

ISSN: 1810-1852

Nr. 1 (82) 2022



Arta Medica

Revistă medicală științifico-practică

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

Colectivul redacției

Director publicație

Conțu Oleg

Redactor responsabil

Ferdohleb Alexandru

Redactor versiune on-line

Guțu Serghei

Redactor versiune tipar

Guțu Angelica

Consultant în biostatistică

Ferdohleb Alina

Redactor șef

Rojnoveanu Gheorghe

Redactor șef adjunct

Guțu Eugen

Hotineanu Adrian

Ungureanu Sergiu

Bour Alin

Membrii de onoare ai colegiului de redacție

Ababii Ion

Ghidirim Gheorghe

Membrii colegiului de redacție

Anghelici Gheorghe (Chișinău, R. Moldova)

Batrînac Aureliu (Chișinău, R. Moldova)

Bendelic Eugen (Chișinău, R. Moldova)

Bernic Jana (Chișinău, R. Moldova)

Beuran Mircea (București, România)

Ceban Emil (Chișinău, R. Moldova)

Ciubotaru Anatol (Chișinău, R. Moldova)

Constatinoiu Silviu (București, România)

Conțu Ghenadie (Chișinău, R. Moldova)

Copăescu Cătălin (București, România)

Copotoiu Constantin (Tg. Mureș, România)

Cotîrleț Adrian (Moinești, România)

Dumbrăveanu Ion (Chișinău, R. Moldova)

Fokin Alexei (Celeabinsk, Russia)

Gauthier Serghey (Moscova, Russia)

Gudumac Eva (Chișinău, R. Moldova)

Yablonskiy Petr (Sankt Petersburg, Russia)

Kopchak Volodymyr (Kiev, Ucraina)

Mischenko Vasyl (Odesa, Ucraina)

Mișin Igor (Chișinău, R. Moldova)

Mitish Valerii (Moscova, Russia)

Pătrașcu Traian (București, România)

Pitel Eleferii (Chișinău, R. Moldova)

Polyansky Igor (Cernăuți, Ucraina)

Popescu Irinel (București, România)

Razumovsky Alexandr (Moscova, Russia)

Rummo Oleg (Minsk, Belorusia)
Sârbu Vasile (Constanța, România)
Scripcariu Viorel (Iași, România)
Tamm Tamara (Harkov, Ucraina)

Tănase Adrian (Chișinău, R. Moldova)
Târcoveanu Eugen (Iași, România)
Tinica Grigore (Iași, România)
Zaporozhchenko Boris (Odesa, Ucraina)

Fondator:

Publicația Periodică „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

Relații la telefon:

Redactor responsabil: 079 401 361
Director publicație: tel/fax 022 729 118; 079 434 240
Tirajul ediției 500 ex.
Revista apare trimestrial



SUMAR

ARTICOLE ORIGINALE

- The disturbances of the antioxidant defense and protein metabolism biomarkers in the serum of the patients with pulmonary tuberculosis
Evelina Lesnic, Valentin Gudumac, Valeriana Pantea.....4
- Bypass-ul de tip „crossover” în poziție ilio-femurală ca metodă de tratament a leziunilor aterosclerotice unilaterale ale segmentului aorto-iliac
Crossover bypass in ilio-femoral position as a method of treatment of unilateral atherosclerotic process of the aorto-iliac segment
Andrei Castraveț, Aurel Țurcan.....10

REFERATE GENERALE

- Rolul proteinei ATP7B în homeostazia cuprului și în dezvoltarea bolii wilson: revista literaturii
The role of ATP7B protein in copper homeostasis and in the development of wilson's disease: a literature review
Veronica Cumpătă.....16
- Efectele biologice, terapeutice și profilactice ale cătinei în patologii hepatice și gastrointestinale
Biologic, therapeutic and prophylactic effects of hippophae rhamnoides in liver and gastrointestinal pathologies
Inna Vengher, Iulianna Lupașco, Vlada-Tatiana Dumbrava, Alexandru Znagovan, Gheorghe Harea, Anatol Gribiniuc.....23
- Cazuri clinice rare ale apendicitei acute. Revista literaturii
Rare clinical cases of acute appendicitis. A review
Iurii Bazeliuc, Alin Bour.....28

CAZURI CLINICE

- Metastază de melanom malign în pancreas complicat cu icter mecanic și hemoragie digestivă superioară (HDS). Caz clinic
Malignant melanoma metastasis in the pancreas complicated by mechanical jaundice and: upper gastrointestinal bleeding (UGB). Clinical case
Sergiu Revencu, Ion Garștea, Eugen Leahu, Dan Revencu, Sergiu Balan.....36

ARTICOLE ORIGINALE



DOI: 10.5281/zenodo.6510111

UDC: 616.24-002.5-008.9+577.122

THE DISTURBANCES OF THE ANTIOXIDANT DEFENSE AND PROTEIN METABOLISM BIOMARKERS IN THE SERUM OF THE PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS

Evelina Lesnic, Valentin Gudumac, Valeriana Pantea

State University of Medicine and Pharmacy "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republic of Moldova

Summary

Objectives. Evolution of the infection with *Mycobacterium tuberculosis* and treatment outcome depends on the balances between the adaptive immunity to reduce the bacterial replication and the capacity of the antioxidant defense to prevent the damages following the immune activation and oxidative stress. The purpose of the study was to assess the disturbances of the antioxidant defense and protein metabolism in the serum of the patients with pulmonary tuberculosis.

Material and methods. A prospective, case-control study, which included 137 patients, distributed in 3 groups: 1st study group (N=54 new cases with drug susceptible tuberculosis), 2nd group (N=56 new cases with multidrug-resistant tuberculosis) and 3rd group (N=27 cases with acquired multidrug-resistant tuberculosis) diagnosed between 2017 and 2019, similar distributed according to the sex and age were compared with a control group constituted from 50 healthy persons. The investigations were realized according to the national protocol and biochemical analysis standards. The antioxidant defense was assessed through the total serum antioxidant capacity, the activity of the enzymes and the proteins with antioxidant role: superoxidismutase, catalase, ceruloplasmin and active phase reactants (fibrinogen and C-reactive protein), protein metabolism indicators (total serum proteins, alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase).

Results. The depletion of the antioxidant defense was confirmed through the diminished of the total serum antioxidant capacity and superoxidismutase, regardless the drug resistance of mycobacteria, compared with the control group. A higher anti-oxidant protection was demonstrated by the increased activity of catalase in all groups and ceruloplasmin in patients registered as new cases compared with the control group. The acute phase reactants: C-reactive protein and fibrinogen and enzymes of the protein metabolism were increased in all patients, but the concentration was higher in patients who acquired the drug resistance during the treatment.

Conclusions. The depletion of the the antioxidant defense, increased acute phase reactants and enzymes of the protein metabolism should be taken into account for recommending the individualized therapy for metabolic disturbances.

Keywords: tuberculosis, oxidative stress, antioxidant defense

Introduction

Tuberculosis (TB) is one of the priorities of the health system of any state, and prevention and infection control are national strategic objectives [1]. According to the report of the World Health Organization (WHO), the Republic of Moldova (Moldova) is one of the countries in the WHO European region where tuberculosis control is a priority and one of the 30 countries in the world with the highest-burden of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) [2]. The global incidence, which included the new cases and relapses of tuberculosis in 2020 was 43.9/100.000 population (1.762 cases), in 2019 was 71.6/100.000 population (2.877 cases); in 2018 – 75.1/100.000 population (3.016 cases); in 2017 – 83.3/100.000 population (3.352 cases); in 2016 – 88.5/100.000 population (3.569 cases) [3, 4]. The causes of maintaining high epidemiological indicators are the low therapeutic success, late detection of patients, predominance of severe forms with lung parenchymal destruction, high rate of MDR-TB, high rate of HIV co-infected patients, associated immuno-metabolic disorders [1-5]. The evolution of the infection with *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) and treatment outcome depends on the capacity of the innate

immunity to reduce the bacterial replication and the ability of the antioxidant system (AOS) to prevent the damages due to immune activation and oxidative stress (OS) [6, 7]. The OS is caused by the imbalance between the systemic manifestation of the reactive oxygen species (ROS) and the biological system's ability to detoxify them and repair the resulting damage. The severe OS determines the depletion of the enzymatic and non-enzymatic antioxidants, which results in the peroxidation of the cellular DNA, proteins, lipids, carbohydrates, and other biological macromolecules. Mild OS causes cell apoptosis and severe OS determined the necrosis and functional impairment [8]. The AOS includes the hydrophilic antioxidant compounds identified in the cytoplasm and blood serum, as well as the hydrophobic compounds, localized in the biological membranes [9, 10]. From the AOS make part the antioxidant enzymes - superoxidismutase (SOD), catalase (CAT), as well as the enzymes of glutathione and thiol-disulfide metabolism: glutathione reductase (GR), glutathione peroxidase (GPO), glutathione-S-transferase (GST), and glutaredoxin [11-13]. Catalase (EC 1.11.1.6; CAT) is an enzyme from the oxidoreductase group, localized in mitochondria and

peroxisomes, that catalysis the decomposition of hydrogen peroxide to water and oxygen, protecting the cells from the oxidative damage by ROS [12]. In the cytoplasm, GPO is coupled with superoxidismutase (EC 1.15.1.1; SOD). In this way, by coupling two enzymes and some non-enzymatic anti-oxidants, both the protection of the subcellular structures and the modulation of the oxygen activation process are ensured, avoiding the formation of the hydroxyl radical (OH⁻) [11].

Ceruloplasmin is a serum ferroxidase, glycoprotein, member of the multicopper oxidase family that uses copper to couple substrate oxidation with the four-electron reduction of oxygen to water. Even it contains more than 95% of the copper from plasma, plays a non-essential role in the transport or metabolism of cooper. Has both anti-oxidant and pro-oxidant properties. Oxidizing the ferrous iron to nontoxic ferric iron shows an anti-oxidant property. The deficiencies in the ceruloplasmin function determine the iron efflux from cells, which exhibits a pro-oxidant activity. Is a potential biomarker in the prognosis of the evolution of pulmonary TB [14]. The acute phase reactants, biomarkers of acute inflammation are fibrinogen and C-reactive protein (CRP). CRP is synthesized primarily by hepatocytes but can be released also by macrophages, lymphocytes, endothelial cells, smooth muscle cells, and adipocytes in response to the pro-inflammatory cytokines. It has an important role in the innate immune system by activating the complement, binding to Fc receptors, and opsonizing the pathogens [6]. Fibrinogen is one of the major plasma protein coagulation factors, which is synthesized in the hepatocytes. The physiological function is the formation of fibrin that binds together platelets, erythrocytes, leukocytes, and plasma proteins in a hemostatic plug. Both, CRP and fibrinogen are potential biomarkers of the OS [9]. The aspartate transaminase (EC 2.6.1.5.7; AST) catalyzes the reversible transfer of an alpha-amino group between aspartate and glutamate acting as an important enzyme in amino acid metabolism. The alanine transaminase (EC 2.6.1.2; ALT) is involved in the amino acid metabolism and gluconeogenesis. Both AST and ALT are the most widely used clinical biomarkers of liver injury [13]. In the literature, there are no published studies about the changes in the AOS and pro-inflammatory biomarkers in patients with different types of the drug-resistance.

The study was conducted to assess the disturbances of the antioxidant system, the pro-inflammatory biomarkers, and the indicators of the protein metabolism in serum of the patients with drug-susceptible and multidrug-resistant tuberculosis.

Material and methods

It was realized a prospective research which included 137 patients, from which 54 were new cases with drug-susceptible pulmonary tuberculosis included in the 1st study group (1st SG), 56 were new cases with MDR-TB included in the 2nd study group (2nd SG) and 27 cases in which the acquired MDR-TB was confirmed were included in the 3rd study group (3rd SG). The groups were compared between them and were compared with a control group (CG) composed of 50 healthy persons assessed according to the clinical and biochemical

criteria. The research reported ethics committee approval (no. 14 from 21/11/2017) and the patient's consent was obtained. Including criteria in the study, groups were: age more than 18 years old; a patient diagnosed with pulmonary tuberculosis, new case type in the 1st and 2nd SG; previously treated for TB in the 3rd study group; the diagnosis and the drug susceptibility was confirmed through the conventional microbiological methods (bacteriological examination of the sputum on Lowenstein-Jensen and BACTEC media). The study investigation schedule included information about sex, age, radiological aspects, microbiological patient status, treatment regimen, the results of the biochemical investigations. The including criteria in the control group were: age more than 18 years old; conditioned healthy persons according to the clinical examination, blood test (complete blood count), and biochemical tests (liver transaminases, bilirubin test, hepatitis virus serological tests, HIV serology).

The biochemical investigation of patients from study groups was performed before the treatment in the 1st and 2nd SG and after the determination of the acquired drug resistance in the 3rd SG. The 36 healthy persons from the control group were investigated in ambulatory conditions. Samples of venous blood (5 ml) were collected and centrifuged for 10 minutes with a spin speed of 3500 rpm, with further separation of the serum. All the samples were dispensed into Eppendorf microtubes and frozen at minus 40°C before biochemical determinations. The estimation of the biochemical indices in the serum of blood was performed using the methods with microquantities of the clinical material. Total proteins were determined using the Lowry modified method [12]. The determination of the total antioxidant activity (tAOA) was performed using two procedures: 1) method based on the degradation of the 2,2-azino-bis (3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid (ABTS) radical at the interaction with serum compounds with the antioxidant properties and measure of the decreasing absorbance at 734 nm [12]; 2) method CUPRAC (Cupric Ion Reducing Antioxidant Capacity) based on the reducing capacity of the cupric ion through the captation of the hydroxyl radical [15]. The determination of the activity of the SOD was performed according to the method described by Gudumac V, et al. [12]. The assessment of the activity of the CAT was done according to the method described by Корольюк М. А. and modified by Gudumac V, et al [12]. The quantification of the activity of ceruloplasmin was performed through the colorimetric kit. The assay used an oxidase substrate, which gave an intensely colored product upon oxidation [12]. The concentration of fibrinogen was the Clauss fibrinogen (FIB_{Clauss}) assay, which measures the clotting time of plasma after the addition of excess thrombin [12]. For the quantification of CRP in serum was used the latex-enhanced nephelometry according to the attached instruction. The determination of the activity of alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) used the colorimetric analysis as a fixed-time method according to the attached instruction.

Statistical analysis was carried out by the comparative assessment of the quantitative and qualitative peculiarities of the selected patients using SPSS 23.0 software. For the testing

of significant differences between the indices of the compared groups was performed the statistic non-parametric Mann-Whitney test. The t-test was applied to test the significant differences of the normally distributed variables. The significance threshold was $p < 0,05$. The study was approved by the Research Ethics Committee of the State University of Medicine and Pharmacy "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republic of Moldova (21.11.2017). Participants signed a written informed consent before enrolment in the study. All procedures performed were following the national law and ethical standards of the Research Ethics Committee.

Results

Distributing patients according to sex established the statistical predomination of men compared with women ($p < 0,001$ in all groups). The patients younger 44 years and older were in the same proportion in all groups. The proportion of persons, younger than 44 years old statistically predominated compared with those older than 45 years ($p < 0,001$ in all groups). All enumerated conditions permitted the comparability of the laboratory data (table 1).

Table 1
Segregating patients into sex and age groups

Biological segregation	Parameters	CG (N=50)	1 st SG (N=54)	2 nd SG (N=56)	3 rd SG (N=27)
		N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Sex stratification	Men	33 (67%)	36 (67%)	31 (55%)	18 (67%)
	Women	17 (33%)	18 (33%)	25 (45%)	9 (33%)
Stratification in age groups	18-44 years	39 (78%)	32 (59%)	34 (61%)	21 (77%)
	≥45 years	11 (22%)	22 (41%)	22 (39%)	5 (23%)

Note: The applied statistical test: paired Student's t-test. The study groups were compared with the CG.

*Absolute numbers and percentages per column (in brackets).

By passive way of the detection of the symptomatic patients, using standard tools for the diagnosis of pulmonary tuberculosis were identified 38 (70%) cases of the 1st SG, 37 (66%) cases of the 2nd SG, and 16 (59%) cases of the 3rd SG. By active way of the detection, using the radiological screening of the high-risk groups were detected 16 (30%) cases of the 1st SG, 18 (34%) cases of the 2nd SG, and 11 (41%) cases of the 3rd SG. All selected patients were diagnosed with pulmonary infiltrative TB with lung parenchymal destruction. Microbiological status was positive in all patients and drug susceptibility testing permitted their distribution in groups

according to the obtained results.

M. tuberculosis infection is characterized by an imbalance between the reduction and oxidation systems. The depletion of the AOS contributes to the development of a pro-oxidative environment, the destruction of the lung tissue, and caseous necrosis. The anti-oxidant defense was evaluated through the total antioxidant activity (tAOA) of the serum and antioxidant enzymes. The tAOA of the serum assessed through the ABTS and CUPRAC methods established nonsignificantly lower levels of activity in all study groups compared with the CG, without differences between the

Table 2
Indices of the antioxidant defense

Type	Indices	CG (N=50)	1 st SG (N=54)	2 nd SG (N=56)	3 rd SG (N=27)
		M±SD (%)	M±SD (%)	M±SD (%)	M±SD (%)
Total antioxidant activity	ABTS μM/L	394,1±88,13 (100%)	357,9±26,47 (90%)	352,3±26,87 (90%)	356,9±31,29 (90%)
	CUPRAC μM/L	16,3±2,04 (100%)	14,3±3,44 (90%)	15,1±3,38 (90%)	14,8±4,01 (90%)
Antioxidant enzymes	Superoxide dismutase CU/L	631,6±134,85 (100%)	560,1±114,98 (90%)	610,3±151,14 (95%)	610,8±144,02 (95%)
	Catalase μM/L	9,53±3,01 (100%)	11,3±2,94 (120%)*	11,1±3,66 (120%)*	11,5±3,73 (120%)*

Note: The applied statistical test: Mann-Whitney U Test; The percentage was assessed by comparing the study groups with the reference value of the control group (100%). CU - Conventional Units.

* – The statistically significant difference with the control group, $p < 0,05$.

study groups. The essential representative of the antioxidant enzyme – superoxidismutase (SOD) showed reduced activity in the 2nd and 3rd SG, compared with the CG and the 1st SG, without achieving the statistical threshold. The activity of catalase was statistically increased at the same level in all study groups compared with the CG ($z=3,9$; $p<0,01$ for the 1st SG, $z=4,2$; $p<0,01$ for the 2nd SG and $z=4,4$; $p<0,01$ for the 3rd SG) without differences among study groups, which demonstrates a similar level of the pro-oxidative environment despite the drug-resistance. So, the depletion of the AOS, confirmed through the tAO and blood SOD activity was insignificantly diminished at a similar level in all study groups despite the drug resistance. However, the blood CAT activity was significantly increased in all study groups, which marked the excess of ROS production and high oxidative stress in patients with pulmonary TB despite the drug resistance (table 2).

The activity of serum ceruloplasmin, known as a protein of the acute phase, with pro- and anti-oxidant properties was significantly higher in the 1st SG ($z=3,4$; $p<0,01$), slightly increased in the 2nd SG compared with the CG and considerable decreased in the 3rd SG compared with the CG and study groups ($z=4,4$; $p<0,01$ compared with CG, $z=6,4$; $p<0,001$ compared with 1st SG and $z=3,1$; $p<0,01$ compared with 2nd SG).

The concentration of fibrinogen, an acute-phase protein, was two times higher in the study groups compared with the CG with the highest level in the 3rd SG ($z=10,9$; $p<0,001$

for the 1st SG, $z=10,2$; $p<0,001$ for the 2nd SG, and $z=11,4$; $p<0,001$ for the 3rd SG).

The C-reactive protein (CRP), the pro-inflammatory biomarker was not found in the CG. The concentration of the CRP was higher in the 1st SG compared with the 3rd SG ($z=3,2$; $p<0,01$) and insignificantly higher compared with the 2nd SG.

The quantitative and qualitative evaluation of the disturbances of the protein metabolism was done through the determination of the concentration of the total serum proteins (which comprises albumin, $\alpha 1$, $\alpha 2$, β and γ globulins) and the activity of alanine and aspartate aminotransferase (ALT, AST). The concentration of the total serum proteins was slightly reduced in the 1st SG and 3rd SG compared with the CG. The activity of AST was 2 times higher in all study groups compared with the CG ($z=12,5$; $p<0,001$ for the 1st SG, $z=9,7$; $p<0,001$ for the 2nd SG and $z=11,9$; $p<0,001$ for the 3rd SG). As well the activity of ALT was statistically increased in all study groups with the highest level in the 1st and 3rd SG compared with the CG ($z=7,5$; $p<0,001$ for the 1st SG, $z=4,5$; $p<0,001$ for the 2nd SG and $z=12,1$; $p<0,001$ for the 3rd SG). ALT activity was higher in the 3rd SG compared with the 1st and 2nd SG ($z=4,7$; $p<0,01$ for the 1st SG, $z=5,8$; $p<0,001$ for the 2nd SG). Due to inclusion criteria, in the 3rd group were enrolled patients who acquired the drug resistance during the anti-TB treatment, which explained a higher activity of the liver enzymes due to the hepatotoxicity of the anti-TB drugs (table 3).

Table 3
Pro-inflammatory biomarkers and protein metabolism indicators

Type	Indices	CG (N=50)	1 st SG (N=54)	2 nd SG (N=56)	3 rd SG (N=27)
		M±SD (%)	M±SD (%)	M±SD (%)	M±SD (%)
Pro-inflammatory biomarkers	Ceruloplasmine mg/L	724,3±27,8 (100%)	911,3± 210,71 (125%)*	852,1± 256,11 (117%)	517,7±172,24 (71%)*
	Fibrinogen mg/L	2,4±0,7 (100%)	5,4±1,8* (220%)	4,9±1,4* (200%)	5,9±1,3* (250%)
	CRP mg/L	Non detected	8,4±1,2	7,9±3,9	6,5±1,6
Protein metabolism indicators	Total serum proteins mg/L	76,5±5,45 (100%)	75,1±8,195 (98%)	76,4±8,32 (100%)	74,3±7,92 (97%)
	AST IU/L	17,6±1,5 (100%)	42,5±8,3* (250%)	38,8±7,9* (220%)	45,6±6,8* (270%)
	ALT IU/L	22,5±2,74 (100%)	47,1±2,4* (210%)	39,3±4,2* (170%)	58,4±5,2* (270%)

Note: the applied statistical test: Mann-Whitney U Test; The percentage was assessed comparing the study groups with the reference value of the control group (100%). IU-international units.

