin) este controversată, dar, în mod general, sunt utilizate în special la pacienții care vor suporta craniotomie sau la cei cu hematoame intracerebrale asociate HSA. Sîngele din spațiul subarahnoidian obliterează vilii subarahnoidali, cauzînd dezvoltarea hidrocefalei acute. Chiagul sangvin din ventriculi poate oblitera foramenul Monroe, care de asemenea va condiționa hidrocefalee. Atunci cînd hidrocefaleea determină înrăutățirea satutului neurologic al pacientului din cauza hipertensiunii

intracerebrale, efectuarea ventriculostomiei trebuie efectuată de urgență. Chiar dacă această procedură nu este una salvatoare pentru viață, ameliorarea stării pacientului survine rapid.

*Tratamentul intervențional al AC include cliparea chirurgicală a sacului aneurismal sau tratament endovascular.*

Scopul *tratamentului chirurgical* constă în obliterarea aneurismului cu excluderea sa din circulația normală fără compromiterea vaselor adiacente sau ramurilor perforante mici. Din punct de vedere tehnic această procedură prevede plasarea unui clip la nivelul colului sacului aneurismal în vederea excluderii aneurismului din circulație fără ocluzia vasului portant de aneurism. Atunci, când cliparea este imposibilă din punct de vedere tehnic sau din cauza stării grave a pacientului, vor fi considerate următoarele alternative:

- wrapping-ul (ambalarea) sacului aneurismal: se efectuează doar atunci, când nu există alte posibilități de rezolvare a aneurismului (ex: aneurisme fusiforme bazilare/tronculare). Poate fi efectuată cu muselină, materiale din bumbac, rășini sau alți polimeri. Unele studii ar demonstra un beneficiu superior la plasarea materialelor plastice/polimerilor vs cele din bumbac/tifon, dar această observație nu este susținută ubicuitar;
- trapping-ul (acoperirea) sacului aneurismal: pentru a fi eficientă necesită ligaturarea sau ocluzia atât distală cât și proximală a arterei purtătoare. Acest tip de tratament mai poate include by-pass extracranial-intracranial pentru a menține fluxul sanguin distal de segmentul vascular exclus;
- ligaturarea proximală (hunteriană): este uneori aplicată în cazul aneurismelor gigante, în special cu localizare vertebrobazilară.

Efectuarea unei angiografii după intervenție este necesară pentru confirmarea amplasării corecte a clipei cu obliterarea totală a aneurismului și menținerea fluxului sanguin prin vasele adiacente.

Morbiditatea și mortalitatea asociată clipării depinde de mai mulți factori, inclusiv de dimensiunea și localizarea aneurismului, comorbiditățile existente, și, în special, de statutul aneurismului la momentul intervenției. Astfel, aneurismele erupte sunt mai dificil de operat cu o rată mai înaltă a morbidității și mortalității intraoperatorii. Morbiditatea perioperatorie estimată a aneurismelor intacte este de 4-10.9%, cu o rată a mortalității de 1-3% [4].

Chirurgia endovasculară a evoluat de la ocluzia endovasculară cu balon a arterei purtătoare de aneurism până la tratament prin coiling sau implantare de stent. Metoda clasică de tratament prin coiling, elaborată și efectuată pentru prima dată de către Guglielmi și colegii săi, prevede utilizarea microdispozitivelor din platină, care induc tromboză în locul dislocării sale via electrotromboză. Acest fenomen are loc deoarece elementele celulare sanguine și fibrinogenul au sarcină negativă, iar electrodul din platină, utilizat în coiling, are sarcină pozitivă. Datorită acestui fapt, electrodul cu sarcină pozitivă atrage componentele sanguine cu sarcină negativă, astfel promovând formarea chiagulului de sânge. Dacă inițial metoda era aplicată pentru managementul aneurismelor, care nu puteau fi supuse clipping-ului chirurgical, prezența dispozitivelor biologice active pentru coiling, precum și dezvoltarea tehnicilor de stentare, au extins aplicabilitatea metodei endovasculare, devenind foarte populară în majoritatea centrelor de specialitate. Elecția tratamentului AC (erupte/intacte) prin coiling sau clipping rămâne a fi controversată. Unele studii au demonstrat beneficiul tehni-

rilor endovasculare avansate asupra supraviețuirii la pacienții cu AC erupte pe termen de 1 an de la eveniment vs tratamentul chirurgical clasic [9]. Studiind bazele de date din California, Johnson și co., au concluzionat că supraviețuirea pacienților, care au suportat clipping pe AC intacte, a fost mult mai mică comparativ cu cei post-coiling. Totodată, metoda de tratament prin coiling a fost asociată cu o rată mai redusă a mortalității intraspitalicești, scurtarea perioadei de spitalizare și costuri mai reduse [4]. Siguranța superioară a coiling-ului vs clipping-ului a fost demonstrată și de studiul International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT), efectuat în Marea Britanie. În studiu au fost înrolați 2143 pacienți cu hemoragii subarahnoidiene, determinate de AC erupte. Aceștea au fost randomizați în 2 grupuri de tratament, dar studiul a fost întrerupt prematur după ce analiza datelor preliminară a demonstrat o rată mai mare a mortalității în cohorta de pacienți, supusă clipping-ului vs tratament prin coiling (30.6% vs 23.7%) [4]. Timing-ul intervenției generează unele controverse. Astfel, intervențiile precoce (efectuate în primele 48-96 ore post-eruperea AC) prezintă anumite avantaje față de cele tardive (>10-14 zile post-eveniment):

- ✓ elimină riscul re-sîngerării, care cel mai frecvent are loc în perioada imediată dezvoltării hemoragiei subarahnoidiene;
- ✓ favorizează tratamentul vasospasmului cerebral, peak-ul căruia se înregistrează între ziua a 6-8 după HSA (rareori înainte de ziua a 3-a);
- ✓ permite lavajul vascular (inclusiv cu agenți trombolitici) cu înlăturarea posibilității contactării agenților spasmogeni cu vasele cerebrale;
- ✓ în pofida mortalității intraoperatorii mai înalte, rata mortalității generale pe termen îndelungat este mai redusă.

Argumente, aduse în favoarea intervențiilor tardive și în defavoarea celor precoce sunt:

- ✓ edemul cerebral și inflamația sunt mai severe imediat după HSA, iar țesutul cerebral inflammat este mai fiabil și prezintă pericol de lacerare;
- ✓ riscul eruperii intraoperatorii este mai mare în intervențiile precoce,
- ✓ incidența vasospasmului determinat de mecanotrauma vasculară poate fi mai înalt în intervențiile precoce.

La momentul actual nu există studii de amploare, care ar compara eficiența și siguranța intervențiilor precoce vs cele tardive, dar în SUA există o preferință evidentă spre intervențiile precoce.

Dacă necesitatea de a trata un AC erupt este unanim acceptată ca una imperativă pentru a evita o resîngerare disastruoasă, atunci necesitatea de a trata sau nu un AC intact rămâne a fi o dilemă. Odată cu implementarea pe larg a tehnicilor neuroimagistice avansate, depistarea incidentală a AC este în creștere continuă, astfel că a apărut necesitatea în stabilirea unor criterii, care ar stipula ce tip de AC intacte trebuie tratate și în ce mod. Decizia despre inițierea tratamentului în astfel de situații trebuie să fie una individualizată, iar beneficiile de la efectuarea oricăror manipulații trebuie să depășească riscurile.

În concluzie, în pofida numeroaselor eforturi depuse de cercetători și medici practicieni, precum și progreselor în domeniul diagnosticării și management-ului AC, această condiție rămâne a fi una din cele mai disabilitante patologii cu o morbiditate și mortalitate înaltă printre pacienți cu vîrstă relativ tînără.

#### BIBLIOGRAFIE

1. BRISMAN J.L., SONG J.K., NEWELL D.W.- Cerebral aneurysms. *N Engl J Med.* 2001; 355 (9):928-39.
2. MaCDONALD R.L., ROSENGARD A., HUO D.- Factors associated with the development of vasospasm after planned surgical treatment of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 2003; 99:644-652.
3. MaCDONALD R.L., WEIR B.- Cerebral vasospasm. Academic Press San Diego. 2001.
4. BRISMAN J.L., KADER A., PEREZ N.- Cerebral aneurysms. 2009 Elsevier.
5. HANSEN-SCHWARTZ J., VAJKOZY P., MaCDONALD R.L., et al.- Cerebral vasospasm: looking beyond vasoconstriction. *Trends in Pharmacological Sciences.* 2007; 28(6): 252-256.
6. AYER R.E., ZHANG J.H.- Oxidative stress in subarachnoid hemorrhage: significance in acute brain injury and vasospasm. *Acta Neurochir. Suppl* 2008; 104:33-41.
7. PENTIMALLI L., MODESTI A., VIGNATI A., et al.- Role of apoptosis in intracranial aneurysm rupture. *J Neurosurg.* 2004; 101: 1018-1025.
8. BACKER C.J., FIORE A., CONNOLLY E.S. Jr., et al.- Serum elastase and alpha-1 antitrypsin in ruptured and unruptured cerebral aneurysms. *J Neurosurg.* 1995; 37:56-62.
9. PINSKY R. Michael.- Coil treatment for aneurysms may be better than brain surgery. *The Lancet.* 2005;366:783-817

## STUDII CLINICE

# ASPECTE CLINICO-BIOLOGICE ȘI IMUNOLOGICE LA PACIENȚII CU CIROZĂ HEPATICĂ DE ETIOLOGIE VIRALĂ AFLAȚI SUB TRATAMENT CU IMUPURIN ȘI IMUHEPTIN

## CLINICAL, BIOCHEMICAL AND IMMUNOLOGICAL ASPECTS IN THE PATIENTS WITH HEPATIC CIRRHOSIS UNDER THE TREATMENT WITH IMUPURIN AND IMUHEPTIN

Eugen TCACIUC<sup>1</sup>, Veceaslav CIUHRII<sup>2</sup>

1 - doctor în medicină, conferențiar universitar, Clinica medicală nr. 1, departamentul Medicină internă, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie «Nicolae Testemițanu» din Republica Moldova.

2 - doctor în biologie, director al companiei NEWTONE LABORATORIES

### Summary

The purpose of this study was to examine the evolution of clinical, biochemical and immunological parameters in patients with liver cirrhosis under the influence of treatment with Imuheptin and Imupurin. After 3 months of treatment was found complete regression or decrease of clinical signs and syndroms: dyspeptic and astenovegetativ syndroms. The positive evolution of clinical signs was confirmed by results of laboratory investigations. Decrease of ALT activity in all monitored patients were found and decrease of CIC. During the study all patients established good tolerability of the administered medication.

Key words: cirrhosis, treatment, Imupurin, Imuheptin.

### Rezumat

Studiul dat a fost efectuat cu scopul de a cerceta evoluția parametrilor clinico-biochimici și imunologici la bolnavii cu ciroză hepatică sub influența tratamentului cu Imupurin și Imuheptin. După 3 luni de tratament s-a constatat regresia totală sau diminuarea exprimării sindroamelor și simptomelor clinice principale: dispepsic și astenovegetativ. Evoluția pozitivă a simptomatologiei clinice a fost confirmată prin rezultatele investigațiilor de laborator. S-a constatat diminuarea activității ALAT la toți pacienții supravegheați, micșorarea CIC. Pe parcursul studiului toți pacienții au constatat toleranța bună a terapiei administrate.

Cuvinte cheie: ciroză, tratament, Imupurin, Imuheptin.

### Резюме

Клинико-биохимические и иммунологические аспекты у пациентов с циррозом печени вирусной этиологии при терапии Имупурином и Имугептином. Настоящее исследование было проведено с целью изучения динамики клинико-биохимических и иммунологических показателей у пациентов с циррозом печени при лечении Имупурином и Имугептином. Назначенное лечение способствовало полной регрессии или уменьшению выраженности клинических синдромов и симптомов: диспептического и астено-вегетативного. Положительная динамика клинической симптоматики была подтверждена результатами лабораторных анализов. Было выявлено снижение активности АлАТ и уменьшение ЦИК. В ходе исследования все пациенты отметили хорошую переносимость назначенных препаратов. Ключевые слова: цирроз, лечение, Имупурин, Имугептин.

### Introducere

Ciroza hepatică este o boală gravă a ficatului ce se caracterizează printr-o prevalență înaltă, morbiditate mare și un înalt procent de invaliditate și decese.

Cauza dezvoltării cirozei de origine virală a ficatului este infecția virală – HBV, HCV, HDV sau asocierea acestor virusi. Un rol la fel important în dezvoltarea cirozei îl ocupă și asocierea alcoolului la cele sus enumerate. Anual din cauza diverselor complicații ale hepatitei virale mor aproape 2 milioane de oameni, inclusiv aproximativ 700.000 de ciroză hepatică și a complicațiilor sale. Giroza hepatică este una dintre cele șase cauze de deces în intervalul de vîrstă între 35-60 de ani, variind de la 14 la 30 de cazuri la 100 mii populație [3, 4, 5, 9].

În legătură cu aceasta, la momentul actual farmacologii, clini-

cienii și oamenii de știință sunt în căutare de noi abordări și metode de tratament cu preparate alternative a pacienților cu hepatite virale și ciroze hepatice de etiologie virală [1, 2, 6, 7, 8].

Centrul de Cercetare InsectFarm, România (reorganizat în NEWTONE LABORATORIES), a elaborat preparate de origine entomologică - Imuheptin și Imupurin, obținute prin utilizarea biotehnologiei unice care conține ca substanțe active extrase din țesuturi de insecte Lepidoptere. Preparatele IMUHEPTIN și IMUPURIN produse de FARMAPRIM SRL, în colaborare cu NEWTONE LABORATORIES, România, sunt destinate pentru tratamentul hepatitei virale și cirozei hepatice.

Scopul acestui studiu a fost de a investiga eficacitatea și siguranța administrării preparatelor IMUHEPTIN și IMUPURIN în tratamentul cirozei hepatice de etiologie virală la adulți.

## Materiale și metode

Într-un studiu prospectiv, deschis, paralel, unicentric au participat 33 pacienți cu ciroză hepatică de etiologie virală din care 22 pacienți cu clasa A după Child-Pugh și 11 pacienți cu clasa B după Child-Pugh cu vârsta cuprinsă între 19 – 68 ani. Majoritatea pacienților au fost cu vîrstă aptă de muncă. Durata bolii a fost de 2 – 3 ani la 23 (69,7%) pacienți și la 10 (30,3%) pacienți respectiv 4 – 5 ani. Distribuția pacienților în funcție de sex și vîrstă este prezentată în tabelul 1, diagrama 1.

**Tabelul 1**  
Caracteristica pacienților incluși în studiu

Indecele	Pacienții	
	Nr.	%
Numărul pacienților	33	15,6
Femei	16	48,5
Bărbați	17	51,5
Vîrsta medie, ani	43,48±1,72	

Diagrama 1. Repartiția pacienților în funcție de sex și de vîrstă (n – numărul pacienților)

**Indicii cercetați** în cadrul studiului: simptomele clinice (subiective și obiective); hemoleucograma și trombocitele; parametrii biochimici sanguini; analiza serologică a singelui pentru markerii specifici ai hepatitelor virale; rezultatele testelor imunologice; rezultatele investigațiilor instrumentale (USG, FEGDS).

**Timp de 3 luni pacienții au administrat per os zilnic, excluzînd alte preparate, IMUHEPTIN, 150 mg/zi, într-o singură priză dimineața și IMUPURIN, 150 mg/zi, într-o singură priză seara. Pentru a evalua eficacitatea tratamentului s-a luat în considerație în complex următoarele:** dinamica simptomelor clinice a pacienților, datele testelor de laborator, concluziile ecografice și datele FEGDS. Criteriu de eficiență a fost considerat diminuarea sau dispariția simptomelor clinice, reducerea sau normalizarea enzimelor hepatice (ALAT și/sau ASAT), îmbunătățirea parametrilor imunologici. **Evaluarea siguranței și toleranței preparatelor administrate în studiu a fost realizată prin analiza** înregistrărilor reacțiilor adverse așteptate și/sau altor efecte nedorite. Prelucrarea statistică a datelor a fost efectuată cu ajutorul criteriilor parametrici și neparametrici. Indicatorii parametrici (programul STATISTICA 7,0) au fost prezentați ca  $M \pm SE$  (M - media aritmetică și SE - eroarea medie), unde a fost considerat rezultat semnificativ cînd  $p < 0,05$ . Pentru indicatorii neparametrici (programul Microsoft Excel, 2007), a fost considerat rezultat semnificativ cînd  $p < 0,1$ .