* – the statistically significant difference with the control group, $p<0,05$.

Discussions

Our research was focused on the assessment of the disturbances of the antioxidant defense, associated pro-inflammatory biomarkers, and indices of the protein metabolism in serum of the blood harvested from patients with pulmonary infiltrative tuberculosis. The distribution

of the patients in study groups, according to sex and age allowed the comparability of the results. All patients were diagnosed through standard microbiological examinations and chest X-ray investigations. All patients showed positive microbiological results and had available drug susceptibility testing. Standard treatment for the drug-susceptible was

administrated in patients from the 1st group. Second-line anti-TB drugs were used in the treatment of MDR-TB in patients from the 2nd and 3rd SG. The samples of blood were collected before the anti-TB treatment in patients from the 1st and 2nd SG. The collection of blood in patients from the 3rd SG was realized after obtaining the results of the drug resistance during the ongoing treatment. The research results established the mild depletion of the total antioxidant activity of the serum assessed using ABTS and CUPRAC methods, reduced activity of SOD, and the concentration of the total serum proteins in all groups regardless of the drug-susceptibility or resistance. Similar data were obtained in other experimental studies [16, 17]. Concomitantly, the increased OS was marked by the high activity of CAT in all study groups and increased ceruloplasmin level in the 1st and 2nd SG. Discordant results in the assessment of ceruloplasmin could be explained by the increased OS in patients new-cases (1st and 2nd SG), and the deficiencies of the iron and copper metabolism in those who acquired the drug resistance (3rd SG). Arshya B, et al. provided evidence that ceruloplasmin can be considered a biochemical marker in the prognosis of poor evolution in patients with pulmonary TB [14]. The pro-inflammatory biomarkers, such as active phase reactants (C-reactive protein, fibrinogen), confirmed an acute inflammation in all patients, but the level was higher in patients who acquired the drug resistance. The role of the OS and acute phase reactants in the development of diffuse lung diseases was established by Bargagli, et al [18].

The activity of liver transaminases was increased in all patients with superior values obtained in the group who

acquired the drug resistance during the treatment [20]. Our study has limitations because changes in AOS levels in the serum of patients with pulmonary tuberculosis cannot be explained solely by the AOC and activity of non-glutathione enzymes. There is a need to expand the research on a higher number of patients and assess other biomarkers marking the efficiency of the AOS.

Conclusions

- This study completes the current information on the possible mechanism of the lung protection against the OS resulting during the infection with *M. tuberculosis* with different types of the drug-resistance and activation of the innate immune response. The depletion of the AOS was confirmed through the similar diminished activity of tAOA of the serum and SOD, regardless the drug resistance. The superior anti-oxidant protection in new cases was demonstrated by the increased activity of CAT and ceruloplasmin.
- The active phase reactants (C-reactive protein, fibrinogen) were increased in all patients, but the level was higher in patients who acquired the drug-resistance, which had low antioxidant protection provided by ceruloplasmin.
- In patients with acquired the drug-resistance the enzymes of the amino acid metabolism were increased, which reflected the liver injury and metabolic disorders.
- The depletion of the AOS, increased acute phase reactants and disturbances in the amino acid metabolism enzymes showed be taken into account for the individualized therapy and improvement of the metabolic disturbances.

Bibliography

1. Ministerul Sănătății. Raport privind realizarea Hotărârii Guvernului nr. 886 din 06.08.2007 „Cu privire la aprobarea Politicii Naționale de Sănătate”. (Romanian)
2. Global tuberculosis report 2020. Geneva: World Health Organization; 2020. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
3. Ministerul Sănătății Muncii și Protecției Sociale. Analiza strategiei de dezvoltare a sistemului de sănătate în perioada 2008-2017 în Republica Moldova.; 2018. (Romanian)
4. Biroul Național de Statistică a Republicii Moldova. Anuarul statistic al Republicii Moldova. Chișinău; 2020. (Romanian)
5. Hotărârea Guvernului RM NR. 1160 din 20.10.2016, privind aprobarea Programul Național de Control al Tuberculozei pentru anii 2016-2020 (Romanian)
6. Abbas A, Lichtman A, Pillai S. Basic immunology. Functions and disorders of the immune system. Philadelphia: Elsevier; 2015.
7. Shastri MD, Shukla SD, Chong WC, et al. Role of Oxidative Stress in the Pathology and Management of Human Tuberculosis. *Oxid Med Cell Longev*. 2018;2018:7695364. Published 2018 Oct 11. doi:10.1155/2018/7695364
8. Guzmán-Beltrán S, Carreto-Binaghi LE, Carranza C, et al. Oxidative Stress and Inflammatory Mediators in Exhaled Breath Condensate of Patients with Pulmonary Tuberculosis. A Pilot Study with a Biomarker Perspective. *Antioxidants (Basel)*. 2021;10(10):1572. Published 2021 Oct 5. doi:10.3390/antiox10101572
9. Birben E, Sahiner UM, Sackesen C, Erzurum S, Kalayci O. Oxidative stress and antioxidant defense. *World Allergy Organ J*. 2012;5(1):9-19. doi:10.1097/WOX.0b013e3182439613
10. Comhair SA, Erzurum SC. Antioxidant responses to oxidant-mediated lung diseases. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2002;283(2):L246-L255. doi:10.1152/ajplung.00491.2001
11. Andronache L. Protocole standardizate de cercetare a metabolismului glutationic. Chisinau, 2014. (Romanian)
12. Gudumac V, Niguleanu V, Caragia S, Tagadiuc O, Vartician A. Investigatii biochimice. Chisinau. Elena V.I. SRL; 2008. (Romanian)
13. Gudumac V, Rivneac V, Tagadiuc O, et al. Metode de cercetare a metabolismului hepatic: Elaborare metodica. Chisinau. 2012. (Romanian)
14. Arshya B, Nirmaladevi K, Deepalarhmi P, et al. Serum ceruloplasmin albumin ratio as a biochemical marker to assist the diagnosis, treatment and prognosis of pulmonary tuberculosis patients. *Natl J Basic Med Sci (India)*. 2014;6(1):2-5.
15. Apak R, Güçlü K, Ozyürek M, Karademir SE, Altun M. Total antioxidant capacity assay of human serum using copper(II)-neocuproine as chromogenic oxidant: the CUPRAC method. *Free Radic Res*. 2005;39(9):949-961. doi:10.1080/10715760500210145
16. Lesnic E. Oxidative stress and inflammation biomarkers in pulmonary tuberculosis. *The Moldovan Medical Journal*. 2017;4:14-19.

17. Lesnic E. Biomarkers of the oxidative stress and antioxidant system in pulmonary drug-susceptible and drug-resistant tuberculosis. *The Moldovan Medical Journal*. 2018;1:24-28.
 18. Bargagli E, Olivieri C, Bennett D, Prasse A, Muller-Quernheim J, Rottoli P. Oxidative stress in the pathogenesis of the diffuse lung disease: a review. *Respir Med*. 2009;103(9):1245-1256. doi:10.1016/j.rmed.2009.04.014
 19. Kehinde AO, Adaramoye O. Biochemical changes in blood and tissues of rats following administration of anti-tuberculosis drugs. *Afr J Biochem Res*. 2015;9(4):67-72.
-

Received – 15.02.2022, accepted for publication – 02.04.2022

Corresponding author: Evelina Lesnic, e-mail: evelina.lesnic@usmf.md

Conflict of interest Statement: The authors reports no conflicts of interest in this work.

Funding Statement: The authors reports no financial support.

Citation: Lesnic E, Gudumac V, Pantea V. The disturbances of the antioxidant defense and protein metabolism biomarkers in the serum of the patients with pulmonary tuberculosis. *Arta Medica*. 2022;82(1):4-9.



DOI: 10.5281/zenodo.6510123

UDC: 616.37-004.6-089.86

BYPASS-UL DE TIP „CROSSOVER” ÎN POZIȚIE ILIO-FEMURALĂ CA METODĂ DE TRATAMENT A LEZIUNILOR ATEROSCLEROTICE UNILATERALE ALE SEGMENTULUI AORTO-ILIAC

CROSSOVER BYPASS IN ILIO-FEMORAL POSITION AS A METHOD OF TREATMENT OF UNILATERAL ATHEROSCLEROTIC PROCESS OF THE AORTO-ILIAC SEGMENT

Andrei Castraveț², Aurel Țurcan¹

¹ Cursul de Chirurgie Cardiovasculară, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

² IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”, Chișinău, Republica Moldova

Rezumat

Objective. Scopul studiului a fost analiza rezultatelor revascularizării membrului inferior prin bypass de tip crossover în poziție ilio-femurală.

Material și metode. Acest studiu a fost efectuat în cadrul IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga” din Republica Moldova, în perioada anilor 2001 – 2021. Criteriile de includere în studiu au fost: ischemia membrului inferior de gradul III-IV Fontaine, și gradul II Fontaine, asociat cu comorbidități precum patologii cardiovasculare și pulmonare avansate, intervenții chirurgicale repetate (lumbotomii, laparotomii în antecedente), calcinoza avansată a aortei abdominale și/sau a arterelor iliace comune cu imposibilitatea clampării.

Rezultate. În studiu au fost incluși 70 pacienți. Raportul bărbați/femei a fost 57/13. Anastomoza centrală a bypass-ului a fost aplicată din artera iliacă externă – în 41,5% din bypass-uri (n=29), din bypass ilio-femural contralateral – 20% (n=14), din bypass aorto-femural controlateral – 18,5% (n=13), din bransa bypass-ului aorto-bifemural – 20% (n=14). Anastomozele distale au fost aplicate pe bifurcația arterei femurale comune – 28,5% (n=20), în restul cazurilor – pe artera femurală profundă. Patologii concomitente au fost: hipertensiune arterială – 87,1%, cardiopatie ischemică – 85,7%, boala pulmonară obstructivă cronică – 54,2%, fibrilație atrială – 52,8%, diabet zaharat tip II – 32,8%, boala cerebro-vasculară – 10%. Complicațiile perioperatorii au fost: tromboza bypass-ului în 3 cazuri, lezarea vezicii urinare în timpul tunelării – 1 caz, deces în perioada postoperatorie precoce – 1 caz.

Concluzii. Bypass-urile crossover în poziție ilio-femurală reprezintă o alternativă a intervențiilor chirurgicale clasice de revascularizare la pacienți care nu pot fi supuși intervențiilor endovasculare sau unei intervenții abdominale majore din cauza patologiei cardio-respiratorii avansate, abdomen oștil, aortă de porțelan. Comparativ cu bypass-ul crossover femuro-femural se evită formarea tortuozițiilor nefiziologice și nu necesită expoziția bilaterală a regiunilor inghinale, ceea ce duce la diminuarea riscului apariției infecțiilor postoperatorii.

Cuvinte cheie: bypass, crossover, ilio-femural, extraanatomic

Summary

Objectives. The aim of the study was to analyze the results of the revascularization of the lower extremities with the help of ilio-femoral crossover bypass.

Material and methods. This study was performed within the Republican Hospital of the Republic of Moldova during 2001 – 2021. Patients included in the research met the criteria such as: lower limb ischemia grade III-IV Fontaine, and grade II Fontaine associated with comorbidities such as advanced cardiovascular and pulmonary pathologies, repeated surgical procedures (previous lumbotomies, laparotomies), advanced calcinosis of the abdominal aorta or/and common iliac artery.

Results. Our study included 70 patients. The male/female ratio was 57/13. Central anastomosis was applied on the external iliac artery in 41,5% (n=29), contralateral ilio-femoral bypass – 20% (n=14), contralateral aorto-femoral bypass – 18,5% (n=13), branch of aorto-bifemoral bypass – 20% (n=14). The distal anastomoses were applied on the bifurcation of the common femoral artery – 28,5% (n=20), on the deep femoral artery in the rest of the cases. Main comorbidities were arterial hypertension – 87,1%, ischemic heart disease – 85,7%, chronic obstructive pulmonary disease – 54,2%, atrial fibrillation – 52,8%, type II diabetes – 32,8%, cerebrovascular disease – 10%. Perioperative complications included: bypass thrombosis in 3 cases, intraoperative bladder injury – 1 case, early postoperative death – 1 case.

Conclusion. Ilio-femoral bypasses are an alternative to classic method of revascularization in patients who cannot undergo endovascular or open abdominal surgery due to advanced cardiorespiratory pathology, hostile abdomen, porcelain aorta. Compared to femoro-femoral crossover bypass, the formation of non-physiological tortuosities is avoided and does not require bilateral exposure of the inguinal regions that reduces the risk of postoperative infections.

Keywords: bypass, crossover, ilio-femoral, extraanatomical

Introducere

Afectarea aterosclerotică a segmentului aorto-ilio-femural este o problemă actuală pentru chirurgia vasculară. Prima descriere a leziunii aterosclerotice de bifurcație aortei abdominale infrarenale a fost efectuată în anii 1700 de către John Hunter. În 1951, Wylie et al, în San Francisco, a efectuat rima endarterectomie din segmentul aorto-iliac. În 1962, au fost introduse protezele sintetice pentru efectuarea bypass-ului ilio-femural (BIF), bypass-ului aorto-femural (BAF), bypass-ului aorto-bifemural (BABF) [1].

Odată cu dezvoltarea tehnicilor endovasculare, ocluzia aterosclerotică a axei aorto-ilio-femorale poate fi rezolvată prin angioplastia cu balon sau stentare [2]. Revascularizarea endovasculară este considerată ca tratament de "prima linie" la pacienții cu afectarea axei aorto-iliace, cu claudicație intermitentă sau cu ischemie critică (dureri ischemice de repaos, schimbări trofice) [3]. Metoda endovasculară prevede micșorarea numărului de complicații postoperatorii, reducerea volumului traumatismului intraoperator, rezultat imediat al revascularizării membrului afectat [4].

Cu toate acestea, în cazurile când revascularizarea endovasculară nu este posibilă, se recurge la revascularizări prin intervenții chirurgicale deschise – bypass aorto- sau ilio-femural anatomic.

BABF rămâne o metodă optimală pentru revascularizarea membrelor inferioare afectate aterosclerotic în segmentul aorto-iliac bilateral [5].

Bypass-urile extraanatomice sunt metode alternative pentru revascularizarea membrelor afectate aterosclerotic. Scopul principal acestei metode este simplificarea unei intervenții chirurgicale majore.

Bypass-ul crossover este indicat pentru rezolvarea ischemiei membrelor inferioare de gradul III-IV Fontaine (dureri ischemice de repaos, dereglări trofice), claudicație intermitentă, când se prezintă un risc operator înalt pentru revascularizări clasice: în cazul comorbidităților precum patologii cardiovasculare și pulmonare avansate; intervenții chirurgicale în antecedente, unde a fost implicată regiunea inghinală, laparotomii și lumbotomii ce prezintă dificultate pentru disecția retroperitoneală repetată și revascularizarea anatomică; calcinoza severă a aortei abdominale infrarenale și a arterei iliace comune cu imposibilitatea clampării ce exclude posibilitatea aplicării bypass-ului linear anatomic [6].

În 1952 Freeman NE, Leeds FH au descris primul bypass crossover femuro-femural (FF) utilizând artera femurală superficială endarterectomizată [7]. În 1962, Vetto RM a efectuat bypass crossover FF utilizând grefa sintetică, plasată subcutanat [8]. În acest caz sunt multe momente-cheie care influențează asupra potenței bypass-ului și anume poziția femuro-femurală subcutanată a bypass-ului îi redă o formă cu tortuozități nefiziologice în regiunea ligamentelor inghinale, atât la anastomoza proximală, cât și la cea distală. Alt dezavantaj al aplicării bypass-ului crossover FF este necesitatea de a efectua incizii inghinale bilaterale, ceea ce crește riscul apariției infecției paraprotetice (Szilagyi DE, et al) [9].

Din aceste considerente a fost propusă alternativa tehnicilor sus-numite. Este vorba de bypass-ul crossover ilio-femural (IF) (Figura 2), când se utilizează artera iliaca comună

sau externă contralaterală pentru aplicarea anastomozei proximale după mobilizarea ei prin spațiu retroperitoneal. Grefa sintetică este tunelată prin spațiul prevezical Retzius către regiunea inghinală contralaterală unde va fi aplicată anastomoza distală [10].

Material și metode

S-a efectuat un studiu retrospectiv în baza fișelor medicale ale pacienților cu acordul Comitetului de Etică al IMSP Spitalului Clinic Republican "Timofei Moșneaga". S-au analizat cazurile de revascularizare prin bypass crossover în poziție ilio-femurală, în perioada anilor 2001-2021, efectuate în cadrul IMSP Spitalul Clinic Republican "Timofei Moșneaga", secția Chirurgie Vasculară. În studiu au fost incluși 70 pacienți. Drept indicații pentru crossover au fost atât ischemia critică gradul III-IV Fontaine, cât și gradul II Fontaine, asociată cu comorbidități așa cum sunt: patologia cardiovasculară și pulmonară avansată, intervenții chirurgicale în antecedente, imposibilitatea clampării aortei abdominale și/sau arterelor iliace din cauza calcinozei severe. S-a efectuat bypass crossover din artera iliacă externă contralaterală (AIE), din bypass ilio-femural (BIF) contralateral funcțional, din bypass aorto-femural (BAF) contralateral funcțional, din brașa contralaterală funcțională de BABF. Anastomoza distală a fost aplicată pe artera femurală comună sau pe artera femurală profundă.

Tehnica chirurgicală

Mobilizarea arterei iliace externe a fost efectuată prin abord suprainghinal Pirogov sau prin lumbotomie tip Rob. Artera femurală comună și bifurcația ei au fost mobilizate prin abord inghinal din partea contralaterală. Anastomoza proximală a fost aplicată pe artera iliacă contralaterală membrului afectat sau pe bypass-ul contralateral funcțional și a fost efectuată termino-lateral, fiind instalată sub un unghi drept pe peretele antero-medial. Tunelul pentru grefa sintetică se formează minuțios cu ajutorul degetelor arătătoare din ambele părți [11], atent decolând peritoneul parietal, pentru evitarea traumatizării vezicii urinare sau chiar a intestinului, tunelizatorul metalic fiind amplasat numai după formarea tunelului. Grefa sintetică este amplasată posterior de aponeuroza mușchilor abdominali recți, prevezical, prin spațiul Retzius, către regiunea inghinală contralaterală, pentru aplicarea anastomozei distale pe artera femurală comună sau artera femurală profundă. În calitate de grefă au fost folosite, de regulă, proteze din politetrafluoretilen (PTFE) cu diametrul 8 mm, mai rar 10 mm. Sunt preferate grefele "armate" [12].

Rezultate

Pe parcursul anilor 2001 – 2021 au fost efectuate 70 bypass-uri crossover ilio-femorale. Ischemia critică de gradul III-IV Fontaine a fost înregistrată în 85,7% de cazuri (n=60), gradul II Fontaine – în 14,3% de cazuri (n=10). În Tabelul 1 este prezentată rata comorbidităților. Cele mai frecvente comorbidități au fost hipertensiunea arterială – 87,1%, cardiopatia ischemică – 85,7%, boala pulmonară obstructivă cronică – 54,2%, fibrilația atrială – 52,8%, diabetul zaharat

tip II – 32,8%, boala cerebro-vasculară – 10%. În 85,7% de cazuri (n=60/70) au fost constatate comorbidități multiple (două sau mai multe).

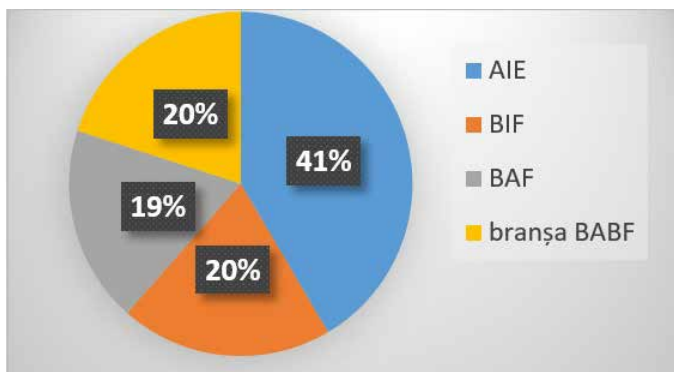


Figura 1. Locul aplicării anastomozei centrale.

Tabelul 1

Rata comorbidităților

Comorbidități	Rata
Hipertensiune arterială	87,1 %
Cardiopatie ischemică	85,7 %
Boala pulmonară obstructivă cronică	54,2 %
Fibrilație atrială	52,8 %
Diabet zaharat tip II	32,8 %
Boala cerebro-vasculară	10 %

În Figura 1 este reprezentat locul aplicării anastomozei centrale: din AIE (Figura 3) – în 41,5% din bypass-uri (n=29), din BIF contralateral (Figura 4) – 20% (n=14), din BAF contralateral (Figura 5) – 18,5% (n=13), din branșa

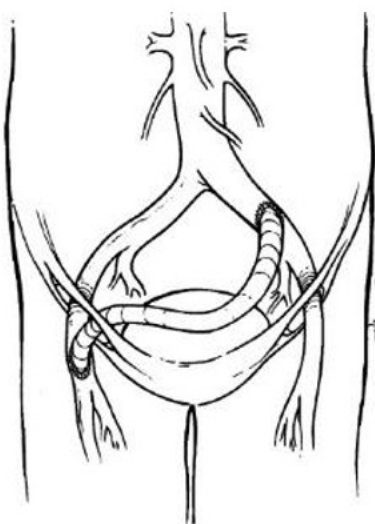


Figura 2. Bypass crossover ilio-femural stânga-dreapta [13]

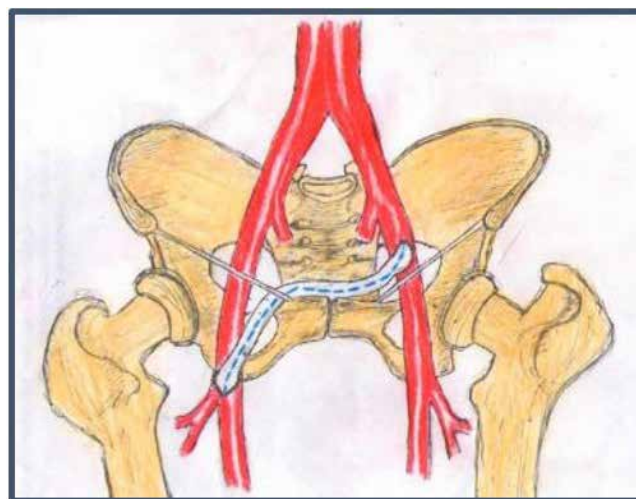
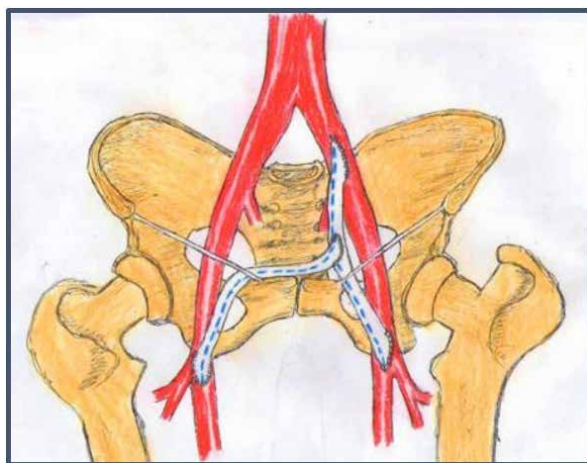


Figura 3. Anastomoza centrală din AIE



a)



b)

Figura 4. Anastomoza centrală din BIF contralateral funcțional

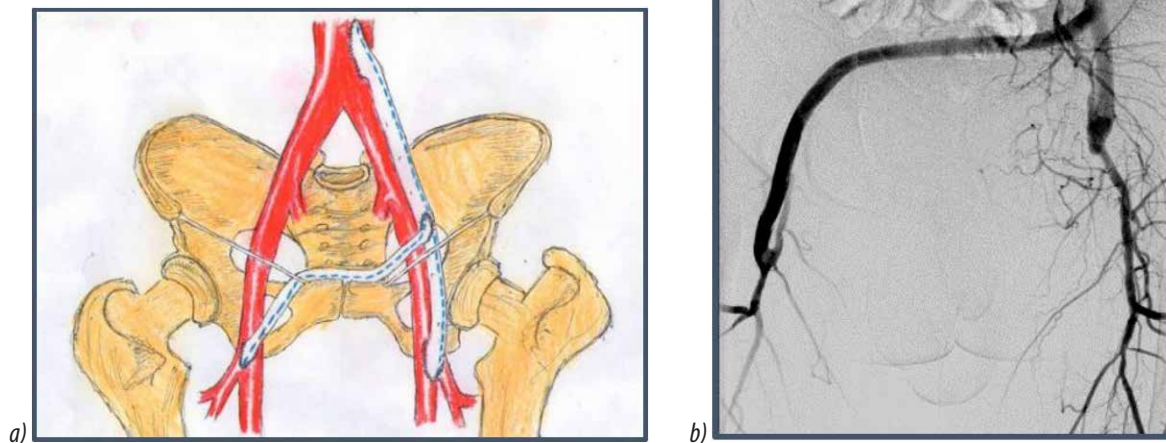


Figura 5. Anastomoza centrală din BAF contralateral funcțional.

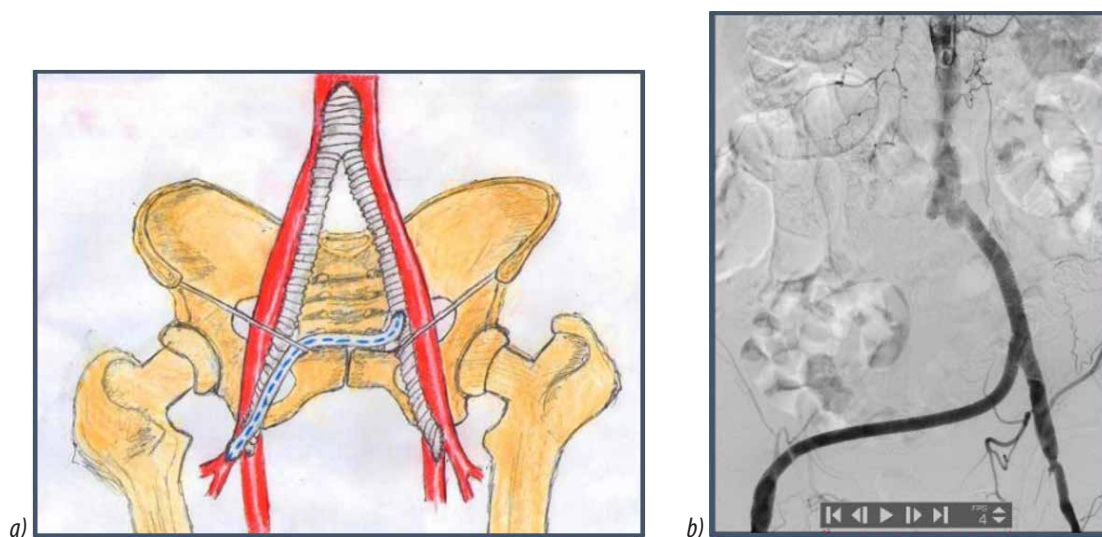


Figura 6. Anastomoza centrală din ramșa funcțională contralaterală de BAF.

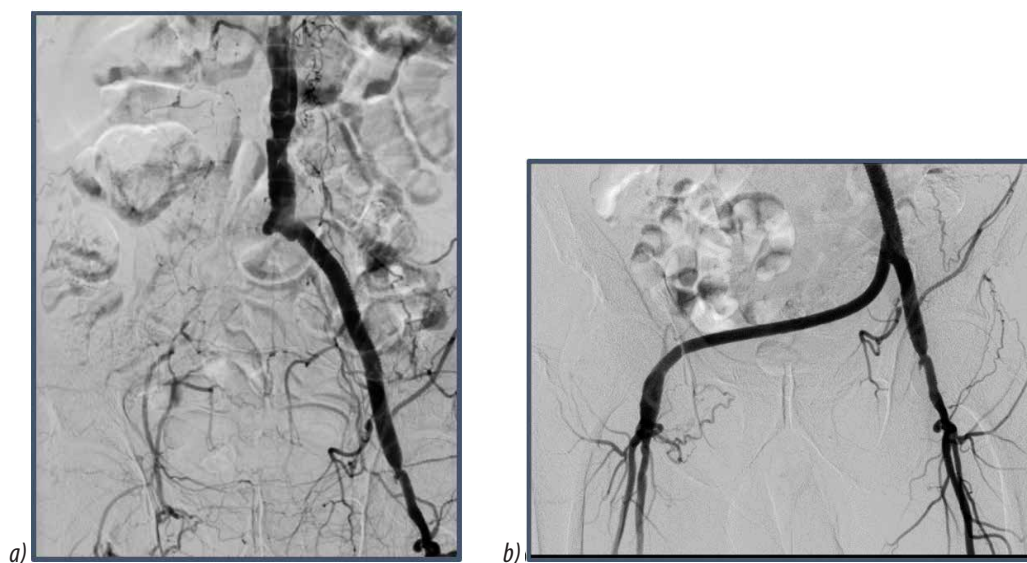


Figura 7. a) Ocluzia ramșei drepte a BAF; b) Bypass crossover iliofemural din ramșa contralaterală funcțională a BAF.



Figura 8. Anastomoza distală aplicată pe a. femurală comună.

BABF (Figura 6, 7a, 7b) – 20% (n=14). Anastomozele distale au fost aplicate pe bifurcația arterei femurale comune (Figura 8) – 28.5% (n=20), în restul cazurilor – pe artera femurală profundă, artera femurală superficială fiind ocluzionată cronic. În 3 cazuri s-a dezvoltat tromboza bypass-ului și a fost necesar de a efectua trombectomie din bypass cu reinstalarea anastomozei distale. Amputația de coapsă s-a efectuat în 2 cazuri. Lezarea vezicii urinare a avut loc într-un caz în timpul tunelării grefonului prin spațiul Retzius, și a fost rezolvată intraoperator: prin laparotomie inferioară s-a mobilizat vezica urinară, cistotomie, mobilizarea grefei sintetice, cistorafie. În perioada postoperatorie precoce 1 pacient a decedat din cauza infarctului miocardic acut. În 3 cazuri s-a efectuat stentare arterei iliace ”donor”.

Discuții

”Standardul de aur” în tratamentul chirurgical al proceselor ocluziv stenotice unilaterale ale segmentului aorto-iliac sunt metodele endovasculare, bypass-urile lineare – BIF, BAF și intervențiile hibrid. În cazurile de tromboză a grefelor se efectuează trombectomie din acestea cu reconstrucția anastomozelor distale. Totuși, apar situații când intervențiile endovasculare sunt imposibile, iar intervențiile deschise au diferite impedimente, și anume: intervenții vasculare cu lumbotomie în antecedente, laparotomie, ce fac dificilă explorarea aortei abdominale și arterelor iliace, cu risc sporit de hemoragii profuze și lezarea organelor adiacente, calcinoza pronunțată a aortei abdominale și arterelor iliace cu imposibilitatea clampării lor (aorta de porțelan), în cazul pacienților cu risc operator și anestezic înalt asociat cu așa de comorbidități precum patologia cardiovasculară și pulmonară avansată. În cazurile de afectare a arterei iliace sau când este ocluzionată grefa sintetică și ea nu poate fi detrombozată, iar contralateral artera iliacă nu este afectată sau contralateral este funcțional bypass-ul aorto-femural, metoda de elecție este bypass-ul extraanatomic – bypass-ul crossover FF sau crossover IF. Dezavantajul principal al

bypass-ului FF este poziția în forma literei ”U” inversate care îi redă o configurație nefiziologică în regiunea ligamentelor inghinale, atât la anastomoza proximală, cât și la cea distală, iar necesitatea de a efectua aborduri inghinale bilateral, duce la creșterea riscului de infecție. Harrington, et al [14] au demonstrat că rata infectării plăgilor postoperatorii era semnificativ mai mare în caz de bypass-uri crossover FF (11 din 162 pacienți, 6,7%), decât la bypass-uri crossover IF (1 din 82 pacienți, 1,2%). Rezultate asemănătoare au fost raportate și de Ricco, et al [15], unde rata infectării plăgilor postoperatorii a fost 13,4% în caz de bypass crossover FF, comparativ cu 1,4% în caz de bypass crossover IF.

Astfel, bypass-ul crossover IF are mai multe avantaje comparativ cu bypass-ul FF. Bypass-ul crossover IF are o poziție mai anatomică, fără formarea tortuozițiilor nefiziologice, și este amplasat mai profund, ce prevede o protecție mecanică mai bună a grefei sintetice. În cazul intervențiilor chirurgicale repetate, atunci când mobilizarea regiunii inghinale poate fi complicată din cauza bolii aderențiale, pentru a evita incizia inghinală, bypass-ul crossover IF este o metodă de elecție.

Concluzii

Bypass-urile crossover ilio-femorale reprezintă o metodă alternativă de tratament a ocluziei axului aorto-ilio-femural la pacienții care nu pot fi supuși intervențiilor de revascularizare clasică sau endovasculară, din cauza prezenței patologiei cardiovasculare și respiratorii avansate, în caz de intervenții chirurgicale de revascularizare repetate sau calcinozei avansate a aortei abdominale sau a arterei iliace. Bypass-ul crossover IF este efectuat prin abord retroperitoneal, fie prin incizia paralelă suprainghinală sau prin abord retroperitoneal lateral. Comparativ cu bypass-ul crossover FF se evită formarea tortuozițiilor nefiziologice și nu necesită expoziția bilaterală a regiunilor inghinale, ceea ce duce la diminuarea riscului apariției a infecțiilor postoperatorii.

Bibliografie

1. Sidawy AN, Perler BA. Rutherford's Vascular Surgery and Endovascular Therapy, 2-Volume Set. 9th ed. Philadelphia, PA: Elsevier – Health Sciences Division; 2018.
2. Jongsma H, Bekken J, Ayez N, Hoogewerf CJ, Van Weel V, Fioole B. Angioplasty versus stenting for iliac artery lesions. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;12(12):CD007561. Published 2020 Dec 1. doi:10.1002/14651858.CD007561.pub3
3. Broutzos EN, Kelekis DA. Iliac artery angioplasty : technique and results. *Acta Chir Belg.* 2004;104(5):532-539. doi:10.1080/00015458.2004.11679610
4. Klein AJ, Nasir A. Iliac Artery Intervention. *Interv Cardiol Clin.* 2020;9(2):187-196. doi:10.1016/j.iccl.2019.12.009
5. Vartanian SM, Conte MS. Surgical intervention for peripheral arterial disease. *Circ Res.* 2015;116(9):1614-1628. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.303504
6. Frankini AD, Lichtenfels E, Frankini A, Frankini T. Extra-anatomical arterial bypass of the aortoiliac segment: 15-year experience. *J Vasc Bras.* 2007;6(3):204-10. doi:10.1590/s1677-54492007000300002
7. FREEMAN NE, LEEDS FH. Operations on large arteries; application of recent advances. *Calif Med.* 1952;77(4):229-233.
8. VETTO RM. The treatment of unilateral iliac artery obstruction with transabdominal, subcutaneous femorofemoral graft. *Surgery.* 1962;52:342-345.
9. Szilagyi DE, Smith RF, Elliot JP, Vrandecic MP. Infection in arterial reconstruction with synthetic grafts. *Ann Surg.* 1972;176(3):321-333. doi:10.1097/0000658-197209000-00008
10. Ahmed Z, Hussey K, Stuart W, Knight K. Anatomical iliofemoral bypass versus extra-anatomical crossover grafting for symptomatic unilateral iliac disease. *Cochrane Libr.* 2013. doi:10.1002/14651858.cd010707
11. Белов ЮВ. Руководство По Сосудистой Хирургии с Атласом Оперативной Техники. Медицинское информационное агентство; 2011. (In Russ.) [Belov YuV. Rukovodstvo Po Sosudistoi Khirurgii s Atlasom Operativnoi Tekhniki. Meditsinskoe informatsionnoe agenstvo; 2011. (In Russ.)]
12. Покровский АВ. Клиническая Ангиология: Руководство. МОСКВА: Издательство Медицина; 2004. (In Russ.) [Pokrovskii AV. Klinicheskaia Angiologiia: Rukovodstvo. Moskva: Izdatel'stvo Meditsina; 2004. (In Russ.)]
13. Defraigne JO, Vazquez C, Limet R. Crossover iliofemoral bypass grafting for treatment of unilateral iliac atherosclerotic disease. *J Vasc Surg.* 1999;30(4):693-700. doi:10.1016/s0741-5214(99)70108-4
14. Harrington ME, Harrington EB, Haimov M, Schanzer H, Jacobson JH 2nd. Iliofemoral versus femorofemoral bypass: the case for an individualized approach. *J Vasc Surg.* 1992;16(6):841-854.
15. Ricco JB. Unilateral iliac artery occlusive disease: a randomized multicenter trial examining direct revascularization versus crossover bypass. *Association Universitaire de Recherche en Chirurgie. Ann Vasc Surg.* 1992;6(3):209-219. doi:10.1007/BF02000265

Recepționat – 02.01.2022, acceptat pentru publicare – 14.04.2022

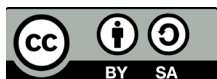
Autor corespondent: Aurel Țurcan, e-mail: aurelturcan@gmail.com

Declarația de conflict de interes: Autorii declară lipsa conflictului de interes.

Declarația de finanțare: Autorii declară lipsa de finanțare.

Citare: Castraveț A, Țurcan A. Bypass-ul de tip „crossover” în poziție ilio-femurală ca metodă de tratament a leziunilor aterosclerotice unilaterale ale segmentului aorto-iliac [Crossover bypass in ilio-femoral position as a method of treatment of unilateral atherosclerotic process of the aorto-iliac segment]. *Arta Medica.* 2022;82(1):10-15.

REFERATE GENERALE



DOI: 10.5281/zenodo.6510173

UDC: [616.831+616.36]-007.17-056.7+577.11+546.56

ROLUL PROTEINEI ATP7B ÎN HOMEOSTAZIA CUPRULUI ȘI ÎN DEZVOLTAREA BOLII WILSON: REVISTA LITERATURII

THE ROLE OF ATP7B PROTEIN IN COPPER HOMEOSTASIS AND IN THE DEVELOPMENT OF WILSON'S DISEASE: A LITERATURE REVIEW

Veronica Cumpătă, student-doctorand

Departamentul Medicină Internă, disciplina de Gastroenterologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

Rezumat

Obiective. Scopul lucrării prezente constă în studierea funcției proteinei ATP7B la nivel celular și sistemic, implicarea enzimei în menținerea echilibrului intern al ionilor de cupru, precum și rolul ei în dezvoltarea maladiei Wilson.

Material și metode. A fost efectuată o căutare în baza de date electronice PubMed, fiind luate în considerare articolele relevante, publicate în ultimii 20 de ani. Termenii de căutare utilizați (în limba engleză) au fost: "cooper homeostasis", "ATP7B gene", "Wilson's disease protein", "ATP7B protein", "ATP7B structure", "ATP7B function", "pathogenesis of Wilson disease", "cooper and ATP7B".

Rezultate. Gena ATP7B codifică structura unei proteine ce transportă cuprul intracelular, proces facilitat energetic de către hidroliza adenozin trifosfatului. Proteina ATP7B are o arhitectură complexă de tip multidomeniu, fiind localizată în mai multe țesuturi. Ea reprezintă o verigă importantă în menținerea echilibrului cuprului, atât la nivel intracelular, cât și sistemic. Reducerea excreției biliare a cuprului determină depunerea lui în exces în mai multe organe, în special ficat și creier, astfel fiind afectate funcțiile fiziologice ale organelor implicate, provocând dezvoltarea bolii Wilson, o maladie ereditară rară cu transmitere autozomal-recesivă și tablou clinic imprezvizibil.

Concluzii. Stabilirea diagnosticului precoce și inițierea tratamentului cât mai rapid, sunt momente critice în prevenirea progresiei bolii și a sechelelor ireversibile, iar o înțelegere mai bună a mecanismelor moleculare ce provoacă depunerea anormală de cupru și leziuni ale organelor este cheia în dezvoltarea unei abordări eficiente de management.

Cuvinte-cheie: homeostazia cuprului, proteina ATP7B, mecanisme moleculare, boala Wilson

Summary

Objectives. The aim of this paper is to study the function of ATP7B protein at the cellular and systemic level, the involvement of the enzyme in maintaining the internal balance of copper ions, and its role in the development of Wilson's disease.

Materials and methods. A structured search was performed in the PubMed electronic database, taking into account relevant articles, published in the last 20 years. The search terms used (in English) were: "cooper homeostasis", "ATP7B gene", "Wilson's disease protein", "ATP7B protein", "ATP7B structure", "ATP7B function", "pathogenesis of Wilson disease", "cooper and ATP7B".

Results. The ATP7B gene encodes the structure of a protein that carries intracellular copper, a process that is energetically facilitated by the hydrolysis of the adenosine triphosphate. ATP7B protein has a complex multidomain architecture, being located in several tissues. It is an important link in maintaining the balance of copper, both intracellularly and systemically. Reducing the bile excretion of copper causes its excess deposition in several organs, especially the liver and brain, thus affecting the physiological functions of the organs involved and causing the development of Wilson's disease, a rare inherited disease with autosomal recessive transmission and unpredictable clinical picture.

Conclusions. Early diagnosis and early treatment are critical moments in preventing disease progression and irreversible sequelae. A better understanding of the molecular mechanisms that cause abnormal copper deposition and organ damage is key to developing an effective management approach.

Keywords: cooper homeostasis, ATP7B protein, molecular mechanism, Wilson's disease

Introducere

Cuprul (Cu) este un metal clasificat ca fiind un micronutrient esențial, necesar în cantități mici, dar crucial pentru funcționarea metabolică adecvată și susținerea creșterii normale a țesuturilor. El participă în calitate de cofactor al mai multor metaloproteine cheie, implicate în diferite procese celulare, inclusiv în metabolismul energetic, activitate antioxidantă, neurotransmitere și

sinteza colagenului tisular [1]. Prezența deficitară a Cu în organism, rezultată din mutații genetice, spre exemplu, boala Menkes (ATP7A), rezecții intestinale sau alimentație deficitară, poate afecta grav funcția sistemului imunitar, dezvoltarea și creșterea structurilor țesutului conjunctiv și neurologic. Totodată, perturbarea mecanismelor de reglare a concentrației de Cu în organism determină acumularea ionilor de metal în diverse organe, precum ficatul și

ganglionii bazali ai creierului (boala Wilson), ceea ce duce la toxicitate și disfuncție multiplă de organe [2]. Deși este un element esențial în celule, Cu poate acționa fie ca receptor, fie ca donator de electroni, participând în diferite reacții biochimice, iar excesul lui devine dăunător, deoarece poate genera radicali liberi și iniția reacții oxidativ-distructive, ce se finalizează cu moartea celulei. Metabolismul Cu implică absorbția, distribuția, sechestrarea și excreția lui, atât la nivel celular cât și sistemic [3]. Pentru a evita acumularea toxică a Cu, în procesul de evoluție umană s-a dezvoltat un mecanism fin de reglare, ce permite ca excesul de Cu să fie excretat din organism, fapt datorat proteinei ATP7B [4].

Proteina ATP7B (cunoscută și ca Wilson ATP-aza) aparține clasei IB a superfamiliei de ATP-aze (proteine ce catalizează descompunerea adenozin trifosfatului) de tip P foarte selective și are un rol primordial în transportul intracelular al ionilor de Cu [5]. Structura ei este codificată de gena ATP7B, care se găsește în brațul lung al cromozomului 13 (13q14.3), fiind singura genă cunoscută în prezent că provoacă boala Wilson (BW) [6]. În pofida importanței sale fiziologice, activitatea biochimică și reglarea funcțională a proteinei ATP7B sunt limitate, iar acest lucru se datorează organizării sale sofisticate de tip multidomeniu [3].