Studiul clinic a fost realizat în conformitate cu principiile morale, etice și științifice prezentate în Declarația de la Helsinki (versiunea din 1996), Liniile directoare pentru bunele practici clinice (GCP) și cerințele de reglementare în conformitate cu legislația Republicii Moldova.

Rezultatele studiului. La pacienții monitorizați a fost identificată patologie asociată, care nu a fost din punct de vedere clinic importantă (tabelul 2).

**Tabelul 2. Patologia asociată**

Patologia	Pacienți	
	Nr.	%
Gastrită cronică	17	51,5
Pancreatită cronică	24	72,7
Dischinezia căilor biliare	12	36,4
Pielonefrită cronică	3	9,1
Hipertensiune arterială	7	21,2

Cele mai frecvente sindroame clinice observate la pacienți au fost: sindromul dispeptic (greață, greutate sau durere în hipochondrul drept și stîng, vărsături, pierderea poftei de mîncare), astenovegetativ (dureri de cap, slăbiciune), hepatomegalic, splenomegalic, artalgic, mialgie și altele (tabelul 3 și diagrama 3).

Pe fundalul tratamentului majoritatea pacienților din ambele grupe au menționat dispariția sau reducerea severității simptomelor mai sus enumerate. Creșterea capacității de lucru și îmbunătățirea stării generale după tratament ce a influențat pozitiv asupra calității vieții pacienților au menționat 24 pacienți (72,7%).

Datele ecografice la majoritatea (87,9%) pacienților au demonstrat o scădere semnificativă a dimensiunii antero-posterioare a lobului drept (15,29±0,19 cm vs 14,44±0,22 cm,  $p < 0,05$ ), lobului stîng al ficatului (7,72±0,15 vs 7,05±0,14 cm,  $p < 0,05$ ) și diametrului venei porte (1,36±0,03 cm vs 1,22±0,01,  $p < 0,05$ ). În 14 cazuri (42,4%) hipertensiunea portală a persistat. De asemenea s-a vizualizat o scădere semnificativă a diametrului longitudinal al splinei (16,45±0,42 cm vs 15,72±0,38,  $p < 0,05$ ). La un pacient splina a fost absentă în urma efectuării splenectomiei. În 4 cazuri (12,1%) a fost găsit lichid ascitic în cavitatea abdominală, care după tratament a persistat la un singur pacient. Rezultatele FEGDS au confirmat, de asemenea, reducerea severității hipertensiunii portale la majoritatea pacienților, prin micșorarea gradului varicelor esofagiene.

Rezultatele monitorizării sindroamelor clinice majore și simptomelor sunt prezentate în tabelul 3 și diagrama 2.

**Tabelul 3**  
Dinamica sindroamelor esențiale sub influența tratamentului

Sindroame	Pacienți			
	Pînă la tratament		După tratament	
	nr	%	nr	%
Dispeptic	33	100	14	42,4*
Asteno-vegetativ	33	100	5	15,2*
Hepatomegalia	33	100	32	96,9
Splenomegalia (n=32)	29	90,6	29	90,6
Icteric	6	18,2*	1	3,0

Notă: \* - diferență statistică ( $p < 0,1$ )

Diagrama 2. Dinamica sindroamelor clinice principale sub influența tratamentului

La pacienții cercetați în cele mai multe cazuri valorile obținute ai indicilor hemoleucogramei au fost în limitele normei, iar analiza rezultatelor înainte și după tratament nu au aratat o diferență statistic semnificativă ( $p > 0,05$ ).

Rezultatele indicilor biochimici în dinamică sunt reprezentate în tabelul 4. Analiza rezultatelor a identificat ameliorarea parametrilor biochimici ai funcției hepatice și anume: tendința de a reduce activitatea ASAT (dar statistic nesemnificativ,  $p > 0,05$ ), scăderea semnificativă în dinamică a valorilor ALAT (1,02±0,21 vs 0,56±0,09,  $p < 0,05$ ) și a nivelului de bilirubină (26,59±2,85 vs 22,44±1,93,  $p < 0,05$ ).

**Tabelul 4**  
Indicii biochimici în dinamică

Indicii /Norma	Valorile	
	Pînă la tratament	După tratament
ALAT, mm/l (0,1 0,68)	1,02 ±0,21	*0,56±0,09
AsAT, U/l (0 46)	72,42±10,92	55,51±4,71
Fosfataza alcalină E/l (100 290)	223,23±17,54	210,99±16,63
GGTP, U/l (b - <45; f - <35)	55,63±12,48	36,66±4,94
Indecele protrombinic, (90 105%)	79,55±1,62	80,99 ±1,58
Proba cu timol, U, (0 4,0)	5,99±0,75	5,83±0,67
Bilirubina, mmol/l, (2,4 19,2)	26,59±2,85	*22,44±1,93
Bilirubina directă, mmol/l, (0 5,6)	5,84±1,63	3,88±0,84

Notă: \* - diferență statistică ( $p < 0,05$ );

Rezultatele parametrilor imunologici au identificat supresia sistemului imunitar de diferit grad de severitate la toți pacienții (tabelul 5). După tratament s-a identificat o ușoară creștere a numărului limfocitelor CD3 (38,36±2,18) și valori-



lor indicelui CD3 + / CD20 + (2,20±0,16), o ușoară scădere a numărului de limfocite CD20 + (19,61 ± 1,33), precum și o reducere a CIC până la valorile normale (59,18±7,16). Cu toate acestea, este necesar de menționat că diferența dintre valorile parametrilor imunologici înainte și după tratament a fost statistic ne semnificativă (p>0,05).

**Tabelul 5.**  
**Indicii imunologici în dinamică**

Indicii /Norma	Valorile	
	Până la tratament	După tratament
CD3+limf., % (55-75)	37,88±2,09	38,36±2,18
CD3+ limf. /10 <sup>9</sup> /l (0,9-1,5)	0,70±0,07	0,73±0,09
CD4+ limf., % (38-58)	24,85±1,61	24,63±1,74
CD4+ limf. x10 <sup>9</sup> /l (0,7-1,1)	0,48±0,06	0,47±0,06
CD8+ limf., % (12-28)	13,03±1,38	14,51±1,22
CD8+ limf. x10 <sup>9</sup> /l (0,23-0,43)	0,22±0,03	0,29±0,04
CD20+ limf., % (9-18)	23,73± 2,09	19,61± 1,33
CD20+ limf. x10 <sup>9</sup> /l (0,18-0,32)	0,42±0,05	0,37±0,05
CYC, % ≤60	75,51±9,86	59,18±7,16
CD3+/CD20+ (2,5-5,0)	1,99±0,17	2,20±0,16

Notă: - diferența statistică lipsește (p>0,05);

## Discuții

Terapia combinată cu Imupurin și Imuheptin pe parcursul a 3 luni de tratament a dus la regresia simptomelor clinice la majoritatea pacienților. În dinamică a fost depistată regresia severității sau dispariția următoarelor sidroame: dispeptic, astenovegetativ, icteric și artralgie. De asemenea, s-a determinat micșorarea dimensiunilor ficatului și descreșterea hipertensiunii portale. Dinamica pozitivă a simptomologiei clinice a fost confirmată de rezultatele testelor de laborator.

Reducerea activității ALAT și ASAT demonstrează un efect hepatoprotector. Printre parametrii imunologici s-a observat o tendință de scădere a nivelului elevat inițial al CIC.

Pe durata studiului toți pacienții au raportat o toleranță bună a medicamentelor administrate. Nu au fost identificate efecte secundare grave care ar fi necesitat întreruperea tratamentului.

## Concluzii

1. Terapia combinată cu preparatele Imupurin și Imuheptin, capsule 150 mg, a demonstrat un efect terapeutic bun în tratamentul pacienților cu ciroze hepatice de etiologie virală, ameliorare confirmată de parametrii clinici, biochimici, imunologici și instrumentali.
2. Terapia indicată a demonstrat efectul hepatoprotector al preparatelor Imupurin și Imuheptin la pacienții cu ciroză hepatică de etiologie virală.
3. În rezultatul tratamentului cu preparatele Imupurin și Imuheptin, capsule 150 mg, efecte secundare semnificative nu au fost vizualizate.

## Referințe:

1. Bacinschi Nicolae. Entomological Hepatoprotectors. Chișinău, 2012:312p.
2. Ghicavii V., Pogonea I., Bacinschi N., Andrieș L. Entomotherapy, a New Strategy in Medicine. Farmacist.ro. 2011; 2, VIII(139):34-39.
3. Falck-Ytter Y., Mc.Cullough A. J. Cirrhosis. American College of Physicians. PIER, Physicians Information and Education Resource, 2006.
4. Lok A., Brian S. F., McMahon J. Chronic Hepatitis B. AASLD Practice Guideline. Hepatology, 2007;45(2):507-539.
5. Ghany Marc G., Doris B. Strader, David L. Thomas, and Leonard B. Seeff. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: An Update. AASLD Practice Guidelines. HEPATOLOGY, April 2009: 1335-74
6. Pântea V., Chronic and Acute Viral Hepatitis C, B and D. Clinical, Epidemiologic, Immunologic, Evolution and Treatment Peculiarities. Actual Situation. Chișinău, 2009:224 p.
7. Pântea V., Cușnir Gh., Ghicavai V., Ciuhrii V. Treatment with Imuheptin in Chronic Viral Hepatitis C. Romanian Journal of Gastroenterology. The XV National Hepatology Congress with the international participation. Final program. In: summaries volume. Bucharest, Romania, 2005: 87-88.
8. Pântea V. Treatment of Chronic Viral Hepatitis C and B with Imuheptin. Scientific records of Nicolae Testemițanu SUMP. Edition VII. Volume 3. Chișinău, 2006: 54 – 57
9. Яковенко А.В., Яковенко Э.П., Карпова Р.В. Цирроз печени, клинико-патогенетические аспекты. Фарматека, 2012;13: 32-36

## ИЗУЧЕНИЕ ДИУРЕТИЧЕСКОЙ СПОСОБНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ДОЗИРОВОК ПРЕПАРАТА УРОЛЕСАН ПРИ УРОЛИТИАЗЕ

### THE INVESTIGATION OF THE UROLESAN DIURETIC ACTION OF THE DIFFERENT DOSAGES IS IN UROLITHIASIS

**С.С. КАРИЕВ**

(Урологическая клиника Института Усовершенствования Врачей, Ташкент, Узбекистан).

#### **Abstract.**

The preparations of herbal nature are wide popular for the additional and prolonged stimulation of diuresis. The complex herbal preparation Urolesan (joint-stock company "Galichpharm", Ukraine) is applied in the practical medicine, including the urology, for more than 50 years. The diuretic action of the sublingual drops of Urolesan in the most spread type of stone formation – calcium urolithiasis, in the region with hot and dry climate as the diuretic drug for the prolonged application, are not yet studied.

It has been performed the analysis of 36 patients with uncomplicated calcium urolithiasis (So, Sres, Rmo categories) and with calcium preurolithiasis. Urolesan in the dosage of 8-10 drops has increased the diuresis for 15.1%. The preparation has mild diuretic action (the increase of diuresis less than 25%) in this dosage. In the dosage of 15-20 drops, Urolesan has increased the diuresis for 34.7% - the moderate diuretic effect (diuresis has been increased more than 25%, but less than 50%). The mechanism of the diuretic action is: the increase of GF (on the average for 40.7% from baseline) and the decrease of CR (for 57.7% from baseline).

Keywords. Complex phytopreparations, Urolesan, diuresis, calcium urolithiasis, phytotherapy, herbal diuretics.

#### **Актуальность.**

После избавления пациента от мочевого камня, первичной задачей для него становится предупреждение повторного камнеобразования. В регионах с жарким и сухим климатом, только усиление питьевого режима, согласно рекомендациям ЕАУ [1, 2], для усиления диуреза часто оказывается недостаточным [3, 4]. В связи с этим возникает необходимость в дополнительной и длительной стимуляции мочеотделения. Применение для этой цели синтетических препаратов нередко проявляется нежелательными побочными действиями [2, 5], что порождает добавочные расходы на дополнительные препараты [6, 7]. В этом отношении препараты растительной природы широко популярны и в современной научной прессе не оставлены без должного внимания [8-15]. Фармацевтический рынок сегодня представлен широким ассортиментом различных комплексных растительных препаратов [16-22].

Изготовители пытаются путем сочетания различных растительных компонентов усилить их эффективность. Тем не менее, завершения данного направления пока ещё не предвидится.

Особое место в ряду растительных препаратов для пациентов с уролитиазом имеет группа терпенов [21-25]. Кроме мочегонного действия они способствуют как самостоятельному отхождению конкрементов так и очищению мочевых путей от фрагментов камней после ЭУВЛ [23-25]. К препаратам данной группы следует отнести и Уролесан (производства АО «Галичфарм», Украина), который применяется в практической медицине, в том числе и урологии уже более 50 лет [26-35]. Особенностью его состава является то, что он содержит растительные компоненты с достаточно разнообразным составом, богатым эфирными маслами (100 мл спиртового раствора содержит эфирное масло пихты (8 г), эфирное масло мяты перечной (2 г), жирное касторовое масло (11 г), спиртовой экстракт семян моркови дикой (23 г), спиртовой экстракт соплодий хмеля (33 г), спиртовой экстракт травы душицы обыкновенной (23 г), трилон Б (0,005 г).). К сожалению, в доступной литературе мы не нашли научной информации по детальному изучению диуретических способностей препарата Уролесан для больных уролитиазом. В частности для нас

было интересно изучить диуретические (мочегонные) свойства сублинвальных капель Уролесан при наиболее распространенном типе литогенеза – кальциевом, в регионе с жарким и сухим климатом, в качестве диуретика для длительного применения.

#### **Материал и методы исследования.**

В данной работе приведены результаты лечения 36 пациентов с неосложненным кальциевым уролитиазом (категорий So, Sres, Rmo) и кальциевым преуrolитиазом, без сопутствующих соматических патологий, отягощающих течение основного заболевания. Средний возраст больных составил 41,6±15,7 лет (17-61 лет). Пациенты были равномерно распределены в две группы, согласно предписанной инструкции препарата дозировке. Перед началом лечения все больные получали общие письменные и устные рекомендации по образу жизни в период проводимого лечения (8 недель фитотерапии Уролесаном) и после прекращения приёма препарата (4 недели после отмены Уролесан).

Пациентам первой группы Уролесан назначали по 8-10 капель - 3 раза в день под язык на сахаре за 30-40 мин до еды, в течение 2-х месяцев. Из 16 пациентов первой группы, у 5 был диагностирован кальциевый преуrolитиаз. У 11 - неосложненный кальциевый уролитиаз. Из них по категориям: So – 5 больных, Sres-3 больных и Rmo - 3 больных.

Во второй группе препарат назначали по 15-20 капель - 3 раза в день под язык на сахаре за 30-40 мин до еды, в течение 2-х месяцев. Из 20 пациентов второй группы, кальциевый преуrolитиаз был диагностирован у 6. У 14 - неосложненный кальциевый уролитиаз. Из них по категориям: So – 4 больных, Sres-3 больных и Rmo - 7 больных.

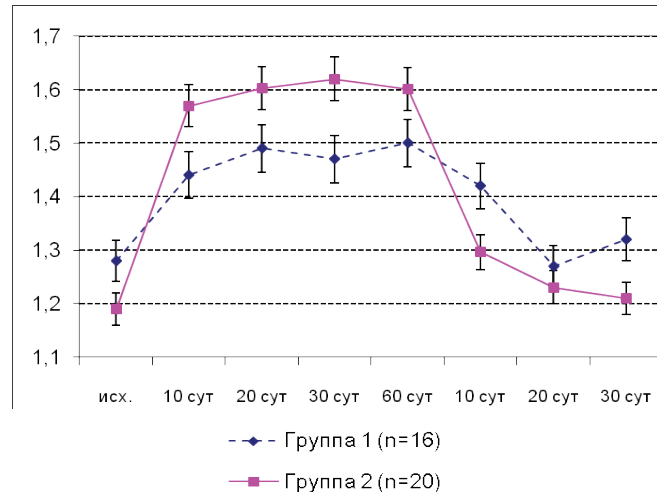
Осмотр пациентов и исследование параметров диуретического состояния почек проводили накануне назначения Уролесан и далее на 10, 20, 30 и 60 сутки приема препарата и каждые 10 суток после прекращения его приёма. Критерии оценки – объём суточного диуреза (ОСД), клубочковая фильтрация (КФ) и канальцевая реабсорбция (КР). Диурез контролировали путем заполнения пациентами дневников. КФ и КР рассчитаны по клиренсу эндогенного креатинина.