Boala Wilson, numită și degenerescența hepato-lenticulară, este o maladie genetică rară cu transmitere autozomal-recesivă, determinată de prezența unor mutații la nivelul genei ATP7B, în rezultat fiind sintetizată o proteină defectă sau afuncțională, ce duce la acumularea în exces a ionilor de Cu în mai multe țesuturi, în special în ficat și creier. Este răspândită în întreaga lume și considerată una dintre cele mai frecvente tulburări mendeliene, datorită frecvenței înalte a purtătorilor sănătoși 1:90-150 [7]. Deși este o afecțiune monogenică, cu distribuție conform caracterului mendelian, au fost raportate cazuri de transmitere „pseudo-dominantă” și model de moștenire atipică cu mecanisme mutaționale neobișnuite [6]. Imposibilitatea de a stabili corelații genotip-fenotip multor factori: complexitatea biochimică și funcțională a proteinei ATP7B, variabilitatea mutațională înaltă, heterogenitatea clinică imprezibilă, prezența factorilor epigenetici, precum și factorii de mediu și cei dietetici, bine definite, care ar facilita diagnosticul și tratamentul pacienților, se datorează mai

Material și metode

A fost efectuată o căutare a lucrărilor științifice publicate începând cu anul 2001 în baza electronică de date MEDLINE folosind motorul de căutare PubMed și HINARI (*Health Internet Work Acces to Research Initiative*) – program Research4Life, fiind selectate articole în text integral, oferite de aceste platforme. Termenii de căutare utilizați (în limba engleză) au fost: „*cooper homeostasis*”, „*ATP7B gene*”, „*Wilson's disease protein*”, „*ATP7B protein*”, „*ATP7B structure*”, „*ATP7B function*”, „*pathogenesis of Wilson disease*”, „*cooper and ATP7B*”. Au fost selectate articole originale, meta-analize, reviuiri sistematice, precum și capitole din cărți. Nu au fost stabilite limite de limbă, dar au fost prioritizate articolele în limba engleză. Adicional, a fost studiată bibliografia articolelor selectate, cu scopul de a găsi alte articole relevante

la această temă. Au fost incluse lucrări științifice care au abordat metabolismul uman al cuprului, structura și funcția proteinei ATP7B, precum și urmările disfuncției acesteia. Au fost excluse articolele ce vizau studiile genetice, tabloul clinic, diagnosticul și tratamentul BW.

Rezultate și Discuții

După procesarea informației din bazele de date PubMed și HINARI, conform criteriilor de căutare au fost selectate 220 de articole privind rolul proteinei ATP7B în organismul uman. Bibliografia finală conține 33 de surse relevante, care au fost considerate reprezentative pentru materialul publicat la tema acestui articol de sinteză. Publicațiile, conținutul cărora nu reflectau subiectul abordat în articolul dat, deși au fost alese de programul de căutare, precum și articolele, care nu au fost accesibile pentru vizionarea liberă și prin baza de date HINARI au fost excluse din listă.

Aspectele biologice ale Cuprului în organism. Cuprul este unul dintre primele și cele mai utilizate metale din istoria omenirii. Scoarța terestră reprezintă rezervorul principal al Cu, aproape 80% fiind depozitat în ecosistemele terestre. Cuprul poate contamina aerul, apa și solul prin diferite procese naturale, cum ar fi erupțiile vulcanilor, praful suflat de vânt, activitate microbiană sau prin activitățile industriale, cum ar fi exploatarea minelor și prelucrarea minereurilor. Cu atmosferic este rezultatul activității umane, însă datorită schimbării continue a concentrației lui în aer, la moment nu reprezintă un pericol pentru sănătatea umană. Companiile ce extrag Cu și cele ce fac produse din el, activează conform unei legislații ecologice stricte pentru a reduce impactul industrial asupra mediului [8]. Datorită efectului antimicrobian, produsele din Cu sunt utilizate pe scară largă în fabricarea hainelor, controlul alimentelor și în spitale (suprafețe și tencuială), reducând cu mai mult de 50% infecția pacientului internat [9].

Rolul fiziologic al Cuprului. Omul obține Cu printr-un regim alimentar obișnuit, din alimente sau băuturi, aportul zilnic variind de la 2-4 mg, în mediu, până la 10 mg. Nivelul total al Cu în sânge este rezultatul echilibrului dintre absorbția intestinală și excreția biliară. Reglarea concentrației are loc la ambele nivele, dar excreția biliară este determinantul principal al homeostaziei interne. La nivel celular, procesele fiziologice sunt menținute printr-un mecanism de reglare mai complex, ce implică mai mulți transportatori de Cu, chaperoni și proteine de legare [10].

Absorbția Cu începe la nivelul stomacului și duodenului, principalele locuri de absorbție, fiind dependentă de disponibilitatea alimentară a nutrientului: absorbția este mai mare din alimentele cu conținut scăzut de Cu și mai scăzut în alimentele bogate în Cu, ceea ce sugerează că bariera intestinală este primul reglator al nivelului total de Cu din organism. Înainte de absorbție, Cu^{2+} este redus la ioni de Cu^+ , proces dirijat de citocrom b reductaza 1 (CYTB1) sau 6-reductaza antigenului epitelial transmembranar al prostatei (STEAP). La nivelul membranei apicale a enterocitelor, absorbția Cu are loc prin intermediul proteinelor: transportorului 1 de cupru (CTR1) și transportorului 1 de metal divalent (DMT1). CTR1 este principalul importator cu

afinitate mare față de Cu^+ , transportarea fiind efectuată ATP-independent. DMT1 este responsabil pentru absorbția Fe^{2+} în enterocite, iar ionii Cu^+ se leagă nespecific, ceea ce poate reprezenta un mecanism alternativ de intrare a Cu^+ în celulă [11]. Astfel, preluat prin CTR1, Cu^+ este transferat către proteinele chaperone – proteina antioxidant 1 (ATOX1), chaperon de Cu a superoxidazei (CCS) și ansamblu de proteine a citocromului C oxidaza (COX17/COX11), care împiedică circulația liberă a ionilor de Cu^+ și evită leziuni oxidative intracelulare. Concomitent, Cu este sechestrat și depozitat de către glutatation (GSH), un antioxidant important, și metalotionein (MT), regulator al metabolismului celular al metalelor esențiale [12]. În continuare, ATOX1, îl transportă spre cele două pompe majore de Cu ATP-dependente: ATP7A și ATP7B, CCS la superoxid dismutază Cu/Zn (SOD1) din citosol și, respectiv, COX17/COX11 la citocrom C oxidază din mitocondrii [13]. ATP7A, numită și Menkes ATP-aza are o distribuție în majoritatea celulelor, cu excepția hepatocitelor, având rol major în – transferul Cu în circulația portală prin membrana bazolaterală a enterocitelor [14]. Nivelul enteric al proteinei ATP7A este invers corelat cu nivelul sistemic al Cu , iar acest lucru se explică prin răspunsul ATP7A la diferite concentrații intracelulare de Cu , la un eflux înalt de ioni, enzima fiind translocată din rețeaua Golgi spre membrana apicală, pentru a preveni acumularea intracelulară și toxicitatea lui. Absorbția intestinală a Cu poate fi afectată de diverși factori: caracteristici demografice, conținutul Cu în alimente, sursa de hrană, conținutul intraluminal al intestinelor (de exemplu, zincul inhibă absorbția Cu) [15].

În fluxul sanguin, Cu este legat predominant de proteinele ce îl transportă la ficat, precum albumina și transcupreina (alfa-2-macroglobulina), și la aminoacizi, pentru a facilita absorbția de Cu de către țesuturile periferice, precum histidina, glutamina, treonina și cisteina. La nivel hepatic, transportul intracelular de Cu este similar cu cel din intestin, doar că chaperonul ATOX1 va transfera Cu spre proteina ATP7B, o ATP-ază crucială în procesul de biosinteză și excreție de Cu , defectul căreia cauzează boala Wilson [4].

Arhitectura moleculară a proteinei ATP7B. Proteina este compusă dintr-un singur lanț polipeptidic pliat în mai multe domenii funcționale, ce conține 1465 aminoacizi, fiind localizată intracelular, preponderent în partea *trans* a complexului Golgi, transmembranar [5, 16]. Porțiunea membranară a ATP-azei conține domeniul M, care este compus din opt canale ionice transmembranare hidrofobe (TM1-TM8) și reprezintă mai puțin de 20% din masa moleculară a acesteia. Cea mai mare parte (aproximativ 80%) a masei proteice este expusă în citoplasmă și include nouă domenii: 6 MBDs (*metal-binding domains*), domeniu N, A, P și capătul C-terminal (-COOH). Capetele C-terminal și N-terminal se întâlnesc la toate proteinele; domeniu N, A și P sunt comune pentru toate ATP-azele de tip P; iar MBDs este componentă specifică proteinei ATP7B [5].

MBDs cuprinde șase domenii care leagă Cu , numerotate de la 1 la 6 începând cu capătul N-terminal (NH₂) a lanțului polipeptidic, unite prin secvențe de linker. Linker-ul conține locusuri pentru fosforilare și participă în mișcarea intracelulară a proteinei ATP7B. Domeniul A („actor”)

– prima buclă citoplasmatică, coordonează schimbările conformaționale în timpul catalizei; domeniul P – a doua buclă citoplasmatică, responsabilă de fosforilare catalitică și conține un aspartat rezidual neschimbat la poziția 1027 (Asp1027) fosforilat tranzitoriu în timpul hidrolizei adenozin trifosfatului (ATP); domeniul N – a treia buclă citoplasmatică, include domeniul de legare a nucleotidelor - ATP (a nu se confunda cu capătul N-terminal) [5, 17]. Capătul C-terminal se consideră implicat în interacțiuni de reglementare cu alte regiuni ale proteinei și conține semnalul trileucină (1454LLL1456), acesta fiind recunoscut de complexe proteice adaptoare de clatrină (AP) în procesul de transportare intracelulară a Wilson ATP-azei [5, 16].

Fiecare domeniu funcțional conține secvențe unice de aminoacizi („motif”), cum ar fi în domeniul N – SEHPL, în domeniul P – DKTGT (Asp1027), în domeniul A – TGEA, în domeniul M, TM6 – CPC, capătul C-terminal – LLL, iar în domeniul MBD cele șase locusuri de legare a Cu , conține fiecare secvența repetitivă GMXCXXC. Toate acestea secvențe amino unice au un rol important în procesul de transportare a Cu , iar mutațiile lor sunt asociate cu apariția BW [6].

Rolul proteinei ATP7B. Wilson ATP-aza, este exprimată în numeroase tipuri de celule, cel mai mult în ficat, dar poate fi găsită și în rinichi, placentă, glanda mamară, creier, plămâni. În ficat se conțin cele mai ridicate niveluri de proteină ATP7B, iar purificarea hepatocitelor denotă că atât ele, cât și structurile non-parenchimotoase (celule Kupffer, endoteliale și stelate) exprimă această proteină; însă sunt necesare cercetări suplimentare pentru a determina cu exactitate care din aceste structuri. Studiile funcționale ilustrează faptul că ATP7B atât în celulele parenchimotoase, cât și în cele non-parenchimotoase contribuie semnificativ la homeostazia cuprului [18, 19]. Expresia ATP7B în alte organe este mai mică în comparație cu cea din ficat; cu toate acestea, se cunosc anumite structuri și/sau celule specializate, în care ATP7B este foarte abundent, precum locus coeruleus din trunchiul cerebral, neuronii Purkinje din cerebel și celulele din criptele intestinului subțire [14, 20]. Rolul proteinei în ficat este bine știut, în timp ce informații despre funcția ei în țesuturile extrahepatice sunt limitate, unele studii recente sugerând că funcțiile extrahepatice pot fi diferite de cele hepatice, de exemplu, depozitarea Cu în vezicule [14]. În hepatocite, în condiții de echilibru Wilson ATP-aza transportă Cu în lumenul rețelei trans-Golgi, unde Cu este transmis ceruloplasminei - feroxidază dependentă de Cu . Inactivarea proteinei ATP7B nu perturbă sinteza ceruloplasminei, însă fără Cu aceasta este instabilă și susceptibilă la degradarea proteolitică din fluxul sanguin [21].

Pentru a transfera Cu din citosol în lumenul rețelei trans-Golgi, proteina ATP7B utilizează energia obținută prin hidroliza ATP, și anume ruperea legăturii dintre ultimii doi fosfați ATP eliberează cea mai mare energie, astfel producând adenozin difosfat (ADP) și un fosfat (P) [22]. Transportul și hidroliza sunt procese interdependente, adică transportul de Cu din citosol în lumenul complexului Golgi este dependent de energia provenită din hidroliza ATP-ului și, invers, hidroliza ATP-ului necesită legarea

Cu de ATP7B [16]. Proteina antioxidant 1, numită și ATOX1, este una din proteinele chaperone ce participă în transportarea Cu spre proteină, iar domeniile MBDs au o afinitate înaltă pentru Cu, jucând un rol major în procesul de acceptare a Cu de la ATOX1 prin interacțiuni proteină-proteină [6, 16]. Achiziția Cu(I) de la ATOX1 și transferul lui la situs-ul transmembranar, perturbază „interacțiunea” dintre MBDs și domeniul N, astfel crește afinitatea ATP7B pentru molecula ATP din citoplasmă și stimulează atașarea ei la acest domeniu [12]. După aderarea ATP-ului, au loc fosforilarea intraproteică (Asp1027) și reacția de hidroliză, aceste procese servind ca impuls pentru domeniul A, ce coordonează modificări conformaționale în așa mod ca Cu să fie eliberat de transportor în lumenul domeniului M. După ce Cu părăsește canalele ionice transmembranare, Wilson ATP-aza suferă rearanjamente structurale suplimentare, care permit eliberarea ADP și P din situsurile lor respective în citoplasmă, iar ATP7B se resetează pentru un nou ciclu de transport. Mișcarea/eliberarea Cu prin canalele transmembranare este favorizată și de diferența de pH pe o parte a membranei în comparație cu cealaltă parte. Pentru a media aceste reacții biochimice complexe, Wilson ATP-aza are site-uri pentru legarea selectivă a liganzilor (Cu și ATP) și, cu toate că sunt separate spațial, ele comunică reciproc prin mișcarea diferitor elemente structurale [22]. Din acest motiv, când Cu intracelular este relativ scăzut, capătul N-terminal interacționează cu domeniul N, respectiv ducând la inhibarea legării ATP-ului [12]. Complexitatea „comportamentului” ATP7B și necesitatea de a se adapta interacțiunii cu diferite molecule de reglare (lipide, kinaze, fosfataze, „mașini” de transport) explică arhitectura complexă multi-domeniu a proteinei ATP7B [16, 22].

Deși ATP-aza este un monomer stabil cu o greutate de 164 kDa și conține toate situs-urile funcționale necesare pentru a efectua etapele biochimice asociate cu transportul Cu, in vivo, doi monomeri ATP7B interacționează pentru a forma un dimer. Nu este cunoscută semnificația funcțională a dimerizării ATP7B, însă o posibilă ipoteză este că structura dimerică permite o reglare mai sofisticată și/sau poate fi necesară pentru traficul intracelular de Cu [5].

Rolul proteinei ATP7B în ficat. ATP7B este exprimat cel mai mult în hepatocite. Rolul ATP7B în fiziologia ficatului este bine stabilit: de biosinteză și homeostazie. Cu absorbit din alimente este direcționat mai întâi către ficat, unde este procesat de hepatocite [12]. În condiții de echilibru, ATP7B hepatic își exercită în primul rând „funcția biosintetică”, adică asigură transportul Cu în lumenul complexului Golgi și îl încorporează în apoceruloplasmină, o feroxidază sintetizată de novo în nucleu. În hepatocite, apoceruloplasmina este principalul substrat care primește Cu de la ATP7B, iar capacitatea ceruloplasminei de a lega șase atomi de Cu, proces dirijat prin oxidarea Fe^{2+} spre Fe^{3+} , o face să fie depozit major de Cu în sânge. După achiziționarea Cu, ceruloplasmina este eliberată în fluxul sistemic [12, 13]. Chiar dacă 85% - 95% din Cu plasmatic este fixat în ceruloplasmină, Cu se consideră a fi doar un cofactor pentru ceruloplasmină, la fel ca și pentru diverse altele metaloenzime [4]. Sunt unele studii ce sugerează că, în afară de ceruloplasmină, Wilson ATP-aza

transferă Cu la omologul ceruloplasminei, hephaestin, în enterocite. Această proteină este implicată în captarea Fe în intestin, iar, aparent, pierderea funcțională a ATP7B în BW nu suprimă în mod substanțial funcția ei, deoarece Menkes ATP-aza (ATP7A) exprimată în enterocite poate livra Cu la hephaestin [12, 13].

Ficatul este responsabil de menținerea echilibrului sistemic de Cu. Wilson ATP-aza joacă un rol cheie în excreția excesului de Cu din hepatocite în bilă, datorită abilității de a se deplasa între diferite compartimente intracelulare, ca răspuns la modificarea nivelului de Cu în interiorul celulei. Când cresc nivelurile sistemice de Cu și mai mulți ioni intră în hepatocite, această cauzăază relocarea rapidă a proteinei ATP7B sub formă de vezicule către membrana canaliculară, unde se acumulează și facilitează sechestrarea surplusului de Cu. Ulterior, veziculele care conțin ATP7B și ioni de Cu, fuzionează cu membrana pentru a elibera conținutul lor în bilă. Astfel, Cu este eliminat prin bilă, iar enzima este recaptată prin endocitoză [13]. Când nivelurile intracelulare de Cu se reduc, ATP7B se reîntoarce în complexul Golgi, unde revine la sarcinile sale de biosinteză. Coordonarea acestui proces nu este cunoscut pe deplin. Recuperarea ATP7B din regiunea apicală a hepatocitului (canaliculară) și transferul acesteia de la endozomi la Golgi și invers, se bazează pe complexe proteice adaptoare de clatrină (AP), AP1 și AP2. Unele mutații, fie în ATP7B, fie în componentele „mașinării” endocitare, blochează întoarcerea ATP7B la complexul Golgi și compromit homeostazia Cu [23]. Cu eliberat în bilă nu este biodisponibil pentru recaptare în tractul gastrointestinal și este eliminat prin masele fecale. Astfel, ficatul joacă un rol major în excreția biliară a Cu, în timp ce rinichii prezintă un rol secundar în excreția lui [24].

Activitatea hepatică a ATP7B este stimulată de insulină și inhibată de glucagon. Unele studii sugerează că menținerea echilibrului Cu în hepatocite este esențială pentru echilibrul lipidelor în organism [12, 13]. Odată cu creșterea concentrației de Cu în interiorul hepatocitului, proteina ATP7B devine inactivă fiind direcționată din complexul Golgi spre endozom/lizozom pentru a fi hidrolizată/distrușă [16].

Rolul proteinei ATP7B în intestin. Cu pătrunde în organism prin intermediul alimentelor și lichidelor, iar absorbția intestinală este o etapă importantă în menținerea echilibrului de Cu. Funcția proteinei ATP7B enterice nu este cunoscută pe deplin, se sugerează că este implicată în păstrarea balanței de Cu în organism, prin depozitarea excesului de Cu alimentar și eliberarea graduală a ionilor proteinei ATP7A [14]. În caz de influx redus de Cu în lumenul intestinal, ATP7A transportă Cu spre circulația portală, iar ATP7B rămâne în complexul Golgi și în vezicule din citosolul enterocitului pentru a tampona Cu absorbit. În caz de influx mare de Cu în lumenul intestinal, ATP7B pompează Cu în vezicule pentru sechestrarea/stocarea lui, astfel menținând procesele normale de absorbție [12, 13].

Rolul proteinei ATP7B în creier. Expresia ATP7B în numeroase regiuni ale creierului este bine documentată. În plexul coroid proteina ATP7B se găsește din abundență și creșterea concentrației de Cu, declanșează mișcarea ei către

membrana bazolaterală, pentru a exporta excesul de Cu prin bariera hematoencefalică. Rolul ATP7B în sistemul nervos central este evident și din modificările patologice din creierul pacienților cu BW. Cu toate acestea, funcțiile specifice ale proteinei ATP7B în neuroni sau în celulele gliale rămân în mare parte neclare. Studiile „in vitro” asupra neuronilor primari ai hipocampului și a celulelor de neuroblastom cultivate, folosind ATP7B recombinant, au descoperit că ATP7B este localizată în rețeaua transGolgi și, după adăugarea Cu în probă, circulă către membrana plasmatică a dendritelor și a corpului celular, dar nu și în axoni, probabil pentru a facilita efluxul de Cu. Livrarea Cu către enzime dependente de Cu atât de importante, precum peptidil-alfa monooxigenaza, este mediată de ATP7A și nu de ATP7B, iar pierderea funcției ATP7A nu este compensată de ATP7B [25].

Rolul proteinei ATP7B în alte țesuturi. Actualmente, sunt disponibile puține informații cu privire la funcția Wilson ATP-azei în alte organe sau țesuturi. În glanda mamară, proteina este exprimată în celulele epiteliale luminală și contribuie la transportul Cu în lapte. Studiile „in vitro” asupra celulelor mamare cultivate cu un cocktail de hormoni de lactație sau cu Cu, declanșează traficul de ATP7B către membrana apicală și facilitează exportul de Cu din celulă. Inactivarea ATP7B este asociată cu un conținut mai scăzut de Cu în lapte [26].

În placentă, ATP7B este prezentă sub formă de vezicule în sincitiotrofoblast, mai ales în microvilozități. Microscopia electronică și studii ce au urmărit comportamentul proteinei ATP7B în celulele placentare indică faptul că ea este implicată în echilibrarea nivelurilor de Cu din celulele citosolului și poate transporta Cu înapoi în circulația maternă [13].

ATP7B este exprimată în celulele epiteliale ciliatice ale căilor respiratorii, în celulele părului, glandele pineale și rinichi, iar concentrația diferă în dependență de rasă și vârstă [13]. Lipsa deplasării ATP-azei către membrană, ca răspuns la creșterea Cu în celulele renale cultivate, a sugerat că ATP7B renală ar putea avea mai degrabă un rol de stocare a Cu decât de eflux. Această sugestie este susținută de studiile la șoareci, care acumulează Cu în ficat, dar nu și în rinichi [24].

Consecințe ale disfuncției proteinei ATP7B. Inactivarea proteinei ATP7B în BW duce la excreția biliară deficitară a Cu, ceea ce cauzează supraîncărcarea ficatului și a altor țesuturi, precum și încărcarea ineficientă a ceruloplasminei cu Cu. Un defect în încorporarea normală a Cu în ceruloplasmină duce la secreția peptidică fără Cu, ce are un timp de înjumătățire mai scurt, astfel rezultând o concentrație plasmatică redusă [27]. Cauza principală a apariției semnelor clinice sunt modificările patologice declanșate de efectele toxice ale excesului de Cu acumulat în țesuturi, și anume provocarea stresului oxidativ intracelular cu deteriorarea lipidelor, proteinelor, moleculelor de ADN și ARN, deteriorarea mitocondriilor, iar la final, inducerea apoptozei celulare [28].

Din cauză că ficatul este locul principal de depozitare a metalului și fiind implicat în efluxul biliar al excesului de Cu, leziunea hepatică este cea mai frecventă manifestare a BW. De fapt, chiar și bolnavii cu manifestare neurologică a bolii acumulează în exces Cu în ficat și mai mult de jumătate dintre

ei se prezintă cu ciroză hepatică. La pacienții cu BW, de obicei, concentrația hepatică a Cu este crescută de aproximativ 5 ori, mai mare (peste 250 mg/g) comparativ cu 15-55 mg/g la persoanele sănătoase; Cu fiind distribuit intracelular neomogen și cu o localizare variată în dependență de stadiul bolii. Steatoza hepatică, rezultată în urma distrugerii mitocondriale și dereglării metabolismului lipidic, induce modificări inflamatorii (hepatită), iar persistența factorului toxic provoacă leziune cronică hepatică și necroză celulară, în consecință cu inițierea procesului de fibrozare a ficatului [27, 28]. Ca rezultat al progresiei fibrozei hepatice, se dezvoltă ciroza macronodulară. În cazul că BW nu este tratată, capacitatea de stocare a hepatocitelor se reduce semnificativ, astfel, se mărește concentrația serică de Cu liber, ceea ce duce la acumularea progresivă în alte organe, în special în creier, ochi, rinichi, oase și inimă, exercitând toxicitate extrahepatică [28].

Concentrația Cu în creierul pacienților Wilson poate atinge valori de 10-15 ori mai mare (până la 450 mg/g) decât 7-60 mg/g la grupul de control; acest lucru fiind confirmat într-un studiu post-mortem al creierului la pacienții cu BW, astfel, relevând o asociere clară între conținutul cerebral de Cu și severitatea bolii neurologice [28]. Expunerea pe termen lung la concentrații mari de Cu are ca rezultat modificări morfologice și afectare funcțională a astrocitelor. Astrocitele formează o parte importantă a barierei hematoencefalice și sunt esențiale pentru homeostazia neuronală. Nivelurile crescute de Cu din țesut și alterarea micromediului cerebral, cauzate de deteriorarea astrocitelor, conduc la implicarea altor celule și țesuturi ale creierului, inclusiv neuroni și oligodendrocite. Modificările patologice, precum astrogliaza, demielinizarea și dezintegrarea țesuturilor (de la rarefacție ușoară la necroză) sunt cel mai frecvent raportate în ganglionii bazali, cerebel și partea superioară a trunchiului cerebral [29]. Pe lângă leziunile cauzate de toxicitatea Cu, encefalopatia hepatică poate contribui la simptomele neuropsihiatrice în BW, unde disfuncția creierului este cauzată de insuficiență hepatică și/sau șuntul portosistemic [27]. Anomaliile morfologice și funcționale ale retinei din BW sunt asociate cu severitatea patologiei cerebrale detectate prin RMN (Rezonanță Magnetică Nucleară) și cu deteriorarea neurologică [30].

Procesul fiziopatologic de afectare a altor organe a fost mai puțin investigat, dar se consideră că eliberarea rapidă a Cu în rezultatul necrozei în masă a hepatocitelor poate duce la o creștere considerabilă a nivelului de Cu în sânge în doar câteva zile, prin urmare, poate mima o intoxicație acută cu ioni de Cu. Aceasta se manifestă prin anemie hemolitică Coombs-negativă (non-autoimună) asociată câteodată cu rabdomioloză, mecanismul lor fiind neînțeles în totalitate [28]. Cu seric liber sau cupru nelegat de ceruloplasmină este filtrat de epiteliul tubilor renali și excretat prin urină, iar în cazul BW, excesul de Cu în parenchimul renal cauzează disfuncția tubilor renali, aminoacidurie și nefrocalcinoză [31]. Acumularea Cu în membrana sinovială și cartilaj a fost sugerată ca fiind cauza majoră a osteoartritei la pacienții cu BW și poate contribui la modificări degenerative accelerate cu deformări, care afectează în special articulațiile mai mari,

de asemenea fiind observate și modificări patologice în oase, precum osteomalacia și osteoporoză [32]. Depozitarea Cu în miocard este asociată cu cardiomiopatie și aritmie, iar la examenul histopatologic al țesutului cardiac se evidențiază fibroză interstițială, scleroza vaselor mici și infiltrație focală a celulelor inflamatorii [33].

Concluzii

Wilson ATP-aza joacă un rol esențial în menținerea homeostaziei Cu. Mai multe mecanisme moleculare reglatorii permit proteinei ATP7B să balanseze între funcția de biosinteză din rețeaua trans-Golgi, unde are loc sinteza

ceruloplasminei, și funcția homeostatică, realizată la polul biliar al hepatocitului. În pofida progresului raportat în cunoașterea proceselor fiziologice, care implică proteina ATP7B, detalii despre reglarea intracelulară a transportului Cu și funcțiile proteinei la diferite nivele necesită a fi studiate mai aprofundat. Prin urmare, cunoașterea factorilor și a proceselor biochimice, ce influențează modul de acțiune a proteinei ATP7B în anumite situații, poate oferi noi perspective în înțelegerea mecanismele patogenetice, a polimorfismului mutațional și fenotipic, de asemenea, poate descoperi ținte moleculare noi pentru a combate toxicitatea cuprului în boala Wilson.

Bibliografie

1. Zeid CA, Kaler SG. Wilson Disease. In: Normal Human Copper Metabolism. Elsevier Inc., 2019.
2. Gupta A, Lutsenko S. Human copper transporters: mechanism, role in human diseases and therapeutic potential. *Future Med Chem.* 2009; 1(6):1125-1142. doi:10.4155/fmc.09.84
3. Chen J, Jiang Y, Shi H, Peng Y, Fan X, Li C. The molecular mechanisms of copper metabolism and its roles in human diseases. *Pflugers Arch.* 2020; 472(10):1415-1429. doi:10.1007/s00424-020-02412-2
4. Polishchuk EV, Concilli M, Iacobacci S, et al. Wilson disease protein ATP7B utilizes lysosomal exocytosis to maintain copper homeostasis. *Dev Cell.* 2014; 29(6): 686-700. doi: 10.1016/j.devcel.2014.04.033
5. Jayakanthan S, Braiterman LT, Hasan NM, Unger VM, Lutsenko S. Human copper transporter ATP7B (Wilson disease protein) forms stable dimers in vitro and in cells. *J Biol Chem.* 2017; 292(46): 18760-18774. doi:10.1074/jbc.M117.807263
6. Camarata MA, Si Houn Hahn. Wilson Disease. In: The genetics of Wilson disease. Elsevier Inc., 2019.
7. European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. *J Hepatol.* 2012; 56(3):671-685. doi:10.1016/j.jhep.2011.11.007
8. Georgopoulos PG, Roy A, Yonone-Lioy MJ, Opiekun RE, Lioy PJ. Environmental copper: its dynamics and human exposure issues. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev.* 2001; 4(4):341-394. doi:10.1080/109374001753146207
9. Sifri CD, Burke GH, Enfield KB. Reduced health care-associated infections in an acute care community hospital using a combination of self-disinfecting copper-impregnated composite hard surfaces and linens. *Am J Infect Control.* 2016; 44 (12):1565-1571. doi:10.1016/j.ajic.2016.07.007
10. Lattore M, Troncoso R, Uauy R. Clinical and Translational Perspectives on WILSON DISEASE. In: Biological Aspects of Copper. Elsevier Inc., 2019
11. Cousins RJ, Liuzzi JP. Trace metal absorption and transport. In: Said HM, editor. *Physiology of the gastrointestinal tract.* 6th ed. Academic Press; 2018. Pp.1485-1498.
12. Polishchuk RS. Clinical and Translational Perspectives on WILSON DISEASE. In: Cellular Function of ATP7B (Wilson ATPase). Elsevier Inc., 2019.
13. Pierson H, Lutsenko S. Wilson Disease. In: ATP7B function. Elsevier Inc., 2019.
14. Pierson H, Muchenditsi A, Kim BE, et al. The Function of ATPase Copper Transporter ATP7B in Intestine. *Gastroenterology.* 2018; 154(1):168-180.e5. doi:10.1053/j.gastro.2017.09.019
15. Van den Berghe PV, Klomp LW. New developments in the regulation of intestinal copper absorption. *Nutr Rev.* 2009; 67(11):658-672. doi:10.1111/j.1753-4887.2009.00250.x
16. Wu F, Wang J, Pu C, Qiao L, Jiang C. Wilson's disease: a comprehensive review of the molecular mechanisms. *Int J Mol Sci.* 2015; 16(3):6419-6431. Published 2015 Mar 20. doi:10.3390/ijms16036419
17. Pilankatta R, Lewis D, Inesi G. Involvement of protein kinase D in expression and trafficking of ATP7B (copper ATPase). *J Biol Chem.* 2011; 286(9):7389-7396. doi:10.1074/jbc.M110.171454
18. Kirk R. Clinical and Translational Perspectives on WILSON DISEASE. In: The ATP7B Gene. Elsevier Inc., 2019.
19. Muchenditsi A, Yang H, Hamilton JP, et al. Targeted inactivation of copper transporter Atp7b in hepatocytes causes liver steatosis and obesity in mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2017; 313(1):G39-G49. doi:10.1152/ajpgi.00312.2016
20. Barnes N, Tsvikovskii R, Tsvikovskaia N, Lutsenko S. The copper-transporting ATPases, menkes and wilson disease proteins, have distinct roles in adult and developing cerebellum. *J Biol Chem.* 2005; 280(10):9640-9645. doi:10.1074/jbc.M413840200
21. Hellman NE, Kono S, Mancini GM, Hoogboom AJ, De Jong GJ, Gitlin JD. Mechanisms of copper incorporation into human ceruloplasmin. *J Biol Chem.* 2002; 277(48):46632-46638. doi:10.1074/jbc.M206246200
22. Lutsenko S, Jayakanthan S, Dmitriev OY. Clinical and Translational Perspectives on WILSON DISEASE. In: Molecular Architecture of the Copper-Transporting ATPase ATP7B. Elsevier Inc., 2019.
23. Hirst J, Borner GH, Antrobus R, et al. Distinct and overlapping roles for AP-1 and GGAs revealed by the "knocksideways" system. *Curr Biol.* 2012; 22(18):1711-1716. doi:10.1016/j.cub.2012.07.012
24. Barnes N, Bartee MY, Braiterman L, et al. Cell-specific trafficking suggests a new role for renal ATP7B in the intracellular copper storage. *Traffic.* 2009; 10(6):767-779. doi:10.1111/j.1600-0854.2009.00901.x

25. Fu X, Zhang Y, Jiang W, Monnot AD, Bates CA, Zheng W. Regulation of copper transport crossing brain barrier systems by Cu-ATPases: effect of manganese exposure. *Toxicol Sci.* 2014; 139(2):432-451. doi:10.1093/toxsci/kfu048
26. Michalczyk A, Bastow E, Greenough M, et al. ATP7B expression in human breast epithelial cells is mediated by lactational hormones. *J Histochem Cytochem.* 2008; 56(4):389-399. doi:10.1369/jhc.7A7300.2008
27. Scheiber IF, Brůha R, Dušek P. Pathogenesis of Wilson disease. *Handb Clin Neurol.* 2017; 142:43-55. doi:10.1016/B978-0-444-63625-6.00005-7
28. Członkowska A, Litwin T, Dusek P, et al. Wilson disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2018; 4(1):21. Published 2018 Sep 6. doi:10.1038/s41572-018-0018-3
29. Pal A, Prasad R. Recent discoveries on the functions of astrocytes in the copper homeostasis of the brain: a brief update. *Neurotox Res.* 2014; 26(1):78-84. doi:10.1007/s12640-013-9453-9
30. Langwińska-Wośko E, Litwin T, Dzieżyc K, Karlinski M, Członkowska A. Optical coherence tomography as a marker of neurodegeneration in patients with Wilson's disease. *Acta Neurol Belg.* 2017; 117(4):867-871. doi:10.1007/s13760-017-0788-5
31. Zhuang XH, Mo Y, Jiang XY, Chen SM. Analysis of renal impairment in children with Wilson's disease. *World J Pediatr.* 2008; 4(2):102-105. doi:10.1007/s12519-008-0019-5
32. Weiss KH, Van de Moortele M, Gotthardt DN, et al. Bone demineralisation in a large cohort of Wilson disease patients. *J Inherit Metab Dis.* 2015; 38(5):949-956. doi:10.1007/s10545-015-9815-y
33. Buksińska-Lisik M, Litwin T, Pasiński T, Członkowska A. Cardiac assessment in Wilson's disease patients based on electrocardiography and echocardiography examination. *Arch Med Sci.* 2019; 15(4):857-864. doi:10.5114/aoms.2017.69728

Recepționat – 07.01.2022, acceptat pentru publicare – 02.04.2022

Autor corespondent: Veronica Cumpătă, e-mail: veronica.cumpataciiorba@gmail.com

Declarația de conflict de interes: Autorul declară lipsa conflictului de interes.

Declarația de finanțare: Autorul declară lipsa de finanțare.

Citare: Cumpătă V. Rolul proteinei ATP7B în homeostazia cuprului și în dezvoltarea bolii Wilson: revista literaturii [The role of ATP7B protein in copper homeostasis and in the development of Wilson's disease: a literature review]. *Arta Medica.* 2022;82(1):16-22.



DOI: 10.5281/zenodo.6510178

UDC: 582.866:616.33/.36

EFECTELE BIOLOGICE, TERAPEUTICE ȘI PROFILACTICE ALE CĂTINEI ÎN PATOLOGII HEPATICE ȘI GASTROINTESTINALE

BIOLOGIC, THERAPEUTIC AND PROPHYLACTIC EFFECTS OF HIPPOPHAE RHAMNOIDES IN LIVER AND GASTROINTESTINAL PATHOLOGIES

Inna Vengher¹, Iulianna Lupașco¹, Vlada-Tatiana Dumbrava¹, Alexandru Znagovan¹, Gheorghe Harea¹, Anatol Gribiniuc¹

¹ Laborator de cercetare gastroenterologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova

Rezumat

Obiective. Cătina (*Hippophae rhamnoides*) este o plantă folosită în alimentație și în medicină datorită compoziției sale bogate în nutrienți și substanțe biologice active. În articol se discută studii efectuate în experiment și *in vivo* asupra proprietăților diferitor produse din cătină.

Scopul acestei lucrări a fost de a sistematiza și analiza datele literaturii științifice moderne privind studiul efectelor biologice, terapeutice și profilactice ale cătinei asupra stării nutriționale și a utilizării produselor din cătină în patologia gastrointestinală și hepatică.

Material și metode. Pentru acest reviu a fost efectuată analiza literaturii prin căutare sistematică a studiilor pe această temă în baza științifică PubMed.

Rezultate. Studiile arată efect benefic al extractului din cătină atât asupra nivelului de colesterol în ser, cu ameliorarea activității enzimelor implicate în metabolismul lipidic, reducerea acumulării lipidelor în ficat și steatoza existentă, acțiunile hepatoprotectoare și antioxidantă cât și un efect inhibitor profund asupra activării celulelor stelate hepatice. Prezintă interes activitatea antioxidantă *in vitro* a extractului din frunzele de *Hippophae salicifolia* la șobolani diabetici. Frunzele de cătină (*H. Salicifolia*) s-au dovedit a fi bogate în antioxidanți cu acțiune asupra radicalilor liberi în condiții de hiperglicemie. Interesul științific al ultimelor decenii este direcționat spre căutarea modalităților profilactice asupra sănătății generale în populație.

Concluzii. În acest context, compoziția fructelor de cătină este unică și necesită a fi studiată în diferite specialități, în special în gastroenterologie ca materie autohtonă.

Cuvinte cheie: cătină, *Hippophae rhamnoides*, substanțe biologice active, proprietate antioxidantă, acțiunea hepatoprotectoare, metabolismul lipidic

Summary

Objectives. Sea buckthorn (*Hippophae rhamnoides*) is a plant used as food and in medical needs due to its composition rich in nutrients and biologically active substances. The article discusses experimental and *in vivo* studies on the properties of various sea buckthorn products.

The aim of this paper was to systematize and analyze data from the modern scientific literature on the study of biologic, therapeutic and prophylactic effects of sea buckthorn on the nutritional status and use of sea buckthorn products in gastrointestinal and liver pathology.

Material and methods. For this review, a literature review was conducted by systematically searching for studies on this topic in the PubMed scientific base.

Results. Studies show the beneficial effect of sea buckthorn extract as well on a serum cholesterol levels by improving the activity of enzymes involved in lipid metabolism, reducing the accumulation of lipids in the liver parenchyma and existing steatosis, hepatoprotective and antioxidant actions, as the inhibitory effect on the activation of liver stellate cells. The *in vitro* antioxidant activity of methanolic extract of *Hippophae salicifolia* leaves in diabetic rats is of special interest. Sea buckthorn leaves (*H. Salicifolia*) have been shown to be rich in antioxidants with action on free radicals in conditions of hyperglycemia.

Conclusion. In this context, the composition of sea buckthorn fruit is unique and needs to be studied in different specialties, in special in gastroenterology, in the matter of a local produce.

Keywords: sea buckthorn, *Hippophae rhamnoides*, biologically active substances, antioxidant property, hepatoprotective action, lipid metabolism

Introducere

Cătina este o plantă cu areal larg de răspândire, care crește inclusiv și pe teritoriul țării noastre [1]. Datorită calităților sale alimentare, tehnologice, terapeutice și profilactice se folosește în alimentație, cosmetologie și face parte din medicina tradițională a diferitor popoare. Actualmente

suntem martorii unui interes științific al savanților din diferite ramuri, inclusiv medicină, asupra utilizării produselor obținute din cătină. Atât fructele, frunzele cât și lăstarii acestei plante se caracterizează prin conținut bogat de substanțe biologice active. Aceste substanțe sunt parte componentă a suplimentelor nutritive.

Valoarea nutritivă a fructelor de cătină rezultă din componentele sale: zaharuri – 1,8-8,4%, acizi organici – 1,3-4,0%, substanțe pectinice – 0,1-0,5%, substanțe tanoide – 0,06%, proteine – 1,4%, ulei – 8-12%, substanțe tanante – 0,06%, săruri minerale – 0,5%, inclusiv 15 microelemente, în special Mn, Al, Ti. Valoarea energetică este de 100 kcal la 100 g de fructe proaspete. Fructele de cătină albă sunt bogate în vitamine. Ele conțin până la 360 mg% vitamină C, 160 mg% vitamină E, 100 mg% vitamină P și alte vitamine (A, B1, B2, B4, B9, K, F, PP) [1, 2].

Conform clasificării sistematice a plantelor, cătina albă, cultivată pe teritoriul Republicii Moldova, face parte din familia *Elaeagnaceae*, genul *Hippophae*, specia *H.rhamnoides* L [1].

Cătina (*Hippophae rhamnoides*) este o plantă folosită în alimentație și în medicină datorită compoziției sale bogate în nutrienți și substanțe biologice active cum ar fi: polifenolii, flavonozii, acizii organici, vitamina C, polizaharidele, acizii grași nesaturați, aminoacizi, etc [1-3].

Scopul acestei lucrări a fost de a sistematiza și analiza datele literaturii științifice moderne privind studiul efectelor biologice, terapeutice și profilactice ale cătinei asupra stării nutriționale și a utilizării produselor din cătină în patologia gastrointestinală și hepatică.

Material și metode

Pentru acest reviu a fost efectuată analiza literaturii prin căutare sistematică a studiilor pe această temă în baza științifică PubMed. Folosirea cuvintelor cheie *Hippophae rhamnoides* în baza de date a evidențiat 785 articole științifice. Analizei au fost supuse studiile relevante disponibile gratuit și abstractele articolelor științifice. Criterii de includere au servit articolele științifice, ghidurile de practică clinică, cu privire la cunoștințele actuale abordate: substanțe active ale cătinei cu acțiune asupra patologiilor hepatice și a tractului gastrointestinal. Criteriile de excludere au fost articolele care nu corespundeau cerințelor actuale și informațiilor furnizate pentru pacienți. De asemenea, a fost utilizată o sursă științifică autohtonă, care lipsește în baza de date PubMed. Căutarea a fost efectuată pentru perioada 2011-2021. Conformitatea a fost determinată prin revizuirea articolelor. Au fost selectate articole relevante pentru studiu care să corespundă scopului lucrării (19 surse).

Rezultate și discuții

Efectele biologice ale cătinei. Studiile arată efect benefic al extractului de cătină asupra nivelului de colesterol în ser cu ameliorarea activității enzimelor implicate în metabolismul lipidic [4], posedă acțiune antioxidantă, modulează microbiota intestinală [5]. Au fost raportate date despre reducerea insulinorezistenței, inflamației, steatozei hepatice la pacienții cu obezitate alimentară [6].

Cătina, de obicei, se consumă sub formă de fructe proaspete sau produse procesate, deși, în timpul procesării, componentele nutritive se pot pierde parțial. Pentru păstrarea eficacității biologice a cătinei este binevenită obținerea pulberii prin tehnologia de uscare cu congelare la temperaturi scăzute, care păstrează toți nutrienții utili, cum

ar fi coaja, pulpa, uleiul de fructe și uleiul de semințe [3].