**Результаты.**

В группе 1 мы наблюдали, постепенное увеличение ОСД на 12,49%, которое приобрело достоверное различие с исходным уровнем уже к 10 суткам ( $p < 0,05$ ). В дальнейшем диурез держится на этом уровне, но не превышает 1,5л в сутки. Этого объёма, к сожалению, недостаточно для проведения профилактики и метафилактики у пациентов с уролитиазом и преуролитиазом. В среднем в течение всего курса фитотерапии Уролесаном в дозе по 8-10 капель, ОСД увеличился на 15,1%. То есть в данной дозировке препарат обладает слабым мочегонным действием (увеличение диуреза менее 25%).

После прекращения приема капель Уролесан в данной группе 1, ОСД возвращается к исходному уровню только к 20-м суткам наблюдения после отмены.

Сроки Наблюдения	Приём Уролесан					Прекращение приёма		
	исх	10сут	20 сут	30 сут	60 сут	10сут	20 сут	30 сут
Группа 1 (по 8-10 кап, n=16)								
Мср	1,28	1,44	1,49	1,47	1,5	1,42	1,27	1,32
	$\pm 0,19$	$\pm 0,21^*$	$\pm 0,13^*$	$\pm 0,19^*$	$\pm 0,12^*$	$\pm 0,21$	$\pm 0,20$	$\pm 0,21$
Δ% сисх		12,49	16,41	14,67	16,85	10,37	-1,17	2,78
Группа 2 (по 15-20 кап, n=20)								
М(ср)	1,19	1,57	1,61	1,62	1,61	1,29	1,23	1,21
	$\pm 0,29$	$\pm 0,31^*$	$\pm 0,39^*$	$\pm 0,404^*$	$\pm 0,31^*$	$\pm 0,25^*$	$\pm 0,24^*$	$\pm 0,22$
Δ% сисх		32,59	35,15	36,26	34,96	9,19	3,85	2,29
P<0,05* - с исходным, " - с предыдущим								



**Диаграмма 1. Динамика диуреза в группах.**

В группе 2, исходная величина ОСД ( $1,19 \pm 0,29$  л) оказалась достоверно ниже, чем в группе 1 ( $1,28 \pm 0,19$  л). Но диуретический эффект в первые 10 суток был значительно выраженным, чем в группе 1. Так прирост составил в данной группе 32,59% (от  $1,19 \pm 0,29$  л до  $1,57 \pm 0,31$  л,  $p < 0,05$ ). В последующие сроки контроля (20, 30 и 60 сутки фитотерапии) ОСД имел дальнейшую продолжающуюся тенденцию роста (до  $1,61 \pm 0,39$ ;  $1,62 \pm 0,404$  и  $1,61 \pm 0,31$  л соответственно). Хотя эти величины и не имеют между собой достоверного различия, но они значимо превышают исходный уровень. В среднем за весь период фитотерапии Уролесаном, ОСД увеличился на 34,74% и превышал порог в 1,6л/сут. Этот уровень диуреза уже следует считать приемлемым для метафилактики уролитиаза и профилактики преуролитиаза. А данная дозировка Уролесан показывает уже умеренный диуретический эффект - диурез увеличился больше 25%, но меньше 50%.

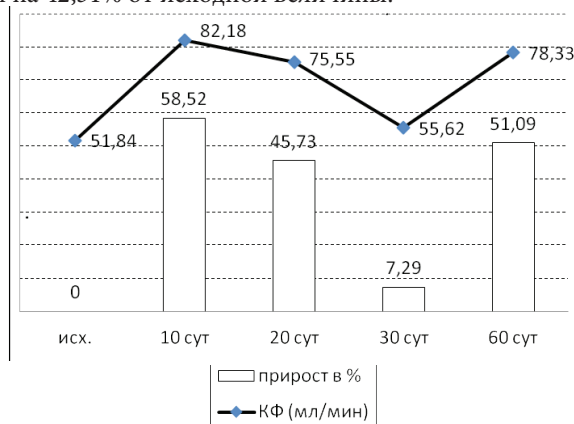
После прекращения приема препарата, к сожалению

уже на 10 сутки после отмены препарата, диурез резко снизился до  $1,29 \pm 0,25$  л ( $p < 0,05$ ). Для последующего анализа механизма диуретического действия препарата, была отобрана доза в 15-20 капель 3 раза в день. Так как эта доза (эта сила диуретического действия) оказалась наиболее оптимальна для лечения пациентов с кальциевым уролитиазом и кальциевым преуролитиазом.

Назначение препарата привело к росту показателя КФ на 58,52% от исходной величины уже к 10 суткам фитотерапии ( $p < 0,05$ ). В последующие сроки контроля КФ имела тенденцию снижения, но оставалась достоверно выше исходного уровня (Табл. 2). В среднем период фитотерапии КФ был в среднем на уровне 72,92 мл/мин, что выше исходного на 40,66%. Только к 30-м суткам мы наблюдали достоверное снижение КФ. В этот период уже нет различия с исходным, до лечения показателем КФ. Возможности дать интерпретацию или связать с чем-либо причину этого резкого колебания КФ на данном этапе фитотерапии мы пока не можем (диаграмма 2).

	исх	10сут	20 сут	30 сут	60 сут
М(ср)	51,84	82,18	75,55	55,62	78,33
	$\pm 22,08$	$\pm 31,46^*$	$\pm 24,45^*$	$\pm 20,03^*$	$\pm 18,05^*$
Прирост в %		58,52	45,73	7,29	51,09
P<0,05* - с исходным, " - с предыдущим					

В аналогичные сроки наблюдалось и изменение КР до 98,88% в среднем за весь период фитотерапии или на 1,24% от исходной величины (табл. 3). Но рассчитать достоверность изменений данного параметра в данном измерении не представилось возможным. В связи с этим для объективизации сравнения этого показателя, мы провели сравнение его не в процентном отношении, а в абсолютных величинах из расчёта в мл/мин при помощи пересчёта от величины КФ в соответствующие сроки (табл. 4). Так оказалось, что в среднем КР увеличилась до 72,09 мл/мин или на 42,31% от исходной величины.



**Диаграмма 2. Изменения КФ в динамике (группа 2).**

	исх	10сут	20 сут	30 сут	60 сут
М(ср)	97,67	98,94	99,04	99,02	98,5
	$\pm 1,78$	$\pm 0,56$	$\pm 0,67$	$\pm 0,46$	$\pm 0,45$
Прирост в %		1,31	1,41	1,39	0,85
P<0,05* - с исходным, " - с предыдущим					

КР мл/мин	исх	10сут	20 сут	30 сут	60 сут
М(ср)	50,66	81,36	74,81	55,05	77,14
	$\pm 21,62$	$\pm 31,40^*$	$\pm 24,25^*$	$\pm 19,79^*$	$\pm 17,76^{**}$
Прирост в %		60,61	47,68	8,68	52,28
P<0,05* - с исходным, " - с предыдущим					

Как следует из таблицы 4 и наглядно представлено на диаграмме 3, уже к 10-м суткам фитотерапии изменения КР носят достоверный характер. Данные величины стабильны в течение 20 суток. Но к 30 дню курса как и КФ, показатели КР так же снижаются ( $p < 0,05$ ). Далее к 60-м суткам мы наблюдали вновь обратное увеличение КР до уровня 10 и 2- суток фитотерапии.

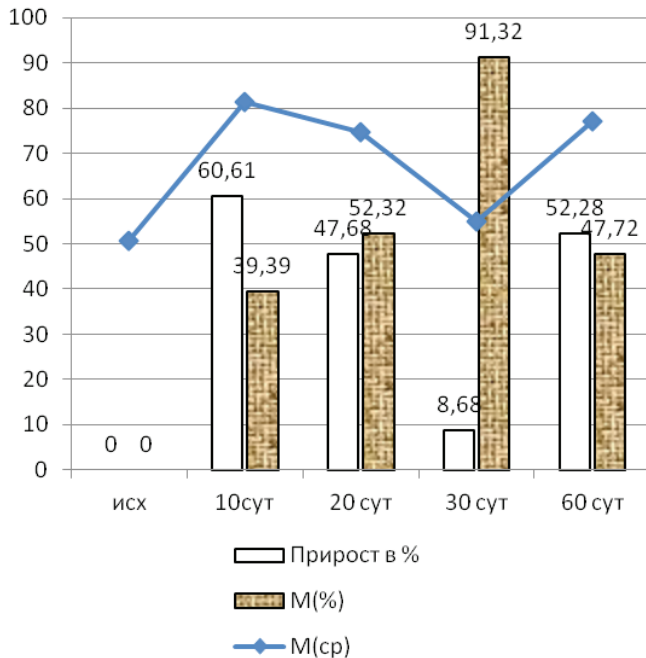


Диаграмма 3. Динамика КР: данные при пересчёте в мл/мин и сравнение в %.

### Обсуждение

Для пациентов с неосложненным кальциевым уролитиазом и кальциевым преуролитиазом считается достаточным выполнение общих рекомендаций. Но для нашего жаркого региона только усиление питьевого режима для достижения адекватного (для предупреждения литогенеза) объёма диуреза недостаточно. Поэтому приходится прибегать к назначению дополнительных стимуляторов мочеотделения. Считается, что фитопрепараты самые безвредные средства достижения данной цели. В практической медицине, диуретические способности препаратов являются основным критерием выбора. Хотя, как показывают опросы, врачи даже не обращают внимания на их мочегонную силу и тем более на наличие каких-либо других свойств изменять мочевые факторы литогенеза. Неоспорим факт, то что, кроме результатов фармакогнозических исследований информация по свойствам лекарственных растений при МКБ очень скудная.

Из 36 пациентов, результаты лечения которых отобраны для анализа, 25 человек (69,4% от общего числа) лица у которых отходили или были удалены кальциевые камни. Причём у 10 пациентов этого контингента было рецидивное камнеобразование (Rmo). Остальные 15 – с первичным камнеобразованием (So, Sres). Остальные 11 пациентов – лица с кальциевым преуролитиазом, у которых в анамнезе были приступы почечной колики и в моче наблюдали кристаллы оксалаты.

Изучено состояние пациентов минимум через 1 месяц после перенесенной колики, отхождения или удаления камня. В ходе лечения мы так же вели учёт баланса между объёмами потребляемой жидкости и выделяемой мочи. Важным условием считали, чтобы выделяемая почками за сутки моча составляла 80% от объёма потребляемой пациентами в течение суток жидкости.

Полученные результаты продемонстрировали, что Уролесан в дозе по 8-10 капель, увеличил суточный диурез только на 15,1%. В данной дозировке препарат обладает слабым мочегонным действием (увеличение диуреза менее 25%). В дозе 15-20 капель, Уролесан увеличил суточный диурез уже на 34,74 %, то есть продемонстрировал умеренный диуретический эффект (диурез увеличился больше 25%, но меньше 50%). Это позволяет предложить, что доза по 15-20 капель наиболее оптимальна для лечения пациентов с кальциевым уролитиазом и кальциевым преуролитиазом. В данной дозировке препарат увеличивает диурез за счёт роста КФ в среднем на 40,66% от исходной величины и более выраженное снижение КР на 57,69%. То есть сочетанного влияния, как на процессы фильтрации, так и реабсорбции.

После прекращения приема капель Уролесан в группе 1, ОСД возвращается к исходному уровню только к 20-м суткам наблюдения после отмены. То есть мочегонный эффект при дозировке Уролесан по 8-10 капель следует считать стойким. Повторный курс фитотерапии направленной только на увеличение диуреза, следует проводить не позже чем через 3 недели после завершения предыдущего.

После прекращения курса фитотерапии Уролесаном в дозе по 15-20 капель, к сожалению уже на 10 сутки после отмены препарата, диурез резко снизился до  $1,29 \pm 0,25$  л ( $p < 0,05$ ). С одной стороны этот феномен подтверждает, что увеличение диуреза связано непосредственно с приёмом препарата. С другой стороны мы обнаружили, что продолжительность диуретического действия препарата в данной дозировке после прекращения его приёма, оказалась непродолжительной. В подобных случаях, повторный курс с целью только увеличения диуреза, следует проводить не позже чем через 2 недели после завершения предыдущего.

### Выводы

При назначении капель Уролесан в дозе по 8-10 капель - 3 раза в день под язык на сахаре за 30-40 мин до еды, в течение 2-х месяцев диурез увеличивается в среднем на 15,1%. При назначении препарата в дозе по 15-20 капель - 3 раза в день происходит увеличение диуреза на 34,74% в среднем от исходной величины. То есть наиболее эффективной дозой для стимуляции диуреза у пациентов с неосложненными формами кальциевого уролитиаза и кальциевого преуролитиаза следует считать по 15-20 капель 3 раза в день.

Механизм диуретического действия препарата достигается за счёт увеличения КФ (в среднем на 40,66% от исходной величины) и более выраженного снижения величины КР (в среднем на 57,69% от исходной величины). Продолжительность диуретического действия Уролесана в данной дозировке после прекращения курса фитотерапии составляет 10 дней.

Повторные курсы стимуляции диуреза у пациентов с кальциевым уролитиазом и преуролитиазом, после фитотерапии Уролесаном в дозе 8-10 капель следует проводить не позже 3-х недель, а после курсов Уролесаном по 15-20 капель – не позже чем через 2 недели.

## Литература.

1. Tiselius HG, Alken P, Buck C, Gallucci M, Knoll T, Sarica K, Türk, C. 2009. EAU Guidelines on urolithiasis. European Association of Urology:1-116.
2. Türk, C, Knoll T, Petrik A, Sarica K, Straub M, Seitz C. 2011. EAU Guidelines on urolithiasis. European Association of Urology:1-104.
3. Gaybullaev A.A., Kariev S.S., Tursunov B.Sh. The Possibility to Contribute on Diuresis and Calciuria in Idiopathic Calcium Urolithiasis. J. of Endourology, 2005, Vol. 19, Sup. 1, p. 156
4. Кариев С.С. Воздействие лекарственных растений диуретического действия (кукурузных рыльцев, эрвы шерстистой, янтака ложного, зверобоя пронзенного) на компоненты камнеобразования при оксалатном нефролитиазе. Автореферат дис. канд. мед. наук -Ташкент, 1999. 28с.
5. Hymes LC, Warsaw BL. Thiazide diuretics for the treatment of children with idiopathic hypercalciuria and hematuria. J Urol 2007; 138:1217
6. Nickar MJ., Peterson R., Pak CY. Use of potassium citrate as potassium supplement during thiazide therapy of calcium nephrolithiasis. J Urol 1984; 131(3):430-3.
7. Strohmaier WL. 2000. Volkswirtschaftliche Aspekte des Harnsteinleidens und der Harnsteinmetaphylaxe. Urologe A 39:166-170.
8. Valenta P, Fernandes E, Carvalho F, Andrade PB, Saebra RM, Bastos ML. 2003. Hydroxyl radical and hypochlorous acid scavenging activity of small Centaury (centaurium erythraea) infusion. A comparative study with green tea (Camellia sinensis). Phytomedicine 10:517-522
9. Ramsout R. et al. Investigation of the effects of Phyllanthus niruri on in vitro calcium crystallization. Eur Urol Suppl. 2011; Vol. 10, Issue 7, p.467
10. Wittenberger R, Naber KG. 1980. Therapie des chronisch-rezidivierenden Harnwegsinfektes mit Phytotherapeutika. Therapiewoche 30:4269-4279
11. Yamahara J, Konoshima T, Sawada T, Fujimura H. 1978. Biologically active principles of crude drugs: pharmacological actions of Swertia japonica extracts, swertiamarine and genticianine. Ykugaku Zasshi: 1446-1451
12. Yarnell E. 2002. Botanical medicines for the urinary tract. World J Urol:285-293
13. Haloui M, Louedec L, Michel JB, Lyoussi B. 2000. Experimental diuretic effects of Rosmarinus officinalis and Centaurium erythraea. J Ethnopharmacol 21:465-472.
14. Chou-Huang Tsai Yu-Cheng Chen Lih-Der Chen. A traditional Chinese herbal antilith formula, Wulingsan, effectively prevents the renal deposition of calcium oxalate crystal in ethylene glycol-fed rats. Urol Res, 2008; 36, p.17-24
15. Mercieca A. et al. "Xkattapietra"; Phytotherapy of UL in Mediterranean culture and history. Eur Urol Suppl. 2011; Vol. 10, Issue 7, p.504
16. Амосов А.В., Аляев Ю.Г., Саенко В.С. Растительный лекарственный препарат Канефрон Н в послеоперационной метафилактике мочекаменной болезни. Урология, "Медицина", 2010, №5, с.65-71.
17. Григорян В.А., Амосов А.В., Султанова Е.А., Шпоть Е.В., Крупинов Г.Е., Акопян Г.Н. Применение Канефрона Н при мочекаменной болезни."РМЖ (Русский Медицинский Журнал)" 2011: № 16, реф.№ 1033
18. Srivastava R.K. et al. Role of Cystone in Management of Urinary Tract Infections. Current Medical Practice, 1991: (35), 4, 89-94.
19. Veereshwar Bhatnagar, Agarwal, S., Gupta, S.K., Effect of Cystone on pediatric urolithiasis with special reference to urinary excretion of calculogenesis inhibitors. Medicine Update 2004;11(11), 47-54.
20. Константинова О.В., Чудовская М.В., Кульга Л.К., Яненко Э.К. Показания к применению фитопрепаратов – Уролесана, Фитолизина, Цистона – при мочекаменной болезни. Материалы 4 всесоюзного съезда урологов 10-12 октября 1990г. Москва.
21. Сивков А.В., Дзернов Н.К., Черепанова Е.В., Константинова О.В., Голованов С.А., Шадркина В.А. Результаты применения препарата «Роватинекс» у больных, страдающих уролитиазом. Экспериментальная и клиническая урология, 2011: №4 с. 21-24
22. Thorsten Bach. Preclinical and Clinical Overview of Terpenes in the Treatment of Urolithiasis. Eur Urol Suppl. 2010; Vol. 8, Issue 12, 814:818
23. Павлов В.Н., Алексеев А.В., Гатиятуллина Р.С., Чингизова Г.Н. Влияние терапии оригинальным растительным лекарственным препаратом на показатели водно-электролитного обмена после дистанционной литотрипсии у пациентов с нефролитиазом. "РМЖ (Русский Медицинский Журнал)" 2010: № 17, реф.№1090.
24. Качук В.Н., Аль-Шукри С.Х., Аммо Ризан. Опыт применения фитотерапии у больных нефролитиазом после дистанционной ударноволновой литотрипсии. Урология, «Медицина», 2010: №5, с.8-10.
25. Romics I., Siller G., Kohnen R., Mavrogenis S., Varga J., Holman E.. Improving Stone Clearance After ESWL in Urolithiasis Patients by a Special Terpene Combination (RowatinexW): Results of a Placebo-Controlled, Randomized Trial. Eur Urol Suppl. 2010: Vol. 8, Issue 12, 819-825
26. Антонян И.М., Шукин Д.В., Мегера В.В., Россихин В.В., Стецишин Р.В., Мысько С.Я., Зеленский А.И., Шусь А.В., Базаринский О.Г., Якубовский В.Н. Современные тенденции в диагностике и лечении острого неосложненного пиелонефрита. Новости медицины и фармации в мире. 2011: № 15 (378), с.6-9.
27. Гресько І. В. Комплексне лікування хронічного пієлонефриту з використанням уролесану, біотичних доз хлориду кобальта та норваску. Автореферат дис. канд. мед. наук. — Івано-Франківськ, 1997. — 21 с.
28. Дельва Ю. В., Нейко Е. М., Шпак Б. Ю. Влияние Уролесана на гемодинамику у больных хронической ишемической болезнью сердца // Врачебное дело. 1962: № 4. С. 29–30.
29. Карлов М. Растворяет камни внутри нас // Изобретатель и рационализатор. 1982: №6, С.8–10.
30. Макаренко М. В., Говсеев Д. А., Панайтиди В. Б., Алауи И. Ю. Применение Уролесана у беременных с инфекцией мочевых путей // Репродуктивное здоровье женщины. 2002: № 1 (10). С. 26–28.
31. Нейко Е. М., Дума З. В., Дельва Ю. В., Шпак Б. Ю. и др. Уролесан в лечении больных стенокардией // Врачебное дело. 1989: № 11, С. 57–59.
32. Нейко Е. М., Скробач Н. В. Применение уролесана и феникаберана в комплексном лечении хронических холециститов // Врачебное дело. 1985: № 7. С. 13–16.
33. Терещенко Н. К. Применение Уролесана в комплексном лечении хронического простатита // Здоровье мужчины. 2002: № 1. С. 39–42.
34. Киселева Т.Л., Дронова М.А., Препарат «Уролесан» с точки зрения современных представлений о биологически активных веществах растительного происхождения. Поликлиника, 2011: 4, с.31-33.
35. Терещенко Н.К. Применение Уролесана в комплексном лечении хронического простатита. Здоровье мужчины. 2002: №1, С 39-42.

# PREPARATELE ENTOMOLOGICE IMUHEPTIN ȘI IMUPURIN ÎN TRATAMENTUL HEPATITELOR VIRALE CRONICE B, C ȘI D

## ENTOMOLOGICAL DRUGS IMUHEPTIN AND IMUPURIN CAPSULES 150 MG IN THE TREATMENT OF CHRONIC VIRAL HEPATITIS B, C AND D

Victor PANTEA<sup>1</sup>, Veceaslav CIUHRII<sup>2</sup>

1- d.h.ș.m., profesor universitar, catedra de Boli Infecțioase Facultatea Educație Continuă în medicină și farmacie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie «Nicolae Testemițanu» Republica Moldova.

2- d.ș.b., director al companiei NEWTONE LABORATORIES

### Summary

The purpose of this study was to examine the evolution of clinical, biochemical and immunological parameters in patients with chronic viral hepatitis under the influence of treatment with Imuheptin and Imupurin. After 3 months of treatment was found complete regression or decrease of clinical signs and syndroms: dyspeptic and astenovegetativ syndroms, hepatomegaly, splenomegaly, artralgy. The positive evolution of clinical signs was confirmed by results of laboratory investigations. Decrease of ALT and AST activity in all monitored patients and decrease of thymol test level were found. It was found immunomodulating effect: increase of the CD4 + - and CD3 + - lymphocytes and decrease of the CD20 + - lymphocytes and CIC. During the study all patients established good tolerability of the administered medication.

**Key words:** cronic viral hepatitis, treatment, Imupurin, Imuheptin.

Preparatele entomologice IMUHEPTIN și IMUPURIN capsule 150 mg în tratamentul hepatitelor virale B, C și D

Scopul acestui studiu a fost de a monitoriza evoluția parametrilor clinici, biochimici și imunologici la pacienții cu hepatită cronică virală B, C și D sub influența tratamentului cu Imuheptin și Imupurin. După 3 luni de tratament s-a constatat regresia completă sau diminuarea semnelor clinice și sindroamelor: dispeptic, astenovegetativ, hepatomegalic, splenomegalic și artralgie. Evoluția pozitivă a semnelor clinice a fost confirmată de rezultatele investigațiilor de laborator: scăderea ALAT și AsAT la toți pacienții monitorizați și scăderea nivelului probei cu timol. Sa constatat la fel și un efect imunomodulator: creșterea limfocitelor CD4 + - și CD3 + - și scădere a limfocitelor CD20 + și complexului CYC. În timpul studiului toți pacienții au remarcat o toleranță bună a preparatului administrat.

**Cuvinte cheie:** hepatită cronică virală, tratament, Imupurin, Imuheptin.

### Introducere

Hepatitele virale reprezintă o problemă globală importantă atât medico-socială cât și economică [1,3,4,5,9,10,11,12]. Tratamentul actual al hepatitelor virale cronice B, C și D este cel viral cu interferoni pegilați și analogi nucleozidici/nucleotidici, care este foarte costisitor și de lungă durată și cu diverse reacții adverse și multiple contraindicații, ce se referă la sistemul nervos, cardiovascular, imun etc., astfel beneficiind de acest tratament numai 30 – 40 % din pacienți [9,11,12].

La ora actuală se caută intens noi abordări cu preparate alternative în tratamentul pacienților cu hepatite virale [2,6,11,12]. Centrul de cercetări științifice InsectFarm din România (reorganizat în NEWTONE LABORATORIES) a elaborat preparate de origine entomologică – IMUHEPTIN și IMUPURIN, capsule 150 mg, având în componența sa ca substanțe active extricate din insecte din familia *Lepidoptera* utilizate în tratamentul hepatitelor virale.

Preparatele date sînt fabricate de compania ARENA GROUP SA, România sau FARMAPRIM SRL, R. Moldova în colaborare cu NEWTONE LABORATORIES, România.

Scopul studiului a fost de a investiga eficacitatea și siguranța administrării preparatelor medicamentoase IMUHEPTIN și IMUPURIN, capsule 150 mg, în tratamentul hepatitelor virale cronice.

### Materiale și Metode

Studiul clinic dat este unul prospectiv, multicentric, deschis, paralel, realizat în instituții Medico-sanitare publice din Republica Moldova.

Conform ordinului Ministerului Sănătății RM Nr. 95 din 09.04.2009 și deciziei Comitetului Național de Etică Nr.293 din 19.03.2009 studiul s-a petrecut la Catedra de Boli Infecțioase, USMF «N. Testemițanu», Facultatea Educație Continuă în Medicină și Farmacie, ÎMSP Spitalul Clinic de Boli Infecțioase «Toma Giorbă» din or. Chișinău, ÎMSP Spitalul Municipal din or. Bălți, ÎMSP Spitalul Raional din or. Cahul, ÎMSP Spitalul Raional din or. Edineț, ÎMSP Spitalul Raional din or. Orhei, ÎMSP Spitalul Raional din or. Soroca, ÎMSP Spitalul Raional din or. Ungheni, în perioada de la 10.09.2009 pînă la 24.12.2010.

În studiul clinic au participat 178 pacienți (cu vîrsta cuprinsă între 19 și 68 ani) cu hepatite virale cronice B, C, B+C și B+D. Caracteristica lor este reprezentată în tabelul 1.

Tabelul 1

Indicile		HBV	HCV	HBV+HCV	HBV+HDV
Numărul pacienților	Nr.	30	72	49	27
	%	16,9	40,4	27,5	15,2
Femei	Nr.	14	41	22	14
	%	46,7	56,9	44,8	51,9
Bărbați	Nr.	16	31	27	13
	%	53,3	43,1	55,1	48,1
Vîrsta medie, ani		42,87 ±1,97	48,85 ±1,24	43,63 ±1,86	38,19 ±2,04

### Caracteristica pacienților

La evaluarea eficacității tratamentului, s-a luat în considerare dinamica simptomelor clinice a pacienților precum și rezultatele biochimice, serologice (ELISA), imunologice și instrumentale (USG) efectuate.

**Timp de 3 luni pacienții** au primit intern zilnic, excluzând alte preparate, IMUHEPTIN o dată în zi - dimineața și IMUPURIN o dată în zi - seara. Siguranța și toleranța preparatelor studiate au fost evaluate în baza apariției efectelor adverse pe parcursul studiului.

Pentru prelucrarea datelor s-a folosit programul **Microsoft Excel specializat** în calcule statistice științifice cu utilizarea criteriilor parametrici (t-Student) și neparametrici (Fisher).

### Rezultatul studiului

Cele mai dese sindroame întâlnite la pacienți și dinamica lor în dependență de tratament este reprezentată în tabelul 2.

**Tabelul 2**  
Dinamica clinică a sindroamelor sub influența tratamentului

Sindroame Nr.	HBV		HCV		HBV+HCV		HBV+HDV		
	%	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	
Dispeptic	1	28	49	100	25	92,6	93,3	61	84,7
	2	8	12	24,5*	7	5,9*	26,7*	26	36,1*
Asteno-vegetativ	1	20	40	81,6	22	81,4	66,7	58	80,6
	2	4	12	24,5*	4	14,8*	13,3*	11	15,3*
Hepatomegalia	1	19	43	87,8	21	77,7	63,3	61	84,7
	2	10	29	59,2*	18	66,7	33,3*	38	52,8*
Splenomegalia	1	4	20	40,8	13	48,1	13,3*	22	30,6
	2	0	14	28,6*	9	33,3	-	10	13,9*
Artalgie	1	13	31	63,3	16	59,3	43,3	48	66,7
	2	7	10	20,4*	5	18,5*	23,3*	12/	46,7*

Notă : \* - pînă (1) și după (2) tratament diferența statistică ( $p < 0,05$ )

Sub influența tratamentului la majoritatea pacienților a fost vizualizat dispariția sau micșorarea severității simptomelor menționate mai sus. Datele USG au confirmat micșorarea hepatomegaliei și splenomegaliei. Creșterea capacității de lucru și îmbunătățirea stării generale după tratament au remarcat majoritatea pacienților cu hepatita virală cronică B (86,7%), C (84,7%), B+C (75,5%) și D (74,1%).

**Rezultatele** în dinamică a indicilor biochimici, reprezentați în tabelul 3, demonstrează scăderea nivelului ALAT, AsAT, GGTP și probei cu timol la toți pacienții participanți în studiu clinic.

**Tabelul 3**  
Dinamica indicilor biochimici ai singelui sub influența tratamentului

Indice/Norma	HBV	HCV	HBV+HCV	HBV+HDV	
ALAT, mm/l (0.1-0.68)	1	0,91±0,16	1,17±0,13	1,15±0,13	1.24±0,18
	2	0,66±0,11	0,74±0,08*	0,87±0,09*	0.92±0,11*
AsAT, un /l (0-46)	1	55,27±8,49	69,6±5,57	69.16±5,77	72,13±6,46
	2	48,49±7,05	59,33±4,16*	62,02±4,85	66,54±5,62
GGTP, un /l (b -45; f -35)	1	28,6±6,55	41,49±5,86	52.38 ±9.9	44,4±11,56
	2	20,55 ± 5,8	32,76±4,58*	39.31±8.36*	30,7±4,86
Proba cu timol, Un.	1	6,36±0,83	5,69±0,41	8.78± 0.98	11,91±1,46
	2	5,53 ±0,77*	5,21 ±0,37*	7.39 ±0.72*	9,59±1,03*

Notă : \* - pînă (1) și după (2) tratament diferența statistică ( $p < 0,05$ )

Modificările relevate din partea sistemului imun în dinamică sînt descrise în tabelul 4

**Tabelul 4**  
Parametrii imunologici în dinamică

Indice/Norma	HBV	HCV	HBV+HCV	HBV+HDV	
CD3+, % (55-75)	1	42.87±2.07	45,27±1,34	43,90±1,55	44,33±2,12
	2	47.13±2.18	50,39±1,43*	48,71±1,56*	49,89±2,12*
CD4+, % (38-58)	1	29.1±1.83	30,03±1,0	28,65±1,08	28,03±1,54
	2	33.67±1.69	35,17±1,33*	33,39±1,45*	34,85±2,02*
CD20+, % (9-18)	1	21.27±1.93	25,07±1,29	23,20±1,37	22,59±1,92
	2	18.87±1.25	20,05±0,94*	18,43±1,54*	17,22±1,41*
CD20+ x109/л (0,18-0,32)	1	0.44±0.05	0,56±0,04	0,49±0,04	0,46±0,06
	2	0.34±0.03*	0,38±0,02*	0,33±0,02*	0,33±0,04*
CYC, % ≤60	1	91.97±9.41	86,93±6,24	74,98±8,30	78,93±12,33
	2	55.03±4.86*	61,04±5,43*	60,20±5,62	54±5,62
CD3+/CD20+ (2.5-5.0)	1	2.68±0.35	2,19±0,14	2,24±0,13	2,3±0,19
	2	2.77±0.22	3,07±0,19*	3,19±0,19*	3,39±0,29*

Notă : \* - pînă (1) și după (2) tratament diferența statistică ( $p < 0,05$ )

Pe parcursul tratamentului la pacienții cu hepatite virale cronice C, D și B+C veridic s-au mărit numărul limfocitelor CD3+ și CD4+ ( $p < 0,05$ ). Tratamentul cu preparate de origine entomologică a demonstrat scăderea veridică a numărului de limfocite CD20+ la toți pacienții ( $p < 0,05$ ), la fel a fost constatată și o scădere veridică a concentrației complexului CYC la pacienții cu hepatite virale B și C ( $p < 0,05$ ). Indicatorul integral a CD3+/CD20+ după tratament s-a mărit veridic la pacienții cu hepatitele virale C, D, B+C ( $p < 0,05$ ).

### Rezultate și discuții

Terapia combinată cu IMUHEPTIN și IMUPURIN a contribuit la îmbunătățirea sau chiar dispariția simptomelor clinice, la fel și la micșorarea dimensiunilor ficatului și a splinei (USG). Scăderea activității ALAT și AsAT demonstrează un efect membranostabilizator (efect hepatoprotector), iar scăderea nivelului probei cu timol relatează despre efectul antiproliferativ a preparatului.

Tratamentul efectuat a demonstrat efect imunomodulator și a dus la normalizarea dezechilibrului parametrilor imunologici (mărirea limfocitelor CD4+- și CD3+ și scăderea limfocitelor CD20+ și complexului CYC). Majoritatea pacienților au remarcat toleranță bună. Nu au fost identificate efecte secundare grave care ar fi necesitat întreruperea tratamentului.