Un studiu publicat recent a demonstrat, pe cale experimentală, că suplimentarea dietei animalelor de laborator (șoareci) cu 4 mg cătină/g masă șoarece previne obezitatea, ameliorează nivelul lipidelor serice, reduce acumularea lipidelor în ficat și steatoza existentă [3]. Aceste observații ar putea fi legate de modificările metabolice ale expresiei genelor implicate în acumularea de grăsime și modificările microbiotei intestinale. Acest studiu demonstrează că pulberea de cătină uscată prin congelare a suprimat acumularea de grăsimi prin reducerea sintezei lipidelor și a genei de acumulare, modularea genelor lipolitice reglatoare [3]. În plus, pulberea de cătină uscată prin congelare a îmbunătățit compoziția florei intestinale, cum ar fi prezentarea raportului mai mic de Firmicute / Bacteroidete, o creștere relativă de Akkermansia și o scădere relativă a Desulfovibrio. Rezultatele demonstrează prezența corelației pozitive între creșterea Akkermansia cu genele lipidolizei și a corelației negative cu sinteza lipidelor și cu genele de acumulare [3]. În plus, modificările microbiotei intestinale au afectat și principalii metaboliți, cum ar fi acidul acetic, acidul propionic și acidul butiric. Autorii studiului propun utilizarea pulberii liofilizate de cătină pentru ameliorarea obezității și a sindromului metabolic și în calitate de prebiotic.

Au fost studiate efectele biologice ale cătinei procesate și prin alte modalități [7]. S-a arătat acțiunea nutrițivă benefică a uleiului de cătină în afecțiunile pielii, fiind raportat efectul anti-psoriatic, anti-inflamator [8].

Efectele biologice ale cătinei au fost studiate *in vitro* pentru aprecierea potențialului antioxidant, activității anti- α -amilazei, anti- α -glucozidazei, anti-lipazei, anti-lipooxigenazei în raport cu componentele bioactive (acizi fenolici, flavonozii, xantofile, caroteni, carotenoizi esterificați, tocotrienoli și acizi grași) și compoziția chimică de bază (zaharuri, acid organic, materie uscată, componente solubile, pH, aciditate titrabilă, cenușă, pectine și vitamina C) din fructele de pădure *Hippophae rhamnoides*. Șase culturi de cătină cultivate în mod obișnuit în Polonia au fost analizate, inclusiv Aromatnaja, Botaniczeskaja-Lubitelskaja, Józef, Luczistaja, Moskwiczka și Podarok Sadu. Boabele au conținut 1,34-2,87 g zaharuri și 0,96-4,22 g acizi organici în greutate proaspătă 100 g, 468,60-901,11 mg compuși fenolici și 46,61-508,57 mg carotenoizi în 100 g masă uscată. Profilul de acizi grași a fost stabilit: palmitic-, palmitoleic-, oleic- și linoleic-acizi stearici și linolenici. Cel mai mare anti-oxidant (34,68 mmol Trolox / 100 g masă uscată) și potențial anti- α -amilază (IC50 = 26,83 mg/ml) au fost determinate în Aromatnaja, anti- α -glucozidază în Botaniczeskaja-Lubitelskaja (IC50 = 41,78 mg/mL), anti-lipaza în Moskwiczka și Aromatnaja (medie IC50 = 4,37 mg/ml) și anti-lipooxigenază în fructele Aromatnaja și Podarok Sadu (100% inhibare). Fructele de cătină studiate pot fi o materie primă pentru dezvoltarea alimentelor funcționale și a produselor nutraceutice bogate în compuși cu activitate biologică ridicată [9].

Efectele terapeutice și profilactice ale cătinei. Extractul din fructe de cătină a fost studiat [10] pentru determinarea proprietăților prokinetice și stimulatorii de tranzit intestinal,

care ar putea fi utilizate pentru ameliorarea simptomelor legate de întârzierea golirii gastrice și de constipație. Extractul de fructe de *Hippophae rhamnoides* a fost preparat în hidro-metanol (30:70) și verificat pentru flavonoizi, tanini, cumarini și terpeni ca elemente constitutive ale plantelor. La șoareci, administrarea extractului a determinat o creștere a producției de fecale și a transportului de masă de cărbune (50-300 mg/kg, per-oral). Similar cu modelul de activitate al carbamilcolinei (1 mg/kg). Efectele laxative și prokinetice ale extractului din fructe de cătină au fost parțial sensibile la atropină.

La provocarea cu țesuturi intestinale izolate, extractul a arătat un efect spasmogen, dependent de doză asupra preparatelor de iepure (0.01-1 mg/ml) și în țesuturile ileale (cobai) la o doză cuprinsă între 0,03 și 3 mg/ml impactul relaxant predominant la concentrații crescute. Spre deosebire de carbamilcolina, efectul stimulant al extractului din fructe de cătină a fost parțial antagonizat în țesuturile incubate cu atropină. Aceste date atestă activitățile laxative, prokinetice și excitante ale intestinului de către *Hippophae rhamnoides*, probabil mediate prin activarea parțială a receptorilor muscarinici. În plus, de acord cu concluziile actuale cu rapoartele anterioare privind efectele de golire gastrică a uleiului de semințe de cătină, acesta este primul studiu de acest gen care oferă o perspectivă asupra mecanismului potențialului laxativ al fructelor de *Hippopha rhamnoides*, raționalizând astfel utilizarea medicamentoasă în constipație [10].

Savanții din China au studiat efectul asupra concentrației lipidelor serice și proprietățile hepatoprotectoare ale fructelor din cătină în experiment pe șobolani cu dietă bogată în lipide. S-a apreciat efectul extractului din fructe de cătină asupra nivelului de colesterol total, fracției LDL, trigliceridelor și asupra degenerării lipidice în ficat. Rezultatele au arătat că extractul din fructe de cătină în diferite doze reduce trigliceridele și colesterolul LDL în ser, dar și ameliorează tabloul histologic al steatozei hepatice. Se propune utilizarea cătinei pentru prevenția hiperlipidemiei [11].

Aceste rezultate au fost confirmate de un alt grup de savanți din China, ce au studiat efectele extractului din cătină, îmbogățit cu flavonoizi la șoareci. A fost cercetată capacitatea de reducere a masei corporale, potențialul de ameliorare a metabolismului lipidic la șoarecii cu obezitate alimentară, s-au investigat țintele moleculare potențiale. După inducerea obezității la șoareci a fost administrat extractul de cătină în doze de 100 mg/kg și 300 mg/kg cu testarea complexă a diferitor parametric serici și hepatici, a țintelor moleculare implicate în metabolismul lipidic, sub controlul masei corporale. Au fost înregistrate scădere semnificativă a masei corporale cu 33 și 45% la dozele de 100 și 300 mg/kg supliment de cătină, concomitent cu descreșterea concentrației trigliceridelor în ser și în țesutul hepatic (la dozele de 300 mg/kg). În acest studiu au fost identificate țintele moleculare, implicate în realizarea acestor efecte. Efectele au fost mediate prin reglarea expresiei de gene PPAR γ și PPAR α , și a supresiei inflamației din țesutul adipos [12].

Cătină, prin compoziția sa, prezintă o sursă de acizii

grași C16, carotenoizi (în principal β -caroten) și tocoferoli (în principal α -tocoferol). Acești componenți sunt mai abundenți în uleiul de cătină comparativ cu uleiul de soia și untura de porc. Experimentul pe șobolani arată o proporție crescută de acid palmitoleic în țesutul adipos și în ficat, și un nivel crescut de retinol în țesuturile hepatice la administrarea uleiului din pulpă de cătină [13].

S-au studiat efectele cătinei asupra ficatului afectat de acetaminofen [14]. Au fost examinați parametrii stresului oxidativ (SOD, NO, iNOS, expresia hepatică a GSH) în calitate de markeri implicați în hepatotoxicitate *in vivo* la șoarecii expuși acțiunii acetaminofenului, cărora a fost administrat extractul din cătină. Rezultatele experimentului arată că șoarecii pretratați cu extract din cătină au fost mai predispuși spre scăderea alaninaminotransferazei (ALT) și aspartataminotransferazei (AST), modificări histologice mai ușoare și parametri ai stresului oxidativ mai favorabili după expunerea la acetaminofen în doze toxice. Astfel, s-a presupus existența proprietăților hepatoprotectoare ale extractului din cătină, cu implicarea mecanismelor stresului oxidativ [14].

Un alt aspect ce ține de efectele cătinei asupra ficatului, de asemenea, merită atenție – proprietățile antifibroze. Au fost studiate 46 componenți ai fructelor de cătină, dintre care C13, C15 și C32 au prezentat un efect inhibitor profund asupra activării celulelor stelate hepatice (HSC) induse prin transformarea factorului β de creștere (TGF- β) și au scăzut nivelul factorilor inflamatori. Mai mult, acești compuși au suprarregulat proteinele implicate în deteriorarea ADN-ului și a actinei musculare netede alfa (α -SMA). Componentele active ale tratamentului cu cătină au atenuat dezvoltarea fibrozei la șobolani după ligatura ductului biliar, reducând leziunile și inflamația hepatică, și revigorând funcția hepatică într-un mod dependent de doză. Aceste componente ale cătinei au redus expresia α -SMA, concomitent cu stimularea căii de semnalizare a deteriorării ADN-ului. Acestea sugerează că componentele active ale cătinei inhibă repararea ADN-ului celulelor stelate, contribuind la deteriorarea lor, inhibă expresia TGF- β și induce apoptoza [15].

Interesul științific al ultimelor decenii este direcționat spre căutarea modalităților profilactice asupra sănătății generale în populație. În acest context, se vorbește mult despre rolul și compoziția acizilor grași în alimentație. S-au făcut încercări de a demonstra aplicabilitatea clinică a acizilor grași din componența uleiului de cătină. Compoziția uleiului de cătină se consideră a fi unică, prezentând o gamă vastă de beneficii pentru sănătatea omului și este foarte apreciată în medicină și în industria cosmetică. Reviul publicațiilor [16] menționează că cele mai multe rezultate sunt obținute din studiile acizilor grași izolați în locul celor extrași din uleiul de cătină și nu s-a putut urmări posibilitatea detectării unui efect sinergic al acestora. Se sugerează necesitatea efectuării mai multor studii pentru a certifica aplicabilitatea clinică a acizilor grași prezenți în uleiul de cătină și pentru a descoperi posibile sinergii între acestea.

Experimentul pe model de șoareci a arătat acțiuni anti-aterosclerotice ale flavonoizilor extrași din cătină. Această substanță (H-flavona) inhibă eficient spumarea macrofagului, inflamația și formarea plăcii aterosclerotice

prin reglarea CTRP6 și poate fi utilizată pentru a reduce riscul de ateroscleroză [17].

A fost studiată activitatea antioxidantă in vitro, toxicitatea și activitatea anti-diabetică a extractului metanolic de frunze de *Hippophae salicifolia* la șobolani diabetici induși de aloxan normal. Frunzele de cătină (*H. Salicifolia*) s-au dovedit a fi bogate în antioxidanți. Testul de toxicitate acută a extractului metanolic de frunze de *H. salicifolia* a relevat că doza letală mediană (LD50) a fost de 3,92 g/kg greutate corporală la șoareci. Administrarea de frunze de *H. salicifolia* la 200 mg/kg și 400 mg/kg la șobolani diabetici induși de aloxan a ilustrat o reducere semnificativă (22% și, respectiv, 39%) a glicemiei în condiții de repaus în comparație cu controlul diabetic. Ambele doze s-au dovedit a fi eficiente în comparație cu șobolanii diabetici. Șobolanii diabetici tratați cu cătină au arătat o creștere semnificativă a enzimelor antioxidante endogene, superoxid dismutaza (50% și, respectiv, 74%), peroxidază de glutatation (57% și, respectiv, 41%) și scăderea malondialdehidei (33% și, respectiv, 15%). Aceste rezultate au sugerat că extractul de frunze metanolice de *H. salicifolia* a sporit apărarea antioxidantă împotriva radicalilor de oxigen produși în condiții hiperglicemice [18].

Pentru a ilustra amploarea interesului științific și comercial asupra produselor obținute din cătină, un grup de savanți a revizuit patentele obținute în acest domeniu în perioada 2000-2018. Căutarea informației s-a efectuat cu ajutorul Sci-finder, Espacenet, Google Patent, US Patent. Opinia experților: "Medicamentele obținute din plante joacă un rol important în industria modernă a medicamentelor. Din cele mai vechi timpuri, cătina s-a folosit la vindecarea diverselor boli și este o plantă importantă, care a fost cercetată pentru numeroase proprietăți farmacologice și s-a dovedit a fi benefică într-o serie de domenii terapeutice. Mai multe studii clinice au demonstrat potențialul terapeutic al cătinei pentru tratamentul multor boli, inclusiv cardiovasculare, inflamații, diabet, inhibiția trombocitelor, etc. Există un potențial imens de dezvoltare a produselor obținute din cătină" [19].

Concluzii. Cătina, pe drept, poate fi considerată "un fruct misterios" datorită compoziției sale bogate în nutrienți și substanțe biologic active, care îi asigură efectele terapeutice și profilactice asupra stării nutriționale, iar produsele din cătină pot fi utilizate în patologii gastrointestinale și hepatice, și pentru corecția diverselor tipuri de metabolism.

Bibliografie

1. Cimpoeș G, Popa S. Cătina alba. Chișinău: Tipografia "Print-Caro"; 2018. (Romanian)
2. Znogovan A, Dumbrava V-T, Lupașco I, Vengher I, Taran N, Harea G. Biologically active substances, remedies and natural products obtained from sea buckthorn berries. Сборник трудов XXXVI международной научно-практической конференции: "Современная медицина: новые подходы и актуальные исследования" "Интернаука". 2020;5(32):140-149. [Znogovan A, Dumbrava V-T, Lupașco I, Vengher I, Taran N, Harea G. Biologically active substances, remedies and natural products obtained from sea buckthorn berries. Sbornik trudov XXXVI mezhdunarodnoi neuchno-prakticheskoi konferentsii: "Sovremennaia meditsina: novye podhody i aktualnye icledovania" "Internauka". 2020;5(32):140-149.]
3. Guo C, Han L, Li M, Yu L. Seabuckthorn (*Hippophaë rhamnoides*) Freeze-Dried Powder Protects against High-Fat Diet-Induced Obesity, Lipid Metabolism Disorders by Modulating the Gut Microbiota of Mice. *Nutrients*. 2020;12(1):265. <https://doi.org/10.3390/nu12010265>
4. Pichiah PB, Moon HJ, Park JE, Moon YJ, Cha YS. Ethanolic extract of seabuckthorn (*Hippophae rhamnoides* L) prevents high-fat diet-induced obesity in mice through down-regulation of adipogenic and lipogenic gene expression. *Nutr Res*. 2012;32(11):856-864. doi:10.1016/j.nutres.2012.09.015
5. Hao W, He Z, Zhu H, et al. Sea buckthorn seed oil reduces blood cholesterol and modulates gut microbiota. *Food Funct*. 2019;10(9):5669-5681. doi:10.1039/c9fo01232j
6. Kwon EY, Lee J, Kim YJ, et al. Seabuckthorn Leaves Extract and Flavonoid Glycosides Extract from Seabuckthorn Leaves Ameliorates Adiposity, Hepatic Steatosis, Insulin Resistance, and Inflammation in Diet-Induced Obesity. *Nutrients*. 2017;9(6):569. Published 2017 Jun 2. doi:10.3390/nu9060569
7. Dumbrava VT, Znogovan A, Lupașco I, Vengher I. Medicamentele și formele lor farmaceutice obținute din cătină utilizate în gastroenterologie. In: *Materialele Conferinței Științifice Naționale Cu Participare Internațională „Integrare Prin Cercetare Și Inovare”, Dedicată Aniversării a 75-a a Universității de Stat Din Moldova.*; 2021:44-46. (Romanian)
8. Balkrishna A, Sakat SS, Joshi K, et al. Cytokines Driven Anti-Inflammatory and Anti-Psoriasis Like Efficacies of Nutraceutical Sea Buckthorn (*Hippophae rhamnoides*) Oil. *Front Pharmacol*. 2019;10:1186. Published 2019 Oct 11. doi:10.3389/fphar.2019.01186
9. Tkacz K, Wojdyło A, Turkiewicz IP, Bobak Ł, Nowicka P. Anti-Oxidant and Anti-Enzymatic Activities of Sea Buckthorn (*Hippophaë rhamnoides* L.) Fruits Modulated by Chemical Components. *Antioxidants (Basel)*. 2019;8(12):618. Published 2019 Dec 4. doi:10.3390/antiox8120618
10. Hanif M, Mehmood MH, Ishrat G, et al. Evaluation of prokinetic and laxative effects of *Hippophae rhamnoides* in rodents. *Pak J Pharm Sci*. 2019;32(5(Special)):2527-2533.
11. Song C, Du J, Ge H. Research of *Hippophae rhamnoides* fruits on serum lipids and liver protection effects in high-fat-diet rats. *Wei Sheng Yan Jiu*. 2015 Jul;44(4):628-31. (Chinese)
12. Yang X, Wang Q, Pang ZR, Pan MR, Zhang W. Flavonoid-enriched extract from *Hippophae rhamnoides* seed reduces high fat diet induced obesity, hypertriglyceridemia, and hepatic triglyceride accumulation in C57BL/6 mice. *Pharm Biol*. 2017;55(1):1207-1214. doi:10.1080/13880209.2016.1278454
13. Czaplicki S, Ogródowska D, Zadernowski R, Konopka I. Effect of Sea-Buckthorn (*Hippophaë rhamnoides* L.) Pulp Oil Consumption on Fatty Acids and Vitamin A and E Accumulation in Adipose Tissue and Liver of Rats. *Plant Foods Hum Nutr*. 2017;72(2):198-204. doi:10.1007/s11130-017-0610-9
14. Wang X, Liu J, Zhang X, et al. Seabuckthorn berry polysaccharide extracts protect against acetaminophen induced hepatotoxicity in mice via activating the Nrf-2/HO-1-SOD-2 signaling pathway. *Phytomedicine*. 2018;38:90-97. doi:10.1016/j.phymed.2017.11.007
15. Zhang G, Liu Y, Liu P. Active Components from Sea Buckthorn (*Hippophae rhamnoides* L.) Regulate Hepatic Stellate Cell Activation and Liver Fibrogenesis. J

- Agric Food Chem. 2018;66(46):12257-12264. doi:10.1021/acs.jafc.8b05306
16. Solà Marsiñach M, Cuenca AP. The impact of sea buckthorn oil fatty acids on human health. *Lipids Health Dis.* 2019;18(1):145. Published 2019 Jun 22. doi:10.1186/s12944-019-1065-9
17. Zhuo X, Tian Y, Wei Y, Deng Y, Wu Y, Chen T. Flavone of Hippophae (H-flavone) lowers atherosclerotic risk factors via upregulation of the adipokine C1q/tumor necrosis factor-related protein 6 (CTRP6) in macrophages. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2019;83(11):2000-2007. doi:10.1080/09168451.2019.1634997
18. Middha SK, Usha T, Basistha BC, Goyal AK. Amelioration of antioxidant potential, toxicity, and antihyperglycemic activity of Hippophae salicifolia D. Don leaf extracts in alloxan-induced diabetic rats. *3 Biotech.* 2019;9(8):308. doi:10.1007/s13205-019-1840-3
19. Singh IP, Ahmad F, Gore DD, et al. Therapeutic potential of seabuckthorn: a patent review (2000–2018). *Expert Opin Ther Pat.* 2019;29(9):733-744. doi:10.1080/13543776.2019.1648434

Recepționat – 18.02.2022, acceptat pentru publicare – 08.04.2022

Autor corespondent: Iulianna Lupașco, e-mail: labgastroenterologie@usmf.md

Declarația de conflict de interese: Autorii declară lipsa conflictului de interese.

Declarația de finanțare: Articolul a fost elaborat privind implementarea Proiectului 20.80009.8007.37 „Bolile cronice hepatice și pancreatice: aspecte nutriționale și chirurgicale”.

Citare: Vengher I, Lupașco I, Dumbrava V-T, Znagovan A, Harea Gh, Gribiniuc A. Efectele biologice, terapeutice și profilactice ale cătinei în patologii hepatice și gastrointestinale [Biologic, therapeutic and prophylactic effects of *Hippophae rhamnoides* in liver and gastrointestinal pathologies]. *Arta Medica.* 2022;82(1):23-27.



DOI: 10.5281/zenodo.6510189

UDC: 616.346.2-002.1

CAZURI CLINICE RARE ALE APENDICITEI ACUTE. REVISTA LITERATURII

RARE CLINICAL CASES OF ACUTE APPENDICITIS. A REVIEW

Iurii Bazeliuc¹, d.ș.m., asistent universitar, Alin Bour¹, d.h.ș.m., profesor universitar

¹ Catedra Chirurgie nr. 5, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

Rezumat

Obiective. Scopul articolului a fost de a analiza datele din sursele existente de literatură, cu referință la cazurile clinice rare și extrem de rare ale apendicitei acute.

Material și metode. Au fost studiate un număr de 66 de publicații științifice ce prezintă informații referitoare la anatomia topografică a apendicelui vermicular și a tabloului clinic și tacticii de tratament chirurgical, în funcție de topografia atipică a apendicelui și cecului. În calitate de surse de literatură au fost utilizate publicații internaționale prin intermediul platformelor online Google Scholar și PubMed. Cuvintele cheie utilizate la căutare au fost: "rare atypical clinical cases of acute appendicitis", "rare atypical topographic cases of the appendix and cecum", "congenital anomalies", "ectopia of appendix", "treatment features of the rare clinical-anatomical cases of acute appendicitis", "situs inversus".

Rezultate. Au fost identificate 66 de publicații științifice ce relevă informații actuale referitor la anatomia topografică rară a apendicelui vermicular în apendicita acută, particularitățile tabloului clinic și a tacticii de tratament ale cazurilor atipice și rare de apendicită acută.

Concluzii. Nu există o opinie unică în privința incidenței poziției anatomice a apendicelui, unii autori consideră că poziția cea mai frecventă este cea descendentă, fiind urmată de poziția laterală ori retrocecală, alți autori consideră mai frecventă poziția retrocecală, urmată de cea descendentă. Atunci când, pe fundalul unui tablou clinic de apendicită acută, apendicile vermicular "lipsește" intraoperator la locul de convergență a teniilor cecului, este necesar de a exclude: apendicita acută cu apendicele situat complet sub seroasa cecului, apendicita bontului apendicular, apendicita acută determinată de invaginația completă a apendicelui, poziție complet retrocecală a apendicelui vermicular. Tratamentul apendicitei acute în caz de hernie Amyand sau De Garegeot constă în apendicectomie cu sau fără hernioplastie cu țesuturi proprii, iar utilizarea hernioplastiilor cu meșe sintetice este contraindicată. În cazul suspjeciei apendicitei acute pe stânga este necesar de a confirma clinic și instrumental inversia de organe. În caz de dezvoltare a apendicitei acute pe un fundal patologic preexistent de cancer al apendicelui, boala Crohn, Yersineoze, etc, diagnosticul clinic definitiv se bazează pe examenul histologic, care denotă prezența celulelor atipice, sau a inflamației granulomatoase.