### Concluzii

1. Tratamentul combinat cu preparatele entomologice Imuheptin și Imupurin la pacienții cu hepatite virale cronice B, C și D a contribuit la ameliorarea simptomatologiei clinice, indicilor de laborator (biochimici, imunologici) și instrumentali (ESG).
2. Rezultatele obținute demonstrează că Imuheptin și Imupurin posedă efect hepatoprotector, antiproliferativ și imunomodulator.
3. Efecte adverse semnificative în tratamentul cu Imuheptin și Imupurin nu au fost constatate.

### LITERATURA

1. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of hepatitis C. National Guideline Clearinghouse, 2007.
2. Bacinschi Nicolae. Hepatoprotectoare entomologice, Chișinău, 2012, 312p.

3. Chronic hepatitis B infection. National Guideline Clearinghouse, 2007.
4. Chronic hepatitis B. AASLD practice guideline. Hepatology, 2007, vol.45, no. 2, p.507-539.
5. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. National Guideline Clearinghouse, 2007.
6. Ghicavii V., Pogonea I., Bacinschi N., Andrieş L. Entomoterapia, o strategie nouă în medicină. În: Farmacist.ro. 2011, 2, anul VIII, nr.139, p.34-39.
7. Geng Tao Liu, Yan Li, Huai Ling Wei et al. Toxicity of novel antihepatitis drug bicyclol: A preclinical study. World J. Gastroenterol., 2005, vol. 11 (5), p. 665-671.
8. Min Li, Geng Li. Inhibition of Fas/FasL mRNA expression and TNF $\alpha$  release in concanavalin A included liver in mice by Bicyclol. World J. Gastroenterol., 2004, vol. 10 (4), p. 1775-1779.
9. Pântea V., Hepatitele virale C, B și D acute și cronice. Particularitățile clinice, epidemiologice, imunologice, evolutive și de tratament. Chișinău, 2011, 104p.
10. Pântea V. Hepatitele virale acute și cronice. Actualități. Chișinău, 2009, 224 p.
11. Pântea V., Cușnir Gh., Ghicavii V., Ciuhrii V. Tratatamentul cu Imuheptin în hepatita cronică virală C. Romanian journal of Gastroenterology. Al XV-lea congres Național de Hepatologie cu participare internațională. Program final. În: Volum de rezumate. București, România, 2005, p. 87-88.
12. Pântea V. Tratatamentul hepatitelor cronice virale C și B cu Imuheptină. În: Analele științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Volumul 3. Probleme actuale în medicina intern. Zilele Universității consacrate celor 15 ani de la proclamarea Independenței Republicii Moldova. Ediția VII. Chișinău, 2006, p. 54 – 57.

## УРОЛЕСАН В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ КАЛЬЦИЕВЫМ ПРЕУРОЛИТИАЗОМ И НЕОСЛОЖНЕННЫМ КАЛЬЦИЕВЫМ УРОЛИТИАЗОМ

### UROLESAN IN THE TREATMENT OF THE PATIENTS WITH PREUROLITHIASIS AND UNCOMPLICATED CALCIUM UROLITHIASIS

**С.С. КАРИЕВ**

*(Урологическая клиника Института Усовершенствования Врачей, Ташкент, Узбекистан).*

*Dr.s.kariev@gmail.com*

#### Реферат

Кроме диуретических свойств фитопрепараты способны влиять на некоторые параметры мочевого камнеобразования. Изучив диуретические способности сублингвальных капель препарата Уролесан, исследовано состояние некоторых мочевых факторов кальциевого литогенеза. В дозе по 15-20 капель 3 раза в день препарат изменил экскрецию – кальция, оксалата, неорганического фосфора, мочевой и лимонной кислот, увеличил pH мочи. Расчет индекса AP(CaOx) показал, что препарат снижает активность процессов камнеобразования только при длительном применении. Поэтому, при назначении Уролесан с целью снижения риска повторного камнеобразования, предпочтительным является курс фитотерапии продолжительностью не менее 2-х месяцев. Ключевые слова. Комплексные фитопрепараты, Уролесан, фитотерапия, растительные мочегонные, кальциевый уролитиаз, индекс активности камнеобразования, мочевые факторы риска.

#### Abstract

The phytodrugs, besides diuretic action, are able to influence for some parameters of the urinary stone formation. After the investigation of the diuretic action of sublingual drops of the preparation Urolesan, we have investigated the condition of some urinary factors of the calcium lithogenesis. On administration of the preparation in the dosage of 15-20 drops 3 times a day, it has changed the excretion of calcium, oxalates, inorganic phosphorus, uric acid and citrates, has increased the urinary pH. The index AP [CaOx] calculation has shown that the preparation reduces the activity of lithogenic processes only during long application. Therefore, on administration of Urolesan for the decrease of the risk of recurrent lithogenesis, the duration of the phytotherapy should be not less than 2 months.

Keywords. Complex phytopreparations, Urolesan, phytotherapy, herbal diuretic drugs, calcium urolithiasis, index of ionic activity of stone formation, urinary risk factors.

#### Актуальность

Проблема уролитиаза, несмотря на широкое внедрение современных высокотехнологичных и малотравматичных методов лечения (ЭУВЛ, перкутаные, эндо- и лапароскопические способы), остаётся актуальной [1, 2]. Основные причины этого в том, что факторы рецидивного камнеобразования сохраняются, а эффективность проводимых мер не позволяет полностью их устранить. Вследствие этого высока частота рецидивов. Поэтому выставляя диа-

гноз уролитиаз, мы всегда помним, что он остаётся на всю жизнь и проблема метафилактики становится ведущей для этого пациента.

Но следует не забывать о ещё большей когорте пациентов, у которых пока нет камней, но вследствие кристаллурии часты приступы почечной колики. Эпидемиологические исследования показали, что число больных преуролитиазом в Республики Узбекистан во много раз превышает число пациентов с камнями. На-



пример, в Самаркандской области, число больных уролитиазом составило - 1,9%, а с преуролитиазом - 21,7% [3], в Хорезмской области - 0,8% и 16,8% соответственно [4], в г.Ташкенте - 0,9% и - 1,9% [5]. Именно в состоянии преуролитиаза наиболее целесообразны и эффективны профилактические мероприятия, позволяющие предотвратить последующие процессы формирования камня [3,4,5,6,7,8]. Известно, что если не лечить этих пациентов, в дальнейшем у 20-40% из них кристаллурия завершится формированием конкремента [9,10].

В наших предыдущих исследованиях, была показана способность некоторых фитопрепаратов, изменять отдельные параметры литогенеза, что важно для профилактики и метафилактики [11, 12, 13, 14]. Но ни один из исследованных препаратов в отдельности не оказался способен полностью устранить обнаруженные нарушения метаболизма. Кроме того они оказываются не лишены и побочных, нежелательных эффектов, приводящих порой к усугублению процессов литогенеза. Поэтому, для врачей, важно владеть информацией о свойствах фитопрепаратов для лечения больных уролитиазом. После определения оптимальной диуретической дозы препарата «Уролесан», при длительном назначении у больных с кальциевым преуролитиазом и неосложненными формами кальциевого уролитиаза, на основании вышеизложенного мы решили изучить состояние мочевых факторов литогенеза. Результаты исследования должны способствовать целенаправленному назначению препарата у этих больных.

### Материал и методы исследования

Проведено лечение 20 пациентов с неосложненным кальциевым уролитиазом (категорий So, Sres, Rmo) и кальциевым преуролитиазом (табл. 1). Средний возраст больных составил 41,6±15,7 лет (от 17 до 63 лет). Женщин было 10, как и мужчин (1:1).

Таблица 1. Сведения о пациентах.

n	Пациенты с кальциевым уролитиазом	So	Sres	Rmo	Пациенты с кальциевым преуролитиазом
20	14	4	3	7	6
100%	70%	расчёт от 70% (больные с уролитиазом)			30%
		20%	15%	35%	
	100%	28,6%	21,4%	50%	

Препарат назначали по 15-20 капель - 3 раза в день под язык на сахаре за 30-40 мин до еды, в течение 2-х месяцев. После прекращения приёма препарата наблюдение за состоянием отобранных параметров продолжали ещё в течение 4-х недель. Забор анализов проводили накануне назначения

«Уролесан» и далее на 10, 20, 30 и 60 сутки приема препарата и каждые 10 суток после прекращения его приёма.

Из проведенных исследований были отобраны данные: рН мочи, экскреция с мочой кальция (Ca), магния (Mg), оксалатов (Ox), цитрата (Citr), неорганического фосфора (НФ), мочевой кислоты (Ur).

Реакцию мочи измеряли ионометрическим способом, с применением иономера ЭВ-74. Исследование минерального обмена проводили на аппарате Humalyzer 2000 (Human GmbH, Germany) с использованием реактивов компании Human GmbH (Germany).

Критерием оценки активности процессов камнеобразования в мочевых путях выбрали индекс ионной активности кальций-оксалатного (CaOx) соединения. Для определения индекса мы использовали формулу, предложенную Н.-G. Tiselius [15]:

$$AP (CaOx) = \frac{A \cdot Calcium^{0.8} \cdot Oxalate}{Citrate^{0.2} \cdot Magnesium^{0.2} \cdot Volume^{1.0}}$$

где, коэффициент А равен 1,9; Ca, Ox, Mg, Citr выражены в ммоль/сут, а объем мочи дан в литрах.

### Результаты исследования

Определение средних величин диуреза в динамике проводили на основании заполняемых пациентами дневников. Уролесан показал умеренное мочегонное действие. Диурез в среднем возрос на 34,7% (таб.2). Изменения показателя в течение 2-х месяцев фитотерапии показали, что препарат обладает мягким диуретическим действием - достоверное повышение наблюдалась с 10 суток приёма. А максимального уровня он достиг постепенно к концу первого месяца приема препарата (36,3%; p<0,05) и оставался на таком же уровне и на 60 сутки (34,96%; p<0,05) наблюдения.

После прекращения курса фитотерапии только на 30 сутки объем суточной мочи приблизился к исходному уровню, когда разница составила +2,9%. Следовательно, повторный курс фитотерапии Уролесаном, преследующий минимальную цель – только увеличение диуреза, желательно повторять не позже 1 месяца после завершения предыдущего 2-х месячного цикла.

Реакция мочи у пациентов до начала приёма препарата оказалась относительно низкой (5,81±0,67). Назначение Уролесана привело к росту рН мочи. По непонятной причине на 30 сутки мы наблюдали достоверное резкое снижение показателя до уровня ниже исходного. В последующем, на фоне продолжаемой терапии Уролесаном, отмечен вновь выраженный рост рН мочи (p<0,05). После прекращения приёма Уролесан, рН достоверно снизился уже к 10-м суткам отмены. Это подтверждение непосредственной связи изменений рН мочи с применением препарата. Но с другой стороны, мы видим, что эффект не продолжителен и не сохраняется после отмены Уролесана.

Таблица 2.

Данные основных изученных параметров

Диурез литр/24ч	Исх	10 сут	20 сут	30 сут	60 сут	10 сут	20 сут	30 сут
М(ср)	1,19±0,29	1,57±0,31*	1,603±0,39*	1,62±0,404*	1,601±0,31*	1,296±0,25'	1,23±0,24	1,21±0,22
рН мочи	Исх	10 сут	20 сут	30 сут	60 сут	10 сут	20 сут	30 сут
М(ср)	5,81±0,67	6,17±0,79	6,13±0,22	5,79±0,28'	6,3±0,26**	5,78±0,63'	5,75±0,29	5,78±0,33
Кальций КЦ	Исх	10 сут	20 сут	30 сут	60 сут	10 сут	20 сут	30 сут
М(ср)	1,63±0,47	1,26±0,58*	1,08±0,35*	0,89±0,26*	1,41±0,33'	1,26±0,57*	1,09±0,33*	1,49±0,57'
Кальций СЭ	Исх	10 сут	20 сут	30 сут	60 сут	10 сут	20 сут	30 сут
М(ср)	1,92±0,73	2,01±1,10	1,71±0,65	1,45±0,59*	2,28±0,71'	1,63±0,73'	1,35±0,47*	1,77±0,65'
Магний КЦ	Исх	10 сут	20 сут	30 сут	60 сут	10 сут	20 сут	30 сут
М(ср)	1,13±0,29	1,15±0,41	0,84±0,37**	0,99±0,14	0,82±0,19**	0,84±0,37*	0,82±0,29*	1,04±0,28'
Магний СЭ	Исх	10 сут	20 сут	30 сут	60 сут	10 сут	20 сут	30 сут
М(ср)	1,38±0,65	1,85±0,94	1,37±0,69	1,59±0,51	1,32±0,45	1,09±0,51	1,02±0,44	1,26±0,37

Оксалат КЦ	Исх	10 сут	20 сут	30 сут	60 сут	10 сут	20 сут	30 сут
М(ср)		4,07±2,66	6,22±2,59*	5,66±2,23	6,49±4,65	3,01±2,47'	4,21±1,94	6,07±2,73**'
Оксалат СЭ	Исх	10 сут	20 сут	30 сут	60 сут	10 сут	20 сут	30 сут
М(ср)		4,59±2,403	9,87±4,89*	9,13±4,68*	10,45±7,62*	4,81±3,83'	5,39±2,51	7,42±3,55*
Неорг.фосфор КЦ	Исх	10 сут	20 сут	30 сут	60 сут	10 сут	20 сут	30 сут
М(ср)		5,87±2,42	5,24±2,29	4,49±2,12	4,36±2,09*	4,04±1,65*	3,58±1,88*	3,88±1,93*
Неорг.фосфор СЭ	Исх	10 сут	20 сут	30 сут	60 сут	10 сут	20 сут	30 сут
М(ср)		6,98±3,03	8,12±3,33	7,12±4,61	7,18±3,77	6,37±2,54	4,49±2,11*	4,83±3,09*
Мочевая к-та КЦ	Исх	10 сут	20 сут	30 сут	60 сут	10 сут	20 сут	30 сут
М(ср)		3,58±1,89	4,38±2,09	3,38±1,84	2,41±1,55*	2,81±0,46	3,83±0,79'	4,85±1,93'
Мочевая к-та СЭ	Исх	10 сут	20 сут	30 сут	60 сут	10 сут	20 сут	30 сут
М(ср)		4,21±1,24	6,88±2,83*	5,603±3,79	3,73±1,32	4,54±1,301	4,97±1,38	5,99±2,76*
Лимонная к-та КЦ ммоль/л	Исх	10 сут	20 сут	30 сут	60 сут	10 сут	20 сут	30 сут
М(ср)		1,101±0,033	1,292±0,036*	1,286±0,039*	1,304±0,036*	1,368±0,262*	1,157±0,182'	1,167±0,129*
Лимонная к-та СЭ ммоль/24ч	Исх	10 сут	20 сут	30 сут	60 сут	10 сут	20 сут	30 сут
М(ср)		1,302±0,308	2,031±0,498*	2,079±0,688*	2,085±0,499*	2,199±0,666*	1,482±0,263'	1,438±0,332
AP [СаОх]	Исх	10 сут	20 сут	30 сут	60 сут	10 сут	20 сут	30 сут
М(ср)		2,43±1,36	3,41±2,22	3,01±1,47	2,89±2,18	1,75±1,25'	2,36±1,46	3,02±1,67
P<0,05: * - с исходным, ' - с предыдущим; КЦ – концентрация, СЭ – суточная экскреция								

Кальций - основной компонент подавляющего числа камней в регионе (не менее 80%). Его роль в камнеобразовании неоспорима. В процессе фитотерапии Уролесаном, выявлено стабильное уменьшение концентрации кальция в моче ( $p<0,05$ ) в течение всего курса. В то же время расчет величины суточной экскреции кальция с мочой, показал, что эта величина достоверных изменений не претерпевает. Хотя на 20 и 30 сутки и наблюдается тенденция к снижению экскреции (на 30 сутки даже достоверная,  $p<0,05$ ), к 60 суткам кальцийурия выше, чем до лечения. Обнаруженные изменения экскреции кальция с мочой, позволяют предположить, что на фоне фитотерапии Уролесаном, основные тенденции связаны в основном с диуретическим действием препарата.

Магний, являясь конкурентом кальция, образует хелатные соединения с анионами кислот в моче и считается одним из основных ингибиторов камнеобразования. В период приёма Уролесана, мы наблюдали тенденцию снижения концентрации магния в моче ( $p>0,05$ ). Суточная экскреция магния с мочой в аналогичные сроки каких-либо определенных, достоверных изменений так же не претерпела. То есть Уролесан, на магнийурию влияния не оказал.

Очередной фактор кальциевого камнеобразования, активно участвующий в образовании конкрементов данного типа это оксалаты мочи. Уже с 10-х суток мы обнаружили рост оксалурии, который сохраняется до 30-х суток. Но различие с исходным уровнем достоверно ( $p<0,05$ ) только в первые 10 суток фитотерапии. В остальные сроки хоть оксалурия и выше исходной, но различие недостоверно ( $p>0,05$ ). К 60 суткам фитотерапии произошло резкое снижение, но и этот уровень отличается от исходного недостоверно, хотя и ниже его.

При калькуляции величины суточной экскреции оксалатов обнаружены сходные изменения. В отличие от изменений концентрации, суточная экскреция имеет достоверное различие с исходным уровнем не только на 10 сутки, но и на 20 и 30 сутки тоже. В остальные сроки изменения аналогичны и по характеру и по достоверности.

Согласно современным гипотезам кальциевого литогенеза, неорганический фосфор образует конгломераты брышита, который в последующем становится источником образования уже кристаллов кальций-оксалата [16, 17]. В период приёма пациентами препарата Уролесан, мы наблюдали стабильное снижение концентрации неоргани-

ческого фосфора в моче. Но разница с исходным уровнем, становится достоверной только с 30-х суток терапии. К 60-м суткам терапии различие становится более выраженным ( $p<0,05$ ). Снижение и после прекращения приёма препарата, и даже на 30 сутки концентрация меньше, чем до начала терапии ( $p<0,05$ ).

Калькуляция уровня суточной экскреции неорганического фосфора продемонстрировала несколько отличные результаты. Так к 10-м суткам обнаружена тенденция роста экскреции неорганического фосфора с мочой ( $p>0,05$ ). Но с 20-х суток начинает стабильно снижаться и к 60-м суткам она уже ниже исходной величины. После отмены препарата суточная экскреция продолжает снижаться, аналогично концентрации в этот же срок, вплоть до 30-х суток после отмены ( $p<0,05$ ). Данный феномен следует считать одним из важных для предупреждения кальциевого камнеобразования.

Мочевая кислота считается инициатором процессов гетерогенной нуклеации – т.е. является нуклеатором. Концентрация мочевой кислоты в период фитотерапии Уролесаном снижается, приобретая достоверное различие с исходным уровнем к 30 суткам. Причём вплоть до 10-х суток после прекращения приёма Уролесана, уровень урикурии ещё ниже исходного. В противоположность изменениям концентрации, суточная экскреция пуринов на 10 сутки фитотерапии оказалась выше исходного уровня ( $p<0,05$ ). С 20-х суток начинается снижение, которое только к 30-м суткам снизилась до исходной величины ( $p>0,05$ ). К 60-м суткам суточная экскреция вновь повысилась и была даже выше, чем до лечения. После прекращения фитотерапии рост продолжается. Снижение концентрации мочевой кислоты в моче за счёт увеличения диуреза, на наш взгляд, следует считать более значимым для снижения активности процессов гетерогенного камнеобразования. Уменьшение насыщенности мочи снизит риск начала кристаллизации.

Лимонная кислота, в моче связывая кальций, не позволяет ему выпадать в нерастворимый осадок. Так же она влияет и на величину рН мочи. За время фитотерапии Уролесаном, мы наблюдали достоверное увеличение, как концентрации, так и суточной экскреции цитрата. Изменения соответствуют всему периоду приёма препарата. После прекращения употребления Уролесан уже к 10 суткам после отмены и концентрация, и суточная экскреция снизились до исходного уровня. То есть изменения

цитратурии связаны так же непосредственно с препаратом. А описанные изменения рН мочи, так же возможно происходят вследствие изменения уровня цитратов в моче.

Наличие в нашем распоряжении всех величин компонентов формулы для оценки ионной активности кальций-оксалатного соединения, позволило нам провести оценку влияния препарата Уролесан. Как показали расчеты, на фоне приёма капель наблюдается тенденция роста индекса в период с 10-х по 30-е сутки фитотерапии. Только к 60 суткам активность начинает снижаться. По сравнению с предыдущим периодом снижение оказалось достоверно. Но сравнение с исходным уровнем выявило отсутствие достоверной разницы, хотя в среднем индекс активности на 60 сутки явно меньше чем до начала фитотерапии. После прекращения лечения индекс начинает вновь увеличиваться, достигая величины исходного уровня уже в первые 10 суток.

### Обсуждение

Кальций, оксалат и неорганический фосфор в моче – являются компонентами кальциевых камней. Мочевая кислота – это нуклеатор, он даёт начало процессам гетерогенного камнеобразования. В регионе продолжительными сезонами с сухим и жарким климатом, объём суточной мочи чаще снижен. Как результат, наблюдается значительное повышение концентрации указанных выше параметров в моче. В дополнение к этому особенности национальной кухни, в которой преобладает животный жир и белок, приводят к повышению экскреции пуринов, а так же снижению рН мочи и цитратурии. Сочетание всех перечисленных факторов непосредственно ведёт к выраженности мочевых факторов риска и способствует усилению процессов камнеобразования у наших пациентов.

Магний и цитат в моче – препятствуют процессам камнеобразования. Это защитные факторы мочи. Но их содержание в моче у больных нашего региона в подавляющем снижено. Тем самым создаются дополнительные условия для усиления риска литогенеза. Поэтому величина индекса AP (CaOx) до начала лечения повышена.

В начальный период фитотерапии (первые 30 суток) мы наблюдаем нежелательный для нас рост суточной экскреции некоторых факторов риска (Ox, Ur, HФ). Но умеренное мочегонное действие препарата (25% < +V < 50%), позволило достоверно снизить концентрацию большинства факторов способствующих камнеобразованию (табл.3). Хотя за счёт усиления диуреза мы и достигли разведения мочи, но индекс AP (CaOx) в этот период имеет тенденцию роста и превышает исходный уровень в течение всего первого месяца. Тем не менее, длительная 2-х месячная терапия Уролесаном не показала каких-либо нежелательных эффектов, как на общее состояние больных, так и мочевыделительную функцию почек. А тенденция снижения концентрации магния – одного из ведущих защитных факторов (хотя суточная экскреция и имела тенденцию роста), компенсируется как за счёт снижения концентрации литогенных компонентов, так и усиления антилитогенных факторов (увеличение рН мочи и цитрата). Снижение концентрации литогенных факторов, на наш взгляд более значимо для прекращения мочевого камнеобразования, чем изменения суточной экскреции, что следует считать благоприятным эффектом препарата. Срок наступления максимального снижения индекса AP (CaOx) к концу 2-го месяца фитотерапии, подтверждает, что антилитогенный эффект фитопрепарата, скорее всего, зависит не только от его мочегонного действия.

Таблица 3.

Анализ эффектов препарата Уролесан, на фоне 2-х месячного курса

	Концентрация	Характеристика эффекта	Суточная экскреция	Характеристика эффекта
Кальций	Снижение (p<0,05)	Положительный	Тенденция снижения (p>0,05)	Положительный
Неорганический фосфор	Снижение (p<0,05)	Положительный	Снижение к 60 суткам (p>0,05)	Положительный
Оксалат	Увеличение до 30 суток (p<0,05)	Отрицательный	Увеличение в течение 30 суток (p<0,05)	Отрицательный
Оксалат	Снижение к 60 суткам (p>0,05)	Положительный	Снижение к 60 суткам (p>0,05)	Положительный
Мочевая кислота	Снижение в течение всего курса (p<0,05)	Положительный	Увеличение первые 10 суток	Отрицательный
			с 20-х суток снижение	Положительный
Магний	Снижение (p>0,05)	Отрицательный	Увеличение (p>0,05)	Положительный
Лимонная кислота	Увеличение (p<0,05)	Положительный	Увеличение (p<0,05)	Положительный
рН мочи	Увеличение (p>0,05) – положительный эффект			
Диурез	Увеличение (p<0,05) – положительный эффект			

Таким образом, капли Уролесан в дозе по 15-20 капль – 3 раза в день, оказывают комплексное действие на диуретическую функцию почек и основные мочевые параметры литогенеза, которые имеют благоприятное влияние при длительном применении и проявляется снижением активности камнеобразования. Возможно, более достоверное снижение активности литогенеза мы могли бы ожидать при ещё более продолжительном (более 2-х месяцев) назначении препарата. Так же необходимо изучить и отдаленные результаты по частоте рецидивирования, продолжительности периодов бескаменного течения и общего состояния пациентов, получавших лечение Уролесаном. Следует определить возможным сочетанного назначения Уролесана с подключением других препаратов, способных компенсировать обнаруженные его недостатки.

### Заключение

Препарата Уролесан (капли) способен снижать концентрацию кальция, неорганического фосфора и мочевой кислоты, повышать рН мочи и экскрецию лимонной кислоты с мочой. Это позволяет считать целесообразным включение его в комплекс лечебных мероприятий у больных с кальциевым уролитиазом категорий So, Sres и Rmo и кальциевым преуролитиазом. Вместе с тем, следует обратить внимание на контроль состояния ряда мочевых параметров как оксалат, мочевая кислота и неорганический фосфор, в первый месяц фитотерапии. Наблюдающееся только к 60-суткам фитотерапии Уролесаном, снижение индекса ионной активности кальций-оксалатного соединения, при отсутствии побочных и нежелательных эффектов, позволяет рекомендовать проведение продолжительных, не менее 2-х месяцев курсы лечения препаратом Уролесан.

## Literatura.

1. Мухтаров ШТ, Акилов ФА, Носиров ФР, 2008. Перкутанная хирургия при коралловидном и множественном нефролитиазе. Мед.Вестник Эрвунуи. 4(36)С.18-25
2. Türk, C, Knoll T, Petrik A, Sarica K, Straub M, Seitz C. 2011. EAU Guidelines on urolithiasis. European Association of Urology:1-104.
3. Рахмонов ДК. 1999. Эпидемиология и первичная профилактика уролитиаза в Самаркандском регионе. Автореф.дис.канд. мед. наук: - Ташкент, 20с.
4. Нуруллаев РБ. 2005. Эпидемиологические аспекты, лечение и профилактика наиболее значимых урологических заболеваний. Автореф.дисс.докт.мед.наук: - Ташкент, 38с.
5. Юлдашев Ф. 1998. Заболеваемость мочекаменной болезнью в Узбекистане и пути её снижения: Автореф.дисс.докт.мед.наук: - Ташкент, 37с.
6. Тарасенко БВ. 1992. Патогенетическое обоснование дифференцированного лечения больных нефролитиазом и метафилактика рецидивов камнеобразования. Автореф. дисс.докт.мед.наук: - Ташкент, 41с.
7. Silva J.A.M., Guerra P.G., Raggi P. et al., 2002. Stone recurrence rate and metaphylaxis in pts underwent ESWL. Proceedings of the 10<sup>th</sup> European Urolithiasis Symposium, Istanbul, 2002, P.279-281.
8. Tiselius HG. 2001. Possibilities for preventing recurrent calcium stone formation: principles for the metabolic evaluation of patients with calcium stone disease. BJU International 88:158-168.
9. Kavanagh JP. 2001. The incidence of calcium oxalate and calcium phosphate crystalluria in urine from non stone formers. Proceedings of the 9<sup>th</sup> European Urolithiasis Symposium, Rotterdam, 2001, P.66-67.
10. Baumann J.M., Affolter B., Capres U. et al., Calcium oxalate aggregation in whole urine, new aspects of calcium stone formation and metaphylaxis. Eur.Urol. 2003. Vol.4. p. 421-425
11. Kariev S.S. 1999. The influence of some diuretic medicinal plants on lithogenic factors an calcium oxalate nephrolithiasis. Master's thesis. Tashkent.
12. Kariev S.S., Tursunov B.Sh., Min A.V. 2004. The efficiency of the herbs used by Avicenna in treatment of urinary stones on crystalluria in idiopathic calcium urolithiasis. 6<sup>th</sup> Conference of the young scientific-physicians of CIS countries: «Modern Problems of Theoretical and Clinical medicine». Almaty, p.238.
13. Gaybullaev AA, Kariev SS, Tursunov BS. 2011. The long-term treatment of calcium urolithiasis with herbal drug "Canephron N". Eur.Uro.Suppl. vol.10. issue 7. P.503.
14. Gaybullaev AA, Kariev SS, Tursunov BS. 2011. The features of medicinal plants' choice in the management of urolithiasis. Eur.Uro.Suppl. vol.10. issue 7. P.504-505.
15. Tiselius HG, Alken P, Buck C, Gallucci M, Knoll T, Sarica K, Türk, C. 2009. EAU Guidelines on urolithiasis. European Association of Urology:1-116.
16. Tiselius HG. 2011. Who forms stones and why? Eur.Uro.Suppl. vol.10. Issue 5. P.408-414.
17. Basavaraj DR, Biyanani CS, Browning AJ, Cartledge JJ.2007. The role of urinary kidney stone inhibitors and promoters in the pathogenesis of calcium containing renal stones. Eur. Uro.Suppl. vol.5. Issue 3. P.126-136.

## INCIDENȚA ȘI IMPORTANȚA DISCHINEZIEI DUODENALE ÎN COLELITIAZA BILIARĂ LA BĂRBAȚI

### INCIDENCE AND IMPORTANCE OF THE DUODENAL DYSKINESIA IN BILIARY CHOLELITHIASIS OF MEN

**Sergiu BUJOR**

*cercetător științific, Catedra Chirurgie N2, USMF "Nicolae Testemițanu"*

#### SUMMARY

They presented the results of a study conducted on a sample of 152 men with gallbladder cholelithiasis. The record in about 59.2% cases chronic obstructive duodenostasis. It indicates that chronic duodenostasis is an important etiopathogenetic factor in the development of gallbladder cholelithiasis in men. It is concluded that the diagnostic protocol in patients with chronic calculous cholecystitis requires accurate specification of the functional status of gastroduodenal area.

#### Rezumat.

Sunt prezentate rezultatele unui studiu realizat pe un eșantion de 152 bărbați cu coleditiază veziculară. Se consemnă în circa 59,2% observații duodenostază cronică obstructivă. Se indică, că duodenostaza cronică reprezintă un factor etiopatogenetic important în evoluția coleditiazii veziculare la bărbați. Se concluzionează, că protocolul diagnostic la pacienții cu colecistită cronică calculoasă necesită precizarea stării funcționale a zonei gastroduodenale.

#### Întroducere

Afecțiune cu etiologie multivalentă, coleditiază veziculară (CLV) ocupă un loc aparte în patologia zonei hepato-bilio-pancreatice, cu o importanță marcantă în ce privește diagnosticul etiologic [1,2], cât și din punct de vedere a răsunetului și impactului complex asupra funcției organelor adiacente [3]. La ora actuală litiaza biliară rămâne a fi una dintre cele mai frecvente afecțiuni chirurgicale și gastroenterologice cu o povară importantă pentru sistemele de sănătate și practica medicală cotidiană [4,5].

În structura morbidității patologiilor chirurgicale ale organelor cavității abdominale coleditiază veziculară deține al treilea loc după apendicita acută și pancreatita acută cu o tendință clară de creștere a incidenței și prevalenței la nivel mondial [3,6].

Multifactorialitatea mecanismelor etiopatogenetice ce induc evoluția CLV determină un polimorfism simptomatic complex, inclusiv cu manifestări clinice ale dispepsiei funcționale gastro-intestinale, specificarea cărora presupune un anamnezic și examen clinic mult mai meticolos și multilateral [7,8].

Conform concepțiilor contemporane asupra etiopatogenei colelitiazei veziculare factorii de risc importanți sunt convențional divizați în două grupe [9]: 1) modificabili și 2) non-modificabili. Diverse cercetări „caz- control”, care au avut la bază metoda comparativă a celor cu litiază biliară cu cei fără, au demonstrat că formarea calculilor biliari este multifactorială [10].

Unele caracteristici, cum ar fi etnia, genetica, înaintarea în vârstă și sexul feminin nu pot fi modificate, în timp ce altele (de exemplu, dieta, activitate fizică, pierdere rapidă în greutate și obezitatea) sunt modificabile (Tab.1) [9,10].

Tabloul 1.