Cuvintele cheie: apendicită acută; apendicită acută atipică; anomalia apendicelui

Summary

Objectives. The purpose of the article was to analyze data from existing literature sources, with reference to the rare and extremely rare clinical cases of acute appendicitis.

Material and methods. A number of 66 scientific publications presenting information about the topographic anatomy of the vermicular appendix, the clinical picture and surgical treatment tactics based on the atypical topography of the appendix have been studied. International publications through the online platforms Google Scholar and PubMed have been used as sources. The keywords used in the search were: "rare atypical clinical cases of acute appendicitis", "rare atypical topographic forms of the appendix and cecum", "congenital anomalies of appendix", "ectopia of appendix", "treatment features of the rare clinical-anatomical cases of acute appendicitis", "situs inversus".

Results. We identified 66 scientific publications that reveal current information about the rare topographic anatomy of the vermicular appendix in acute appendicitis, the particularities of the clinical picture and the tactics of treatment of unusual and rare cases of acute appendicitis.

Conclusions. There is no single opinion about the incidence of appendix position, some authors consider that the most common position is the descending position, followed by the lateral or retrocecal position, other authors consider the retrocecal position more frequent, followed by the descending position. When on the background of a clinical picture of acute appendicitis the vermicular appendix is "missing" during operation at the place of convergence of the cecum tenia it is necessary to exclude: acute appendicitis with appendix located completely below the serosa of the cecum, stump appendicitis, invagination of the appendix, completed retroperitoneal position of the appendix. The treatment of acute appendicitis in case of Amyand or De Garegeot hernia consists of appendicectomy with or without hernioplasty with own tissues, also the use of hernioplasts with synthetic meshes is contraindicated. In case of suspicion of acute left appendicitis it is necessary to confirm clinically and instrumentally the reversal of organs. In case of development of acute appendicitis on a pre-existing pathological background of appendix cancer, Crohn's disease, Yersineosis, etc, the definitive clinical diagnosis is based on histological examination, which denotes the presence of atypical cells, or granulomatous inflammation.

Keywords: acute appendicitis; atypical acute appendicitis; appendix anomalies

Introducere

Apendicele vermicular sau cecal, cum deseori este denumit în literatura medicală de limbă engleză, este organul cavității peritoneale cu cea mai variată poziție anatomică. Încă în anii '30 ai secolului trecut R. Maingot [1] menționează că apendicele este unicul organ fără o anatomie fixă, fiind unul dintre cele mai mobile organe. Baza apendicelui este situată pe partea postero-mediană a cupolei cecului, la intersecția teniilor cecului [2]. Pe peretele abdominal anterior apendicele se proiectează în punctul McBurney. Corpul și vârful apendicelui se pot afla în următoarele poziții: retrocecal (sau retrocolic când este mai lung) – apendicele este situat posterior de cec; lateral (paracecal) – apendicele este situat lateral de cec și de colonul ascendent; descendent (subcecal) – apendicele situat sub cec; pelvică – apendicele are direcție inferioară; poziție mediană preileală și postileală – apendicele este situat deasupra sau posterior de peretele ileonului [3]. Informația despre cea mai răspândită poziție a apendicelui vermicular rămâne controversată – în unele surse poziția cea mai frecventă a apendicelui vermicular este poziția retrocecală urmată de poziția pelvină sau viceversa. Cuzin M.I. consideră că cea mai frecventă poziție a apendicelui este cea pelvină (15-20 %), fiind urmată de: poziția retrocecală (12-15 %), mediană (7-9 %), laterală (3-5 %) [4].

Ghidirim Gh., Guțu E. menționează următoarea frecvență a poziției apendicelui vermicular în raport cu cecul: poziție descendentă – 40-50%, inclusiv 15% poziție pelviană; poziție laterală – 25%, poziție mediană – 17-20%; poziție ascendentă – 13%; poziție retrocecală – 2-5% [5].

Souza S., efectuând un studiu pe un lot de 377 de pacienți, menționează următoarea rată a poziției apendicelui vermiform: retrocecală: 43.5%; subcecală: 24.4%, post-ileală: 14.3%, pelvină: 9.3%; paracecală: 5.8%; pre-ileală: 2.4%, alte poziții: 0.27% [2].

Scopul articolului a fost de a analiza datele din sursele existente de literatură, cu referință la cazurile clinice rare și extrem de rare ale apendicitei acute.

Material și metode. Au fost studiate un număr de 66 de publicații științifice ce prezintă informații referitoare la anatomia topografică a apendicelui vermicular și a tabloului clinic și tacticii de tratament chirurgical, în funcție de topografia atipică a apendicelui și cecului. În calitate de surse de literatură au fost utilizate publicații internaționale prin intermediul platformelor online Google Scholar și PubMed. Cuvintele cheie utilizate la căutare au fost: "rare atypical clinical cases of acute appendicitis", "rare atypical topographic cases of the appendix and cecum", "congenital anomalies", "ectopia of appendix", "treatment features of the rare clinical-anatomical cases of acute appendicitis", "situs inversus".

Apendicita acută în lipsa vizuală a apendicelui vermicular

Apendicita acută în apendicele situat sub seroasa cecului reprezintă o raritate. În anul 2018, Chauhan și Anand au menționat condițiile în care un apendice poate fi considerat situat intramural: baza și corpul apendicelui nu se

evidențiază vizibil, iar locul de intersecție a teniilor pe cupola cecului este acoperit clar de seroasa cecului, mezoapendicele lipsește, alimentarea sanguină a apendicelui fiind adaptată la această variantă anatomică [6, 7]. Nu există un tablou clinic specific acestei poziții anatomice a apendicelui inflammat. Poziția intramurală a apendicitei acute este depistată de regulă în timpul operației: la o examinare atentă a proiecției bazei și traiectului apendicelui situat subseros, se determină un edem slab, iar, în unele cazuri, depuneri de fibrină, lichid liber în fosa iliacă dreaptă. Palpator putem determina baza apendicelui. Seroasa ce acoperă cupola cecului devine fragilă.

După stabilirea intraoperatorie a diagnosticului de apendicită acută subseroasă, etapa operatorie incipientă constă în deschiderea seroasei ce acoperă baza apendicelui, mobilizarea atentă a bazei apendicelui și ligaturarea lui. Apendicectomia poate fi efectuată antero- sau retrograd, desecând axial seroasa care acoperă apendicele inflammat. Plaga seroasei cupolei cecului este suturată cu suturi simple [6, 7].

Apendicita acută situată complet retroperitoneal

Apendicita acută situată complet retroperitoneal se întâlnește relativ rar. Basil George Verghese și coautorii [8] descriu un caz de apendicită acută în care apendicele, împreună cu partea posterior-mediană a cecului, era situată complet retroperitoneal. Atunci când a fost deschisă cavitatea peritoneală, în fosa iliacă dreaptă a fost depistată o cantitate mica de lichid seros, iar apendicele "lipsea". Apendicele a fost posibil de vizualizat doar după incizia peritoneului situat lateral de cec și mobilizarea cecului.

Perforația retroperitoneală a apendicelui inflammat nu se prezintă clinic cu simptome abdominale clasice. Durerile sunt slabe sau lipsesc în regiunea iliacă dreaptă, rezistența musculară lipsește. Sunt pozitive simptomele caracteristice iritării mușchiului psoas: Coup-1, Obrazțov; se determină durere locală la palparea triunghiului Pti (semnul Iaure-Rozanov) [9].

Durerile lombare pe dreapta și flexia forțată a articulației coxofemorale pe dreapta se explică prin iritarea mușchiului iliopsoas din dreapta. Perforația retroperitoneală poate avea simptome clinice caracteristice pentru un abces retroperitoneal, abces paranefric sau flegmon al coapsei drepte. Formele clinice fulminante ale apendicitei acute perforative retroperitoneale sunt însoțite de sepsis abdominal și emfizem a coapsei, de origine anaerobă. Utilizarea CT (tomografia computerizată) și IRM (rezonanța magnetică nucleară) are o importanță majoră în stabilirea corectă a diagnosticului [10].

Poziția retro-mezocolică a apendicelui vermiform [11] este o poziție foarte rară a apendicelui vermiform și a fost descris de Mistry și autorii Poziția retro-mezocolică a apendicelui vermiform reprezintă o dilema atât de diagnostic preoperator, cât și intraoperator. Pentru depistarea intraoperatorie a apendicelui a fost necesară mobilizarea colonului ascendent și flexurii hepatice.

Invaginația apendicelui vermicular este o patologie extrem de rară, este descrisă pentru prima dată de McKidd în anul 1858. Colins în anul 1963, după un studiu cu durata de 40 de ani, pe un lot de 71000 de pacienți, indică o rată

de 0.01% a invaginației apendiculare [12]. Invaginația apendiculară este determinată de peristaltismul apendicular neregulat și apare atunci când sunt prezente următoarele condiții: mezoapendice mobil și prezența unui apendice cu lumen lat, dar corpul apendicelui fiind subțire și mobil. Printre puținele cazuri de invaginație a apendicelui vermicular prezența mucocelului, carcinomului, polipilor sau papilomului apendicular reprezintă cauza principală a invaginației apendicelui, iar invaginația apendicelui în apendicita acută se întâlnește și mai rar [13, 14]. Kang și coautorii a raportat un caz de apendicită care a fost cauza invaginației cecocolice, la un pacient în vârstă [15].

Clasificarea anatomică a lui McSwain ia în considerație zona anatomică a apendicelui care este implicat în procesul de invaginație. Tipul V de invaginație apendiculară este definit ca o invaginare completă a apendicelui în cupola cecului [16].

Forshall descrie următoarele scenarii clinice ale invaginației apendicelui vermicular: de apendicita acută, de invaginație intestinală acută, scenariu de durere intermitentă recurentă în fosa iliacă dreaptă și asimptomatic. Invaginația apendiculară poate fi asimptomatică și poate fi o surpriză patomorfologică depistată în timpul unei laparotomii [14].

CT a abdomenului prezintă un apendice înconjurat din părți de structuri digestive care prezintă un semn „target-like” („de țintă”), caracteristic invaginației apendiculare. Colonoscopia poate prezenta o imagine vegetativă în interiorul cecului, care trebuie diferențiată de un proces malign [14].

„Apendicita acută” și agenezia apendicelui vermicular

Ageneza apendicelui vermicular este și o entitate rară și a fost descrisă în 1718 de Morgagni. Incidența ageneziei apendicelui este de 1:100.000 laparotomii efectuate în caz de suspexie de apendicită acută. Un interes deosebit din punct de vedere clinic reprezintă asocierea ageneziei apendiculare cu **apendagită acută** [17]. Apendagita acută reprezintă o inflamație a apendicelui epiploic colonic determinat de torsiunea lui și apariția semnelor morfologice de tromboza vasculară și ischemie a ultimului. Apendagita acută a fost descrisă pentru prima dată de Lynn în anul 1956 și reprezintă o entitate rară, care poate fi confundată clinic cu apendicita și diverticulita acută, diagnosticul definitiv fiind posibil doar în timpul operației [18].

Apendicita bontului apendicular este o complicație tardivă a apendicectomiei deschise sau laparoscopice, în care procesul inflamator se dezvoltă în bontul apendicular rămas după apendicectomie. Timpul trecut de la apendicectomie și până la apariția semnelor clinice și instrumentale de apendicită acută a bontului apendicular poate fi diferit de la săptămâni și până la zeci de ani după prima operație. Apendicita bontului apendicular reprezintă o cazuistică și apare la pacienții la care lungimea bontului apendicular invaginat în cupola cecului este mai mare de 0,5 cm. Apendicita bontului apendicular a fost descrisă pentru prima dată de Baumgartner în 1949 [19, 20].

Pacienții menționează dureri abdominale în 100% cazuri, iar în circa 80% menționează dureri în regiunea

iliacă dreaptă. Un rol decisiv în stabilirea diagnosticului de apendicită a bontului apendicular îl are CT a abdomenului și USG (ultrasonografia) a cavității peritoneale. Principiile de tratament ale apendicitei de bont apendicular constă în rezecția bontului apendicular, sau rezecție de cec și parțial de ileon, cu sau fără aplicarea ileostomei [21, 22].

Apendicita acută în poziția rară și cazuistică a apendicelui vermicular și a cecului

Situs inversus se întâlnește de la 1:5000 la 1:10000 de nașteri. Incidența apendicitei acute în *situs inversus totalis* este 0,016-0,024% [23].

Situs inversus totalis reprezintă o schimbare, în oglindă, a poziției anatomice a tuturor organelor corpului uman. *Situs inversus partialis* reprezintă o schimbare anatomică parțială a organelor situate în cavități, de exemplu dextrapozitie numai a organelor cavității peritoneale. Apendicita acută din stânga apare în caz de situs inversus sau malrotație. Malrotația intestinală are loc în caz de nerotație sau rotație incompletă a intestinului primitiv în jurul axei mezenterice în primele 10 săptămâni de dezvoltare embrionară. Apendicita acută în caz de malrotație se întâlnește rar și reprezintă o adevărată provocare clinică și radiologică [24].

Diagnosticul de inversie totală de organe se determină în baza datelor clinice, ECG (electrocardiografie), radiografia toracelui, USG și CT a organelor cavității peritoneale și a toracelui.

Dextrocardia și poziția bulei de gaz din stomac sub diafragmă din stânga, depistată radiologic, demonstrează statutul de inversie totală de organe. Poziția sub diafragmă pe stânga a ficatului și dextrapozitia splinei la examinarea USG sau CT a abdomenului confirmă inversia de organe [25].

Megaloapendice este prezența unui apendice cu lungimea care întrece lungimea medie a apendicelui de 7-10 cm. Apendicele este de regulă mai lung la bărbați decât la femei. Cel mai lung apendice înlăturat a avut lungimea de 55 de cm. Tabloul clinic al apendicitei acute la asemenea pacienți poate decurge atipic, pacientul menționează dureri nu numai în regiunea iliacă dreaptă, dar și în celelalte regiuni ale cavității peritoneale, caracterul durerii fiind influențat de topografia intraperitoneală a apendicelui inflamă. În unele cazuri, la pacienții mai slabi, apendicele poate fi palpat ca o formațiune tubulară [26].

Hernia de Garegeot reprezintă prezența apendicelui vermicular în componența conținutului herniei femurale încarcerate și a fost pentru prima dată descrisă de chirurgul francez Rene Jacques Croissant de Garegeot în anul 1731 [27]. Hernia De Garegeot se întâlnește foarte rar și ocupă o rată de 1% din totalitatea herniilor tratate chirurgical, iar rata apendicitei acute este și mai mica – 0.08-0.13%. Datorită faptului că inelul femural este îngust și rigid, hernia femurală frecvent se complică cu încarcerare sau strangulare. Strangularea apendicelui contribuie la apariția apendicitei acute, perforației sau formarea abceselor [28].

Tratamentul chirurgical al herniei De Garegeot necesită operații simultane: apendicectomie prin incizie inghinală,

laparotomie medie inferioară sau pe cale celioscopică și efectuarea curei chirurgicale a herniei femurale cu țesuturi proprii [29].

Hernia Amyand reprezintă prezența apendicelui vermiform în componența conținutului herniei încarcerate inghinale, care poate fi morfologic neschimbat sau are semne morfologice de apendicită acută. Această formă a herniei inghinale a fost pentru prima dată descrisă în anul 1735 de către chirurgul englez Claudius Amyand, care a efectuat o apendectomie a apendicelui perforat de un ac și care se afla în componența conținutului sacului herniei inghinale [30]. Rata herniei Amyand este de la 0.18% până la 1,7% din cazurile de hernii în general, apendicele neschimbat se întâlnește în componența conținutului sacului herniar în 1% cazuri, iar rata apendicitei acute în hernia inghinală este de 0.07-0.13% [31, 32].

Diagnosticul clinic este dificil, mai ales în cazurile când apendicele vermicular este intact. În cazul dezvoltării apendicitei acute la pacient apare tabloul clinic de hernie inghinală strangulată. Utilizarea CT și a USG a abdomenului sunt utile, dar limitate în determinarea diagnosticului de hernie Amyand. Tactica de tratament presupune neînlăturarea apendicelui fără de schimbări morfologice plus herniotomie inghinală și hernioplastie cu meșă de polipropilen; în caz de apendicită acută se recomandă efectuarea obligatorie a apendectomiei cu sau fără cura herniei inghinale. În caz de apendicită acută nu se utilizează cura herniei inghinale cu meșe sintetice, deoarece există un risc sporit de infectare [33, 34].

Mobilitatea excesivă a cecului și colonului ascendent apare în caz de nealipire a mezenterului colonic cu peritoneul lateral parietal a abdomenului, ca rezultat cecul și colonul ascendent rămân neatașați și pot migra în interiorul cavității peritoneale, în diferite direcții, creând dileme de diagnostic preoperator [35, 36]. Mobilitatea excesivă a cecului este o cauză rară de poziție atipică a apendicitei acute. Standardul de aur în stabilirea diagnosticului corect este utilizarea CT pentru stabilirea poziției cecului mobil în cavitatea peritoneală. Scanarea efectuată în poziția Trendelenburg poate arăta un cec hiper mobil cu apex vermiform îndreptat către cadranul superior stâng [37]. Principii de tratament: se recomandă asocierea apendectomiei cu cecopexie pentru a crește fixarea cecului la peritoneul parietal.

Poziție toracică a apendicelui vermicular este o patologie extrem de rară, apare în caz de prezență a unei hernii diafragmale în asociere cu un cec mobil. Diagnosticul preoperator este dificil, și poate fi stabilit incidental în timpul unei laparotomii sau toracotomii efectuate cu un alt scop. Hernia Morgagni reprezintă un defect congenital situat pe partea anterioară retrosternală a diafragmei, prin care organele mobile ale cavității peritoneale pot penetra. Tabloul clinic este sărac și se poate manifesta prin dispnee, sau poate lipsi în general [38]. CT este metoda instrumentală de elecție atunci când se suspectă hernia Morgagni sau altei hernii diafragmale. La radiografia toracelui și CT a abdomenului

și toracelui putem depista prezența bulelor de aer și nivelurilor de lichid supradiafragmal [39]. Tratamentul poate fi efectuat prin metoda laparoscopică sau laparotomie tradițională și constă în cura herniei cu țesuturi proprii, fără utilizarea meșelor sintetice și operația de apendicectomie [40].

Poziție retrosoas a apendicelui vermicular este un caz extrem de rar. În literatura de specialitate sunt descrise cazuri extrem de rare de poziție retrosoas a apendicelui cecal inflammat, cu abcedare și eruperea în exterior a lichidului purulent, cu formarea unei fistule apendicocutane. Eliminările purulente externe și închiderea fistulei a fost posibilă numai după înlăturarea apendicelui situat în mușchiul psoas [41, 42].

Apendicita acută pe fundal patologic preexistent al apendicelui vermicular

Apendicita acută asociată cu prezența diverticulilor apendicelui vermiform reprezintă o cazuistică. În cazul diverticulitei apendicelui vermiform, tabloul clinic imită apendicita acută. Tratamentul diverticulitei apendiculare necesită apendicectomie clasică. În cazul când diverticulul apendicelui vermicular a fost depistat incidental în timpul unei laparotomii efectuate cu o altă ocazie se recomandă de a efectua apendicectomia [43].

Apendicita acută și tumorile apendicelui

Tumorile apendicelui ocupă 1% din toate tumorile colonului, iar apendicita acută se întâlnește în mai mult de 50% din neoplazmele apendiculare. Rata tumorilor apendicelui la pacienții după apendicectomie, în caz de apendicita acută, este de 0.9-1.4% și crește esențial în caz de depistare a unui plastron apendicular de origine inflamatorie (5.9-12%) [44, 45]. Tumorile și metastazele neoplastice în apendicele vermiform sunt asimptomatice și pot fi identificate incidental, de obicei, în 1/3 lui distală. Celulele neoplastice ce invadează peretele apendicelui în final provoacă obturația lumenului apendicular, apariția elementelor de stază venoasă, iar mai târziu de ischemie și necroză a peretelui apendicelui. În funcție de țesutul din care se dezvoltă, tumorile apendiculare se divizează în: epiteliale (adenocarcinom mucinos sau non-mucinos), neuroendocrine și glandular-endocrine. Cancerul primar al apendicelui vermicular este depistat incidental după apendicectomie la un pacient cu diagnosticul de apendicită acută sau cronică. Cea mai frecvent întâlnită formă a cancerului apendicelui vermicular este adenocarcinoma [46, 47]. Tumorile neuroendocrine ocupă 75% din tumorile maligne a apendicelui vermicular inflammat. Cu toate că incidența cancerului apendicular constituie 0,06% din numărul total de cancere, datorită faptului că drenarea venoasă a apendicelui se efectuează în 100% cazuri în ficat, unde sunt transmutate și celulele atipice, rata cancerului metastatic depistat tardiv este semnificativă, într-un oraș de un milion de locuitori ajungând la 600 de bolnavi. Gherasimov V.N. și coautorii recomandă de a se efectua o examinare suplimentară a piesei morfologice pentru depistarea celulelor atipice și depistarea precoce a cancerului primar [48, 49].

Volumul operației depinde de aria și topografia schimbărilor morfologice neoplastice ale apendicelui, conform

sistemului TNM. În caz de prezență a tumorii apendicelui T1a este indicată apendicectomia simplă, inclusiv și la copii. Tumorile T2, mai mari de 2 cm sunt rare, dar au un potențial mare de metastazare (25-40%), din care cauză rezecția este indicată.