**Factorii de risc ai litiazei biliare**

Non- modificabili	Modificabili
Istoricul familial	Obezitate/sindrom metabolic/diabetus mellitus dislipidemia
Predilecție genetică	Remedii farmaceutice-ceftriaxon, octreotid, tiiazide, contraceptive
Apartenență etnică	Activitate fizică redusă
Sex feminin	Scădere rapidă a masei corporale, anorexie**
Vârsta (persoane în vârstă II** și III*)	Nutriție parenterală totală
	Dietă
	Afecțiuni de bază și stări: ciroza hepatică*, boala Crohn, diverticul duodenal și coledocan**, stări postrezecție gastrică, vagotomie trunculară, hiperparatiroidism, infecții ale arborelui biliar*, hemoliză cronică*, graviditate

\*- risc de formare a calculilor pigmentari; \*\*- risc de formare a calculilor pigmentari

Analizând literatura de specialitate disponibilă atât din surse bibliografice de tipar, cât și prin intermediul resurselor diferitor baze de date electronice (MedLine, PubMed; NCBI etc) am atestat studii sporadice referitoare colelitiazei la bărbați [2,11].

De regulă, sursele accesibile analizează problema în cauză fie pe cohorte generale ale populației (bărbați+femei), fie doar prin prizma unor particularități epidemiologice, clinico- evolutive, de tratament ș.a.m.d., la fel realizate pe eșantioane mixte [4,12]. În acest fel, la ora actuală tabloul integrat adresat problemei colelitiazei veziculare la bărbați rămâne a fi incert și necunoscut, iar datele prezentate de diverși autori adesea sunt contradictorii, sau sunt în conflict direct cu statisticile concepțiilor unanim recunoscute [13]. Anume această discrepanță a și constituit un motiv și imbold puternic pentru efectuarea cercetărilor noastre cu tentația de a elucida anumite aspecte ale problemei.

Reieșind din datele sus-prezentate **scopul studiului** a fost a estima incidența și importanța tulburărilor motilității duodenale în patofiziologia evoluției colelitiazei veziculare la bărbați.

**Material și metode.** În studiu au fost incluși 152 bărbați cu CLV acută și cronică, examinați și tratați chirurgical laparoscopic în perioada aa. 20010-2012 în secția Chirurgie hepato-bilio-pancreatică a Clinicii Chirurgicale N1 a Catedrei 2 Chirurgie USMF „N. Testemițanu”. Vârsta a variat între 21 și 80 ani, în mediu fiind de 51±2,5 ani (Figura 1).

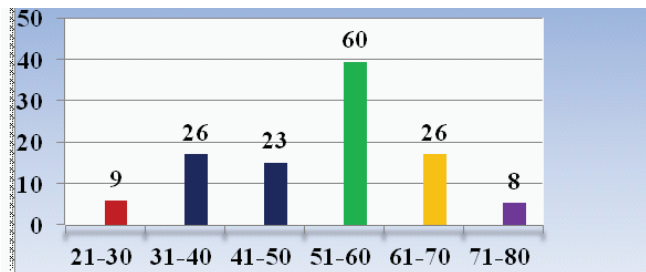


Fig. 1 Repartizarea pacienților după vârstă

Pacienții au fost spitalizați în mod programat sau de urgență respectiv în 102 (67,1%) și 50 (32,9%) cazuri. Simptomatologia în marea majoritate a cazurilor a fost sistematizată în funcție de fazele evolutive ale CLV, fiind specificate: faza tulburărilor dispeptice (n=110, 72,4%) și cea a durerilor paroxistice- colică biliară (n=42, 27,6%) cazuri respectiv. Diagnosticarea tulburărilor motorii a zonei gastro-duodenale s-a efectuat în baza

specificării semnelor clinice, confirmate ulterior prin intermediul examenului radiologic și endoscopic.

Tactica chirurgicală abordată a fost definitivată în fiecare caz în mod particular, ținând cont de indicațiile intervenției (urgentă sau programată), starea generală, comorbiditatea asociată, necesitatea pregătirii preoperatorii cu stabilizarea indicilor vitali, prezența calculilor în CBP. Astfel, în 14 (9,2%) observații s-a recurs la papilotomie endoscopică retrogradă cu litextracție, ca prima etapă a tratamentului chirurgical, ulterior fiind efectuată colecistectomia prin abord laparoscopic. În 2 (1,3%) cazuri statutul tarat al bolnavului a necesitat plasarea sa în secția ATI pentru o stabilizare a parametrilor vitali, urmată de tratamentul chirurgical propriu-zis. În tabelul 1 e reprezentată structura intervențiilor chirurgicale în lotul de studiu în conexiune cu indicațiile preoperatorii.

Tabloul 1

**Specificarea pacienților în funcție de intervenție și indicațiile ei.**

Intervenție	Indicații	Urgentă imediată	Urgentă amînată	Programată
Papilosfincterotomie endoscopică		-	5	9
Colecistectomie laparoscopică-			42	108
Colecistectomie clasică		-	-	-
Conversie		-	-	2
Colecistectomie cu drenarea CBP		-	-	-

**Rezultate.** La o abordare mai atentă a tabloului clinic au fost specificate manifestări clinice caracteristice duodenostazei cronice, cum ar fi: debut lent, asimptomatic, cu o evoluție intermitentă a sindromului algic. Durerile au avut drept trăsături distinctive fie evoluție permanentă, non- intensivă cu caracter surd, fie evoluau sub formă colicativă în regiunea epigastriului sau sub rebordul costal drept, senzație de greutate și disconfort abdominal în regiunea epimezogastriului, senzație de tensiune după îngerarea alimentelor, grețuri periodice, vomă cu bilă, eructații cu aer și conținut alimentar, amărăciune în gură preponderent în perioada matinală. Evaluat în conexiune cu intervalul de timp: debutul primelor manifestări clinice- starea generală la internare am stabilit, că un semn caracteristic duodenostazei este inapetența și scăderea masei corporale, de regulă, prezente în cazul unei evoluții de lungă durată a afecțiunii, datorate sindromului de malabsorbție intestinală. În fine, examenul fizic cu analiza semiologiei a relevat anumite elemente specifice și au permis specificarea unei triade clinice caracteristice colelitiazei veziculare în asociere cu duodenostază:

- Disconfort postprandial 152 bolnavi – 100%
- Dureri surde subcostal pe dreapta 120 bolnavi – 78,9%
- Grețuri periodice urmate de vomă 55 bolnavi – 36,2%

Au fost diagnosticate concomitent și alte afecțiuni ale zonei HBP, dintre care mai frecvent întâlnite au fost: duodenostaza și reflux duodenogastral- 90 (59,2%), boala ischemică a cordului și hipertensiune arterială- 42 (27,6%), pancreatita cronică-26 (17,1%), hepatită și ciroză hepatică de diferită etiologie-20 (13,2%), diabet zaharat-10 (6,6%), obezitate-8 (5,3%), ulcer gastro-duodenal- 6 (3,9%) cazuri respectiv (Tabloul 2)

Tabloul 2

**Frecvența patologiilor asociate în lotul de studiu.**

Denumirea patologiei	Numarul de cazuri	%
Duodenostaza și reflux duodenogastral	90	59,2
Boala ischemică a cordului și HTA	42	27,6
Pancreatita cronică	26	17,1
Hepatita și ciroza hepatică de diferită etiologie	20	13,2
Diabet zaharat	10	6,6
Obezitate	8	5,3
Ulcer gastro-duodenal	6	3,9

În funcție de tabloul endoscopic obținut caracterizat prin regurgitarea conținutului duodenal în stomac a fost specificat

gradul refluxului duodeno-gastral, divizat în: 1) Gradul I- reflux slab cu urme de bilă pe stomac gol- 72 (80%) cazuri; 2) Gradul II- reflux moderat, constatându-se o cantitate moderată de lichid bilios- 13 (14,4%) cazuri; 3) Gradul III- reflux pronunțat, în cazul în care s-a consemnat un reflux permanent de bilă din duoden, iar ca rezultat evidențiindu-se o cantitate considerabilă de bilă stază în stomac- 5 (5,6%) cazuri.

Datorită informativității înalte și accesibilității investigațiile radioimagistice (radioscopia polipozițională cu radiografia stomacului și duodenului) prezintă un rol extrem de important și au fost efectuate la toți cei 152 pacienți (100%) incluși în studiu cu utilizarea instalației de radiodiagnostic SIRESCOP-CX-70, «Siemens» (Germania). Doza de iradiere a cuprins 10-25 mGy, constituind în mediu 15 mGy.

În cazul pacienților cu LB și duodenostază s-a atestat înțetinirea sau lipsa evacuării substanței de contrast din duoden (Figura 2). Semiotica radiologică a duodenostazei cronice a fost evaluată cu specificarea următoarelor semne distinctive duodenostazei cronice [95,123]:

- Dilatarea lumenului duodenal; **Alcalinizarea corpului gastric**
- Prezența mișcărilor antiperistaltice;
- Reținerea suspensiei baritate în duoden peste 30 - 40 secunde;
- Reflux duodenogastric;

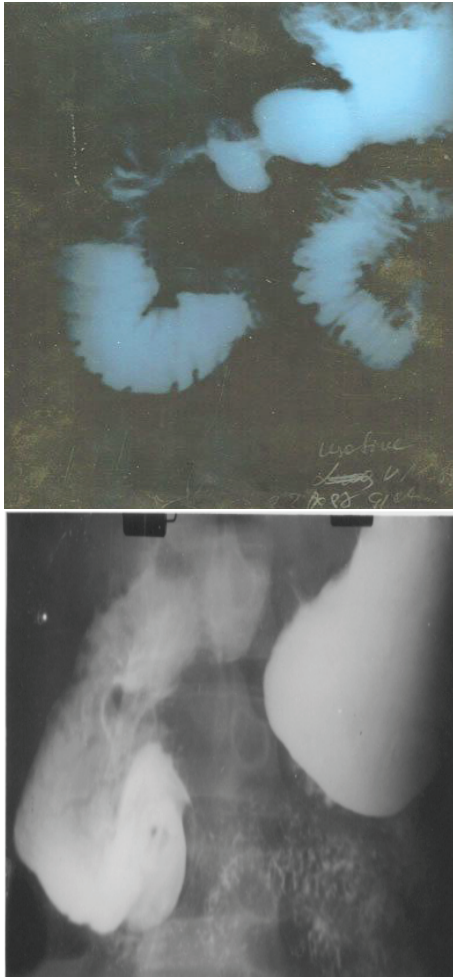


Fig.2 Radioscopia baritată a stomacului și a duodenului la pacient cu litiază biliară și duodenostază

pH- metria gastrică diurnă (24 ore) s-a efectuat la 30 pacienți cu litiază veziculară la care în timpul efectuării duodenografiei în hipotonie au fost depistate elemente de duodenostază și reflux duodenogastral. În urma analizei și sintezei rezultatelor obținute am determinat următorul tablou:

- Stomac hiperacid (pH < 1,4) în 6 (20 %) cazuri
- Stomac normoacid – (pH 1,4 – 1,9) în 7 (23,3 %) cazuri

- În restul cazurilor 17 (56,7 %) a fost apreciat stomac hipoacid pH- 2,0-6,8

La toți cei 30 pacienți au fost apreciate perioadele de alcalinizare a stomacului. Analiza detaliată a pH-gramei a determinat prezența refluxului biliar duodenogastral (Figura 3) cu durata pînă la 2 min în 14 (46,7%) cazuri și cu durata de peste 2 minute în 16 (53,3%) cazuri.



Fig.3 pH – grama cu reflux duodenogastral

La 6 pacienți (20%) a fost depistat reflux de bilă în stomac cu afectarea consecutivă a pH-ului tuturor segmentelor gastrice.

**Discuții.** Actualmente tabloul integrat adresat problemei colelitiizei veziculare la bărbați rămâne a fi incert și necunoscut, iar datele prezentate de diverși autori adesea sunt contradictorii, sau sunt în conflict direct cu statisticile concepțiilor unanim recunoscute [1,3,13]. Anume această discrepanță a și constituit un motiv și imbold puternic pentru efectuarea cercetărilor noastre cu tentația de a elucida anumite aspecte ale problemei.

Dezaccord evident se atestă la capitoul estimării altor factori de risc ai evoluției colelitiizei biliare la bărbați [8,9]. Astfel, dacă la femei rolul obezității, nivelului sporit de triglyceride, vârstei „de risc” și a administrării derivaților progesteronului nu sunt puse în discuție ca factori etiopatogenetici (fără excepție acceptându-se ca axiomă importanța lor), în cazul bărbaților datele realizate sunt cu adevărat contradictorii [10].

Totodată, în cercetările, ce au avut la bază eșantioane mixte de populație se indică, că persoanelor de gen masculin afectate de colelitiază le sunt caracteristice în marea majoritate a cazurilor calculi pigmentari [2,11,14], la fel ca și în cazul observațiilor clinice adresate recidivei sau evoluției colelitiizei primare a căii biliare principale [15].

În așa fel putem deduce, că la bărbați formarea calculilor e determinată în mare măsură de procesele de stazare a bilei (congestionarea biliară cu modificările sale compoziționale), indiferent de factorul cauzal- determinativ al stazei biliare, deși nu poate fi negat totalmente rolul tulburărilor metabolismului colesterinic, existind astfel o modalitate de „simbioză” a mecanismelor etiopatogenetice, care se amplifică reciproc. Multiple cercetări indică prezența refluxului duodeno- gastral (RDG) la bolnavii cu colelitiază veziculară. Incidența acestor simptome variază după diferiți autori de la 2,6% până la 80% și, deși au fost propuse mai multe ipoteze, cauza rămâne necunoscută [16]. Unii îi atribuie funcție patofiziologică defensivă, îndreptată spre micșorarea acidificării duodenului, constatându-se concomitent că RDG este caracteristic și persoanelor sănătoase [18]. Contrar alții, contestă această opinie, taxînd alcalinizarea stomacului o consideră responsabilă de micșorarea motilității gastrice [19], pierderea sa funcțională sub aspect humoral evoluat în urma proceselor fie de natură hipotrofică, fie determinate de fenomene meta- sau displastice ale mucoasei antrului sub acțiunea sărurilor biliare [9,10,14].

La ora actuală rolul refluxului duodeno- gastral la bolnavii cu CLV nu este definit și necesită specificare. În fine evoluția RDG în cadrul colelitiizei reflectă în mod direct apariția disurbațelor de contracție a regiunii antro- duodenale, creșterea presiunii intraduodenale prin cumulare de lichide, distenția peretelui duodenal, și în mod indirect semnalează inițierea unui stress hipoxic și nutrițional al mucoasei duodenale rezultate prin perturbări la nivel de micro-circulație în cadrul duodenostazei.

**Concluzii:**

√ la ora actuală nu există o teorie, ce ar putea explica integru mecanismele etiopatogenetice ale colelitiizei veziculare la bărbați, fiind implicați diverși factori declanșatori, cu toate că, pînă în prezent, cea mai fiabilă teorie a formării calculilor biliari e considerată concepția veziculară.

√ sumarizînd rezultatele realizate conchidem asupra rolului important al duodenului în evoluția litiizei biliare, concepție ce

rămîne subiect de discuții permanente, cu toate argumentele și contrargumentele sale, dar totuși nesoluționată pe deplin la ora actuală.

√ protocolul diagnostic la pacienții cu colecistită cronică calculoasă necesită precizarea stării funcționale a zonei gastroduodenale.

**Bibliografie:**

1. Stinton L.M., Shaffer E.A. Epidemiology of Gallbladder Disease: Cholelithiasis and Cancer. *Gut Liver*. 2012 April; 6(2): 172–187.
2. Sun H., Tang H., Jiang S. et al. Gender and metabolic differences of gallstone diseases. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 1886-1891.
3. Angelescu N., *Tratat de patologie chirurgicala-Vol.II*, Ed. Medicala București 2003. 2013 p.
4. Bilhartz L., Horton J., Feldman M. et al. Gallstone disease and its complications. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1998; p.948–972.
5. Hotineanu V. Ferdohleb A., Hotineanu A. Strategia chirurgicală în rezolvarea icterului obstructive benign. *Chirurgia*, 2005, 100, N3, Mai-Iunie, București, România, p.241-250.
6. Attili A.F., Carulli N., Roda E. et al. Epidemiology of gallstone disease in Italy: prevalence data of the Multicenter Italian study on Cholelithiasis (M.I.C.O.L.). *Am.J.Epidemiol.* 1995; 141(2) : 158–165.
7. Thistle JL, Longstreth GF, Romero Y, et al. Factors that predict relief from upper abdominal pain after cholecystectomy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:891-896.
8. Дедерер Ю.М., Крылова Н.П., Устинов Г.Г. Желчнокаменная болезнь. М.: Медицина, 1983. 176 с.
9. Мараховский Ю.Х. Желчнокаменная болезнь: современное состояние проблемы. *РЖГД*. 2003. № 1. с. 81-92.
10. Dowling R.H. Review: pathogenesis of gallstones. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2000; 14(2) : 39–47.
11. Tsai CJ, Leitzmann MF, Willett WC, Giovannucci EL. Weight cycling and risk of gallstone disease in men. *Arch Intern Med*. 2006; 166(21):2369-74.
12. Kratzer W., Kron M., Hay B. et al. Prevalence of cholelithiasis in Southwestern Germany – a sonographic survey of 2,498 persons in a rural population. *Z. Gastroenterol.* 1999; 37(12) : 1157–1162.
13. Kang JY, Ellis C, Majeed A, et al. Gallstones: an increasing problem: a study of hospital admissions in England between 1989/1990 and 1999/2000. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:561-569.
14. George J, Baillie J. Biliary and gallbladder dyskinesia. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2007; 10: 322-327.
15. Gurusamy KS, Davidson BR: Surgical treatment of gallstones. *Gastroenterol. Clin North Am* 2010, 39:229–244.
16. Marschall HU, Einarsson C. Gallstone disease. *J Intern Med* 2007; 261: 529-542.
17. Van Erpecum KJ. Pathogenesis of cholesterol and pigment gallstones: an update. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology*. 2011; 35(4): 281–287.
18. Селезнева Э. Я., Ильченко А. А. Желчнокаменная болезнь, сочетающаяся с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (обзор литературы). *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2008, 5, с.48-55.
19. Сарванов И.А. Некоторые формы дискинезии 12-перстной кишки как причина желчной гипертензии. *Pacific Medical Journal*, 2003, 4 : 75-77.

## CAZURI CLINICE

### DUODENOSTAZA PE FONDAL DE MALROTAȚIE DUODENALĂ LA BOLNAVUL LITIAZIC: CAZ CLINIC

#### THE DUODENOSTASIS DRIVEN BY DUODENAL MALROTATION IN LITHIASIC PATIENT: A CASE REPORT.

Sergiu BUJOR

cercetător științific, Catedra Chirurgie N2, USMF "Nicolae Testemițanu"

#### SUMMARY

We present a clinical case of a lithiasic patient with duodenostasis caused by duodenal malrotation. It indicates that chronic duodenostasis is an important etiopathogenetic factor in the development of gallbladder cholelithiasis in men. It is concluded that the diagnostic protocol in patients with chronic calculous cholecystitis requires accurate specification of the functional status of gastroduodenal area.

#### REZUMAT

Se prezintă un caz clinic de duodenostază pe fondal de malrotație duodenală la bolnavul litiazic. Se indică, că duodenostaza cronică reprezintă un factor etiopatogenetic important în evoluția colelitiizei veziculare la bărbați. Se concluzionează, că protocolul diagnostic la pacienții cu colecistită cronică calculoasă necesită precizarea stării funcționale a zonei gastroduodenale.

#### Întroducere

Problema stabilirii diagnosticului etiopatogenetic al litiazei biliare la bărbați rămâne la ora actuală neelucidată pe deplin, subiectul în cauză fiind reflectat în literatura de specialitate prin publicații sporadice și efectuate, de regulă, pe un eșantion mixt de pacienți [1-4]. Aparent simplă, bazată pe screeningul ultrasonor depistarea propriu-zisă a calculilor nu prezintă careva dificultăți, pe când elucidarea mecanismelor, ce stau la baza acestui fenomen la persoanele de gen masculin denotă opinii diferite și discutabile [5-7].

Factorii de risc, ce conduc către litogeneza biliară sunt bine specificați și unanim recunoscuți în cazul genului feminin, cum ar fi: vârsta-35-50 ani, obezitatea cu dislipidemii, administrarea contraceptivelor etc. [9-11]. Însă aceste condiții esențiale, care determină etiopatogenia colelitiizei biliare nu pot fi extrapolate simplist în cazul bărbaților, și deci în acest context e rezonabilă presupunerea involvării altor mecanisme, care diferă la persoanele de gen masculin comparativ cu femeii.

Privită din acest punct de vedere, etiopatogenia colecistitei cronice calculoase la bărbați presupune existența unor condiții patofiziologice, ce ar determina modificarea viscozității bilei, stazarea ei cu fenomene de precipitare a particulelor biliare constituante, și nu în ultima măsură perturbarea evacuării sale pe arborele biliar. Astfel, se impune concluzia implicării directe a duodenului în fiziopatologia colelitiizei vezicale. Din aceste considerente am considerat util prezentarea unui caz clinic de malrotație duodenală cu duodenostază cronică la un bărbat cu colecistită cronică calculoasă, care din punctul nostru de vedere a evoluat anume din cauza tulburărilor funcționale și motorii a zonei gastro-duodenale. Astfel, analizat critic, protocolul de diagnostic la bolnavul litiazic necesită aprecierea preoperatorie obligatorie a statutului funcțional duodenal, și în caz de necesitate fie complinirea colecistectomiei cu gest

chirurgical asupra duodenului, fie corecția medicamentoasă a duodenostazei cronice compensate.

#### Caz clinic

Pacientul F., 52 ani, nr f/o 5256, spitalizat programat cu acuze la dureri periodice, de intensitate moderată, cu caracter colicativ în regiunea subreborului costal drept; amărăciune matinală în cavitatea bucală; senzație de plenitudine în regiunea epigastrală cu iradiere în mesogastru pe dreapta; disconfort abdominal postprandial. La internare bolnavul remarcă grețuri recurente postalimentare, uneori vome cu caracter bilios, din acuze generale- lipsa poftei de mâncare, fatigabilitate.

Istoricul bolii și antecedentele denotă: durata afecțiunii circa 3 ani, când accidental au fost depistați calculi vezicali în cadrul ecografiei de rutină, reflux- biliar periodic. S-a tratat conservativ cu efect periodic, refuzând inițial tratamentul chirurgical. Tractul gastro- intestinal în decursul acestui răstimp nu a fost investigat. În perioada de circa 5-6 luni premergătoare spitalizării starea generală s-a înrăutățit progresiv, evoluind și accentuându-se acuzele sus- numite, fapt ce a și determinat acordul către intervenție chirurgicală.

Scorul ReQuest simplificat = 1

*Obiectiv:* la examenul clinic starea generală la momentul internării a fost catalogată ca relativ satisfăcătoare. Psiho- emoțional labil. Tegumentele obișnuite, pal-roze. Statutul ponderal nu denotă obezitate, indicele masei corporale fiind sub 25. Respirație veziculară bilateral, raluri nu-s. FR-17 pe minut. Ps- 74, ritmic; TA- 130/80 mm Hg. Limbă moderat saburată. Abdomenul simetric, participă la respirație. La palpație e moale, sensibil în epigastriu și în regiunea subreborului costal drept fără semne de iritare a peritoneului. Ficatul și splina nu se palpează. Peristaltica auscultată vie. Evaluările fiziologice în limitele normei.

*Indicii de laborator* nu atestă careva devieri, fiind în limitele normei.



*Analiza obiectivă* denotă forma clinico- evolutivă cu predominarea semnelor clinice caracteristice duodenostazei și disfuncției gastro-intestinale pe fondal de calculi biliari "silențioși".

USG: ficat de dimensiuni și reflectivitate ecografică în limitele normei. V.biliară conține multipli calculi de diferite dimensiuni, de la 2-3 mm pînă la 9-10 mm cu con ultrasonografic tipic. Pereții vezicii moderat îngroșați, fără semne de inflamație acută.

Reieșind din antecedenta refluxului duodeno-gastral a fost investigată „țintit” zona gastro-duodenală. *Semiotica radioimagică* a fost caracteristică duodenostazei și mal rotației duodenale (conform clasificăției acad.V.Hotineanu): flexura duodeno-jejunală poziționată pe stînga de coloana vertebrală, deplasată cranial la nivelul L2-L3, unghiul duodeno- jejunal cu lamela Treitz obtuz, mai mare de 90°. Spasm izolat în segmentul duodenal descendent și la nivelul FDJ, mișcări pendulare cu exacerbarea amplitudinii între 2 puncte de proiecție- zona spasmată (porțiunea descendentă) și FDJ, reținere de golire cu mișcări antiperistaltice și reflux duodeno- gastral (figura 1).

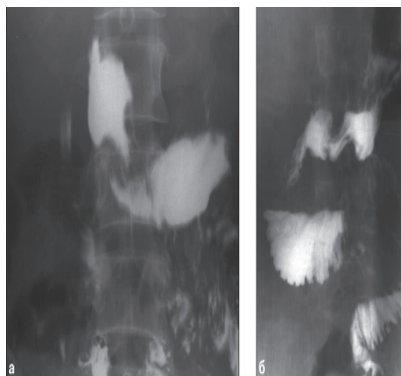


Fig.1 Duodenostază prin malrotație duodenală (duodenografie standardă)

Ulterior malrotația duodenală cu duodenostază a fost confirmată în cadrul duodenografiei tridimensionale prin CT (figura 2).

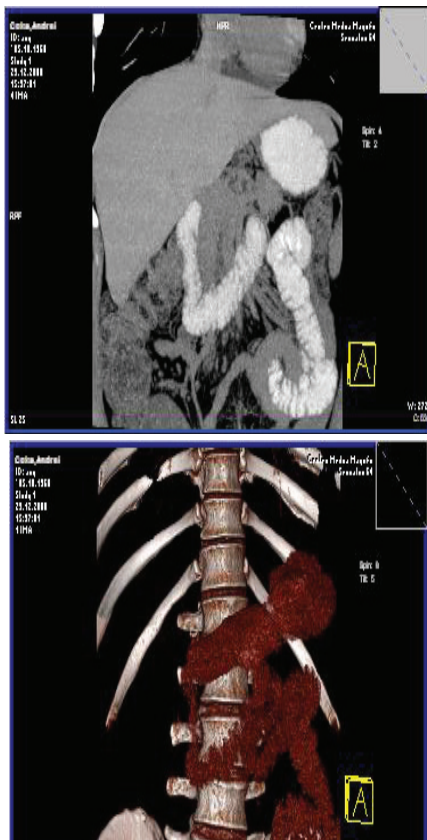


Fig.2 Duodenostază prin malrotație duodenală (duodenografie tridimensională prin CT)

Examenul endoscopic denotă reflux- duodeno-gastral gr.II, caracterizat prin cantitate moderată de lichid bilios spumos în lumenul stomacal și mișcări pendulare antiperistaltice (figura 3).

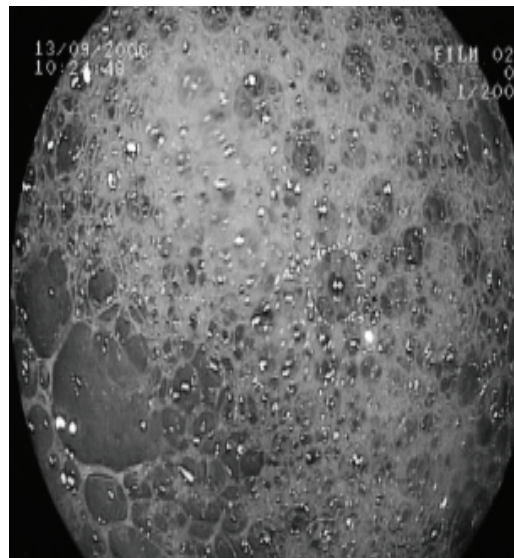


Fig.3 FEGDS: reflux duodeno- gastral gr.II

Bolnavul este supus intervenției chirurgicale- colecistectomie laparoscopică. Perioda postoperatorie a decurs cu evoluție favorabilă, fără complicații, cu rezultate bune la distanță. Manifestările duodenostazei au fost corijate medicamentos prin medicarea spasmolitice și prokinetice. Examenul endoscopic postoperator în termeni de 1 lună denotă reflux duodeno-gastral slab cu urme de bilă pe stomac gol, fără semne clinice patognomonice obstrucției cronice duodenale.

**Concluzii:** unul din factorii de risc ai evoluției litiazei biliare la bărbați constituie dereglările de motilitate gastro-duodenală, soldate cu duodenostază cronică și dischinezie biliară. Protocolul de diagnostic la bolnavul cu litiază biliară veziculară necesită evaluarea funcțională a zonei gastro-duodenale. Corecția rațională și oportună acestor perturbări pot contribui reducerii frecvenței sindromului postcolecistectomic și ameliorării calității vieții pacienților colecistectomizați.

**Bibliografie:**

1. Sun H., Tang H., Jiang S. et al. Gender and metabolic differences of gallstone diseases. World J Gastroenterol 2009; 15: 1886-1891.
2. Tsai CJ, Leitzmann MF, Willett WC, Giovannucci EL. Weight cycling and risk of gallstone disease in men. Arch Intern Med. 2006 Nov 27;166(21):2369-2374.
3. Sahi T, Puffenbarger RS Jr, Hseih CC, Lee IM. Body mass index, cigarette smoking and other characteristics as predictors of self-reported, physician-diagnosed gallbladder disease in male college alumni. Am J Epidemiol 1998; 147: 644-651.
4. ChangY, Sung E., Ryu S. et al. Insulin Resistance is Associated with Gallstones Even in Non-obese, Non-diabetic Korean Men J Korean Med Sci 2008; 23: 644-650.
5. Berger M.Y., van der Velden J.J., Lijmer J.G. et al. Abdominal symptoms: do they predict gallstones? A systematic review. Scand. J. Gastroenterol. 2000. 35 : 70-76.
6. Tsai CJ, Leitzmann MF, Willett WC, Giovannucci EL. Prospective study of abdominal adiposity and gallstone disease in US men. Am J Clin Nutr 2004; 80: 38-44.
7. Shaffer EA. Gallstone disease: epidemiology of gallbladder stone disease. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2006;20:981-996.
8. Fornari F, Cividri G, Buscarini E, Cavanna L, Imberti D, Rossi S, Sbolli G, Di Stasi M, Buscarini L. Cirrhosis of the liver. A risk factor for development of cholelithiasis in males. Dig Dis Sci 1990; 35: 1403-1408.
9. Novacek G. Gender and gallstone disease. Wien Med Wochenschr 2006; 156: 527-533.
10. Ko CW. Risk factors for gallstone-related hospitalization during pregnancy and the postpartum. Am J Gastroenterol 2006; 101: 2263-2268.
11. Kratzer W, Mason RA, Kächele V. Prevalence of gallstones in sonographic surveys worldwide. J Clin Ultrasound 1999;27:1-7.

## RECOMANDĂRI PENTRU AUTORI

1. Revista medicală științifico-practică „Arta Medica” publică editoriale, lucrări originale, referate generale, studii de cazuri clinice, recenzii de cărți și reviste, referate din literatura de specialitate, corespondențe (opinii, sugestii, scrisori), informații medicale.

2. Materialele ce se trimit spre publicare revistei „Arta Medica” vor include: varianta dactilografiată la două rânduri, mărimea caracterelor – de 14 puncte, pe o singură față a colii de hârtie, în două exemplare (una din ele cu viza șefului clinicii sau organizației de unde provine lucrarea); versiunea electronică în format Microsoft Word.

3. Manuscrisele, împreună cu o cerere de publicare din partea autorilor, vor fi predate sau vor fi adresate secretariatului revistei pe adresa MD-2025, Chișinău, str. N. Testemițanu 29, Spitalul Clinic Republican, et. 12, tel.: (0 22)72-91-18; 0-6978 7700.

4. Nu se vor trimite spre publicare articole ce au apărut ca atare și în alte publicații medicale.

5. Articolele vor cuprinde în ordine următoarele elemente:

a. titlu concis, reflectând conținutul lucrării;

b. autorii vor fi trecuți cu nume și prenume complete, titluri profesionale și științifice, instituția unde lucrează;

c. schema lucrării va cuprinde: introducere, material și metodă, rezultate, discuții și concluzii, bibliografia;

d. rezumatele vor fi atât în limba română cât și în limba engleză cu titlul tradus (obligatoriu);

e. referințele bibliografice vor cuprinde 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

6. Dimensiunile textelor (inclusiv bibliografia) nu vor depăși 12 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 de pe o lucrare străină. Dimensiunea unei figuri sau a unui tabel va fi de cel mult 1/2 pagină tip A4, iar numărul tabelor și figurilor din text va fi de cel mult jumătate minus unu din numărul paginilor dactilografiate.

7. Fotografiiile, desenele vor fi de o calitate bună și foarte bună, fiind prezentate la redacție în original (sau scanate la o rezoluție de 300 dpi în format TIFF).

8. Articolele ce nu corespund cerințelor menționate mai sus vor fi returnate autorilor pentru modificările necesare.

9. Pentru informații suplimentare contactați secretarul de redacție la telefoanele (+373 22) 72-91-18, (+373) 6978 7700 sau prin e-mail la adresa [eduard.bernaz@artamedica.md](mailto:eduard.bernaz@artamedica.md)