Un alt criteriu este localizarea tumorii în apendicele vermicular. De la 60% până la 75% din tumorile apendicelui sunt situate în 1/3 distală, 5-19% sunt situate în 1/3 medie și mai puțin de 10% sunt situate la baza apendicelui. Metastazele apar mai des atunci când tumorile sunt situate la baza apendicelui și au o lungime mai mare de 1-2 cm. În caz de situare a tumorii în regiunea apexului apendicelui, fără invazia mezoapendicelui, este indicată apendicectomia simplă, atunci când tumoarea se află la baza apendicelui este indicată ileocelectomia sau hemicolectomia pe dreapta. Rezecția este, de asemenea, indicată atunci când tumoarea se extinde pe mezoapendice, deoarece crește probabilitatea invaziei limfatice [49].

C. Kelm și coautorii consideră că atunci când adenocarcinomul se află la baza apendicelui hemicolectomia nu este necesară, se va efectua rezecția ileocecală. Dacă după apendicectomie se depistează în piesa morfologică celule carcinoame, se recomandă reintervenție chirurgicală, cu efectuarea hemicolectomiei drepte [50].

Apendicita acută și tuberculoza apendicelui

Incidența tuberculozei apendicelui la examinarea histologică după apendicectomie este de 0.1 până la 3.0%, iar a apendicitei acute de origine tuberculoasă este de 0.1 până la 0.6%. Mecanismul exact de implicare a apendicelui rămâne nedefinit, cu toate că căile posibile de răspândire a infecției TBC (tuberculoză) sunt bine cunoscute: hematogenă, limfogenă, sau răspândirea infecției prin contact direct de la unghiul ileocecal sau organele genitale [51, 52].

Tuberculoza apendicelui se manifestă clinic prin: dureri cronice în regiunea iliacă dreaptă, însoțite de vomă și diaree; tablou clinic de apendicită acută; sau formă latentă, care poate fi depistată incidental. Tomografia computerizată poate ajuta în diferențierea apendicitei acute bacteriene de apendicita acută tuberculoasă, unde se determină tabloul CT de limfadenopatie abdominală. Diagnosticul de apendicită acută de origine tuberculoasă poate fi stabilit doar în urma examinării histologice a apendicelui. Tratamentul apendicitei acute tuberculoase prevede apendicectomia tipică, urmată de terapie antituberculoasă [53, 54].

Apendicita acută determinată de ingestia corpurilor străini reprezintă o cazuistică și are o rată de 0,0005%. Prima descriere a acestei patologii a fost efectuată de Claudius Amyand în 1736, care a efectuat o apendicectomie în cazul unei apendicite acute provocate de un ac. J. Losanoff a monitorizat un grup de pacienți cu corpi străini în apendicele vermicular, demonstrate radiologic, timp de 10 ani, apendicita acută s-a dezvoltat doar la 1% din toți pacienții [55]. Timpul trecut din momentul ingerării corpului străin și până la dezvoltarea apendicitei acute poate fi diferit, de la ore până la ani. Corpii străini de formă rotundă contribuie la obturarea lumenului apendicular cu declanșarea unui proces inflamator în apendice, iar corpurile străine ascuțite produc perforația

apendicelui, cu formarea unui abces periapendicular sau a peritonitei. Intensitatea durerii și rigiditatea musculară poate fi diferită, de la slabă până la pronunțată [56, 57]. CT este utilă atât pentru depistarea prezenței și topografiei corpului străin, cât și pentru determinarea procesului inflamator în apendice. Dacă nu are loc evacuarea spontană a corpului străin din apendice, apendicectomia va fi metoda de elecție, care va preveni apendicita acută de origine obturatorie sau perforația apendicelui cu toate consecințele ei [58].

Apendicita acută granulomatoasă

Apendicita acută granulomatoasă se întâlnește în mai puțin de 2% din numărul total de apendicectomii și poate fi de origine neinfecțioasă și infecțioasă. Cauzele neinfecțioase de apendicită acută: boala Crohn, sarcoidoza, tumorile, diverticulita [59, 60].

Apendicita acută granulomatoasă de origine infecțioasă este provocată de: *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Mycobacterium tuberculosis*. Tabloul clinic a apendicitei acute granulomatoase nu diferă prin nimic de tabloul clinic de apendicită acută clasică. Diagnosticul clinic definitiv se bazează pe examenul histologic, care denotă prezența inflamării granulomatoase: prezența macrofagelor activate (celule epitelioid), celulelor gigante multinucleare, abceselor criptelor, hiperplaziei neurogene, limfangioectaziilor [61].

Apendicita acută posttraumatică

Cu toate că în literatura de specialitate sunt descrise cazuri de apendicită acută, care apar sporadic după un traumatism închis abdominal, mulți autori pun întrebarea dacă apendicita acută în asemenea cazuri este o incidență sau o coincidență [62].

Apendicele situat retrocecal sau în poziție pelvină este mai greu de traumatizat, decât, de exemplu, apendicele care sa află în sacul herniar [63]. Hennington MH explică dezvoltarea apendicitei acute în caz de traumatism închis a abdomenului prin apariția spasmului intestinal, urmat de edem și congestie venoasă posttraumatică, mărirea în volum a nodulilor limfatici, care pot, la rândul lor, compresa și obtura lumenul apendicular cu declanșarea proceselor patofiziologice caracteristice apendicitei acute [64]. Hematomul unghiului ileocecal, ruptura și edemul mezoului apendicelui, deplasarea bruscă a maselor fecale din cec în lumenul apendicular cu blocarea ultimului pot fi considerați factori patogenetici ce contribuie la apariția apendicitei acute posttraumatice [65, 66].

Concluzii. Nu există o opinie unică cu privire la incidența poziției apendicelui. Unii autori consideră că poziția cea mai frecventă este cea descendentă, fiind urmată de poziția laterală ori retrocecală, alți autori consideră mai frecventă poziția retrocecală, urmată de cea descendentă. Atunci când pe fundalul unui tablou clinic de apendicită acută apendicele vermicular "lipsește" intraoperator la locul de convergență a teniilor cecului este necesar de a exclude: apendicita acută cu apendicele situat complet sub seroasa cecului, apendicita bontului apendicular, apendicita acută determinată de

invaginația completă a apendicelui, apendicita acută retroperitoneală. Tratamentul apendicitei acute în caz de hernie Amyand sau De Garengot constă în apendicectomie cu sau fără hernioplastie cu țesuturi proprii. Utilizarea hernioplastiilor cu meșe sintetice este contraindicată. În cazul suspjecției apendicitei acute din stânga este necesar

de a confirma clinic și instrumental inversia de organe. În caz de dezvoltare a apendicitei acute pe un fundal patologic preexistent de cancer a apendicelui, boala Crohn, Yersineoze, etc, diagnosticul clinic definitiv se bazează pe examenul histologic, care denotă prezența celulelor atipice, sau a inflamației granulomatoase.

Bibliografie

1. Maingot R. Postgraduate surgery, vol. 1. D. Appleton Century Co. 1938.
2. de Souza SC, da Costa SRMR, de Souza IGS. Vermiform appendix: positions and length – a study of 377 cases and literature review. *J Coloproctology*. 2015;35(04):212-216. doi:10.1016/j.jcol.2015.08.003
3. Wakeley CP. The Position of the Vermiform Appendix as Ascertained by an Analysis of 10,000 Cases. *J Anat*. 1933;67(Pt 2):277-283.
4. Кузин МИ, Шкроб ОС, Кузин НМ. и др. Хирургические болезни. Москва: Медицина; 2002. (In Russ.) [Kuzin MI, Shkrob OS, Kuzin NM, i dr. Khirurgicheskie bolezni. Moskva: Meditsina; 2002. (In Russ.)]
5. Ghidirim Gh, Guțu E, Rojnovanu Gh. Surgical pathology. Textbook for Students and Residents. Chișinău: Medicina, 2006.
6. Abramson DJ. Vermiform appendix located within the cecal wall. Anomalies and bizarre locations. *Dis Colon Rectum*. 1983;26(6):386-389. doi:10.1007/BF02553380
7. Chauhan S, Anand S. Intracecal appendix: an extremely rare anatomical variation. A case report and review of literature. *Surg Radiol Anat*. 2018;40(1):111-114. doi:10.1007/s00276-017-1890-3
8. George Verghese B, Kalvehalli Kashinath S, Ravikanth R. Retroperitoneal appendicitis: A surgical dilemma. *Euroasian J Hepatogastroenterol*. 2013;3(1):83-84. doi:10.5005/jp-journals-10018-1070
9. Lal S, Gupta R, Gaharwar APS, Shrivastava GP. Thigh Abscess is an Unusual Presentation of the Perforation of Retroperitoneal Appendicitis. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2012;6(3):457-459.
10. Nanavati AJ, Nagral S, Borle N. Retroperitoneal perforation of the appendix presenting as a right thigh abscess. *Case Rep Surg*. 2015;2015:707191. doi:10.1155/2015/707191
11. Mistry J, Mehta S, Shah V. Retro-mesocolic appendix: A diagnostic dilemma and surgical difficulty. *Indian J Surg*. 2021;83(5):1290-1291. doi:10.1007/s12262-020-02595-z
12. Navarra G, Asopa V, Basaglia E, Jones M, Jiao LR, Habib NA. Mucous cystadenoma of the appendix: is it safe to remove it by a laparoscopic approach?. *Surg Endosc*. 2003;17(5):833-834. doi:10.1007/s00464-002-4266-6
13. Marcelo R.C.S., José P., Arnaldo J.G. Intussusception of cecal appendix. *Einstein*. 2008;6(2):206–208.
14. FORSHALL I. Intussusception of the vermiform appendix with a report of seven cases in children. *Br J Surg*. 1953;40(162):305-312. doi:10.1002/bjs.18004016203
15. Kang J, Lee KY, Sohn SK. Cecocolic intussusception in adult caused by acute appendicitis. *Case Rep Surg*. 2014;2014:108327. doi:10.1155/2014/108327
16. Фетисов НИ, Маскин СС, Цзянь Ю. Инвагинация червеобразного отростка III типа у взрослого. Вестник хирургической гастроэнтерологии. 2019;(1):12-14. (In Russ.) [Fetisov NI, Maskin SS, Tszian' lu. Invaginatsiia cherveobraznogo otrostka III tipa u vzroslogo. Vestnik khirurgicheskoi gastroenterologii. 2019;(1):12-14. (In Russ)]
17. Arsenio TD, Brito CH, Perez LAC, et al. A very rare association: acute apendagitis and appendicular agenesis, case report. *MOJ Clin Med Case Rep*. 2016;4(4):83-85. doi:10.15406/mojcr.2016.04.00095
18. Rashid A, Nazir S, Hakim SY, Chalkoo MA. Epiplioic appendagitis of caecum: a diagnostic dilemma. *Ger Med Sci*. 2012;10:Doc14. doi:10.3205/000165
19. Liang MK, Lo HG, Marks JL. Stump appendicitis: a comprehensive review of literature. *Am Surg*. 2006;72(2):162-166.
20. Roberts KE, Starker LF, Duffy AJ, Bell RL, Bokhari J. Stump appendicitis: a surgeon's dilemma. *JSL*. 2011;15(3):373-378. doi:10.4293/108680811X13125733356954
21. BAUMGARDNER LO. Rupture of appendiceal stump 3 months after uneventful appendectomy with repair and recovery. *Ohio State Med J*. 1949;45(5):476.
22. Hendaheba R, Shekhar A, Ratnayake S. The dilemma of stump appendicitis - A case report and literature review. *Int J Surg Case Rep*. 2015;14:101-103. doi:10.1016/j.ijscr.2015.07.017
23. Akbulut S, Ulku A, Senol A, Tas M, Yagmur Y. Left-sided appendicitis: review of 95 published cases and a case report. *World J Gastroenterol*. 2010;16(44):5598-5602. doi:10.3748/wjg.v16.i44.5598
24. Ünal O, Haberal K, Çolak A. Left sided acute appendicitis in a patient with situs inversus totalis, *Türk Radyoloji Derg*. 2018;37(1):13-5.
25. Pillow MT, Valle C. Appendicitis in an uncommon location. *West J Emerg Med*. 2010;11(1):115.
26. Samaha AH, Tawfik AS, Abbas TO, Abdelhamid A. Megaloappendix: a case report. *Case Rep Surg*. 2011;2011:729304. doi:10.1155/2011/729304
27. De Garengot RJC. Traite des operations de chirurgie. 2nd edn. Paris: Huart; 1731. pp. 369–71.
28. Ebisawa K, Yamazaki S, Kimura Y, et al. Acute Appendicitis in an Incarcerated Femoral Hernia: A Case of De Garengot Hernia. *Case Rep Gastroenterol*. 2009;3(3):313-317. Published 2009 Nov 20. doi:10.1159/000250821
29. Akopian G, Alexander M. De Garengot hernia: appendicitis within a femoral hernia. *Am Surg*. 2005;71(6):526-527.
30. Amyand C. Of an inguinal rupture, with a pin in the appendix coeci, incruled with stone; and some observations on wounds in the guts. *Phil Trans R Soc Lond*. 1735;39:329-42.

31. Morales-Cárdenas A, Ploneda-Valencia CF, Sainz-Escárrega VH, et al. Amyand hernia: Case report and review of the literature. *Ann Med Surg (Lond)*. 2015;4(2):113-115. Published 2015 Apr 14. doi:10.1016/j.amsu.2015.03.007
32. Ivanschuk G, Cesmebasi A, Sorenson EP, Blaak C, Loukas M, Tubbs SR. Amyand's hernia: a review. *Med Sci Monit*. 2014;20:140-146. Published 2014 Jan 28. doi:10.12659/MSM.889873
33. Johari HG, Paydar S, Davani SZ, Eskandari S, Johari MG. Left-sided Amyand hernia. *Ann Saudi Med*. 2009;29(4):321-322. doi:10.4103/0256-4947.55305
34. Егоров ЮВ, Ткаченко ЮН, Архарова ОЮ. Атипичное расположение червеобразного отростка в элементах семенного канатика. Вестник Российского университета дружбы народов. 2001;(1):136. (In Russ.) [Egorov IuV, Tkachenko IuN, Arharova Olu. Atipichnoe raspolozhenie cherveobraznogo otrostka v elementakh rsemennogo kanatika. Vestnik Possiiskogo universiteta druzhby narodov. 2001;(1):136. (In Russ.)]
35. Rogers RL, Harford FJ. Mobile cecum syndrome. *Dis Colon Rectum*. 1984;27(6):399-402. doi:10.1007/BF02553011
36. Toprak H, Bilgin M, Atay M, Kocakoc E. Diagnosis of Appendicitis in Patients with Abnormal Position of the Appendix due to Mobile Caecum. *Case Rep Surg*. 2012;2012:921382. doi:10.1155/2012/921382
37. Yazawa K, Azuma Y, Kurokawa T, Yoshioka Y, Tsurita G, Shinozaki M. Abdominal CT-aided diagnosis of acute appendicitis in the presence of mobile cecum: A case report. *Int J Surg Case Rep*. 2018;42:258-260. doi:10.1016/j.ijscr.2017.12.035
38. Lee YJ, Lee YA, Liu TJ, Chang TH. Mobile cecum syndrome: a report of two cases. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)*. 1996;57(5):380-383.
39. Vigh E, Kopp M. Appendix a bal mellüregben [Appendix in the left thoracic cavity]. *Orv Hetil*. 1974;115(44):2623-2624. (Hu)
40. Mitrovic M, Jankovic A, Djokic Kovac J, et al. Perforated Appendicitis and Bowel Incarceration within Morgagni Hernia: A Case Report. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(2):89. Published 2021 Jan 21. doi:10.3390/medicina57020089
41. Rousan LA, Jibril MI. Retro-psoas muscle vermiform appendix: an unusual location. *Surg Radiol Anat*. 2020;42(10):1259-1261. doi:10.1007/s00276-020-02477-9
42. Deorah S, Seenu V, Pradeep KK, Sharma S. Spontaneous appendico-cutaneous fistula--a rare complication of acute appendicitis. *Trop Gastroenterol*. 2005;26(1):48-50.
43. Hammad Alam SM. Appendicular Diverticulosis with Appendicitis. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2017;27(3):183-184.
44. Connor SJ, Hanna GB, Frizelle FA. Appendiceal tumors: retrospective clinicopathologic analysis of appendiceal tumors from 7,970 appendectomies. *Dis Colon Rectum*. 1998;41(1):75-80. doi:10.1007/BF02236899
45. Teixeira FJR Jr, Couto Netto SDD, Akaishi EH, Utiyama EM, Menegozzo CAM, Rocha MC. Acute appendicitis, inflammatory appendiceal mass and the risk of a hidden malignant tumor: a systematic review of the literature. *World J Emerg Surg*. 2017;12:12. Published 2017 Mar 9. doi:10.1186/s13017-017-0122-9
46. Erçetin C, Dural AC, Özdenkaya Y, et al. Metastatic gastric signet-ring cell carcinoma: A rare cause of acute appendicitis. *Ulus Cerrahi Derg*. 2015;32(2):140-144. Published 2015 Jun 19. doi:10.5152/UCD.2015.2863
47. Stuber T, Garcia A, Rosso R. Appendicitis caused by caecal carcinoma--a case report. *Swiss Surg*. 2001;7(1):36-38. doi:10.1024/1023-9332.7.1.36
48. Прокопчик ЕЛ, Черевань АА, Синявский СП. Жигулич Нейроэндокринная опухоль червеобразного отростка осложненная аппендицитом. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2012;4:86-87. (In Russ.) [Prokopchik EL, Cherevan' AA, Siniavskii SP. Zhigulich Neiprendokrinnaia opuhol' cherveobraznogo otrostka oslozhnennaia appenditsitom. Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta. 2012;4:86-87 (In Russ.)]
49. Gerasimov VN, Karpova AM, Abuzova YS, Skripina MS, Slesareva EV. Primary cancer of vermicular appendix. *Ulyanovsk Medico-biological Journal*. 2019;(2):89-94. doi:10.34014/2227-1848-2019-2-89-94
50. Kelm C, Ponsel O, Benz AC, Stolte M, Henneking K. Die schwierige Diagnose: Akute Appendicitis und das Appendix-/Coecumbodencarcinom [Difficult diagnosis: acute appendicitis and appendiceal/cecal carcinoma]. *Chirurg*. 2001;72(4):444-447. doi:10.1007/s001040051329 (German)
51. BOBROW ML, FRIEDMAN S. Tuberculous appendicitis. *Am J Surg*. 1956;91(3):389-393. doi:10.1016/0002-9610(56)90177-5
52. Dogru T, Sonmez A, Tasci I, Yagci G, Mas MR. Perforated tuberculous appendicitis and peritoneal tuberculosis. *East Mediterr Health J*. 2008;14(3):742-744.
53. Chiş B, Dudric V, Fodor D. Tuberculous appendicitis. A case report. *Med Ultrason*. 2017;19(3):333-335. doi:10.11152/mu-1085
54. Santana-Ortiz R, Ortiz-Mojica HG, Rodríguez-Rodríguez IC, Baltazar-Guerrero JE, Pérez-Rulfo ID, Duque-Zepeda F, Orozco-Pérez J, Yanowsky-Reyes G. Appendicitis tuberculosa. *Revista Médica MD*. 2018;9(3):271-274.
55. Losanoff JE, Jones JW, Richman BW. Acute appendicitis resulting from intraluminal shotgun pellets. *ANZ J Surg*. 2002;72(2):168. doi:10.1046/j.1445-2197.2002.2327b.x
56. Benizri El, Cohen C, Bereder JM, Rahili A, Benchimol D. Swallowing a safety pin: Report of a case. *World J Gastrointest Surg*. 2012;4(1):20-22. doi:10.4240/wjgs.v4.i1.20
57. Sukhotnik I, Klin B, Siplovich L. Foreign-body appendicitis. *J Pediatr Surg*. 1995;30(10):1515-1516. doi:10.1016/0022-3468(95)90427-1
58. Simkovic D, Hladik P, Lochman P. Neobvyklá příčina akutní apendicitidy [Unusual cause of the acute appendicitis]. *Rozhl Chir*. 2004;83(8):365-367. (Czech)
59. Shivakumar P, Shanmugam RP, Mani CS. Idiopathic granulomatous appendicitis: a rare appendicular pseudo tumor. *Trop Gastroenterol*. 2010;31(2):130-131.
60. Richards ML, Aberger FJ, Landercasper J. Granulomatous appendicitis: Crohn's disease, atypical Crohn's or not Crohn's at all?. *J Am Coll Surg*. 1997;185(1):13-17. doi:10.1016/s1072-7515(01)00875-4
61. Gu J, Allan C. Idiopathic granulomatous appendicitis: a report of three consecutive cases. *ANZ J Surg*. 2010;80(3):201. doi:10.1111/j.1445-2197.2010.05237.x
62. Ciftci AO, Tanyel FC, Büyükpamukçu N, Hiçsönmez A. Appendicitis after blunt abdominal trauma: cause or coincidence?. *Eur J Pediatr Surg*. 1996;6(6):350-353. doi:10.1055/s-2008-1071013
63. Sima L, Creţu O, Bliidişel A, Cozma G. Apendicită acută postraumatică în sac herniar [Post-traumatic acute appendicitis in hernia's sac]. *Chirurgia (Bucur)*. 2005;100(2):191-193. (Romanian)

64. Hennington MH, Tinsley EA Jr, Proctor HJ, Baker CC. Acute appendicitis following blunt abdominal trauma. Incidence or coincidence?. Ann Surg. 1991;214(1):61-63. doi:10.1097/0000658-199107000-00010
65. Tekin K, Ozek MC. Künt abdominal travma sonrası gelişen akut apandisit: (olgu sunumu) [Acute appendicitis after blunt abdominal trauma]. Ulus Travma Derg. 2001;7(3):207-209. (Turkish)
66. Toumi Z, Chan A, Hadfield MB, Hulton NR. Systematic review of blunt abdominal trauma as a cause of acute appendicitis. Ann R Coll Surg Engl. 2010;92(6):477-482. doi:10.1308/003588410X12664192075936
-

Recepționat – 17.02.2022, acceptat pentru publicare – 14.04.2022

Autor corespondent: Iurii Bazeliuc, e-mail: iurii.bazeliuc@usmf.md

Declarația de conflict de interese: Autorii declară lipsa conflictului de interese.

Declarația de finanțare: Autorii declară lipsa de finanțare.

Citare: Bazeliuc I, Bour A. Cazuri clinice rare ale apendicitei acute. Revista literaturii [Rare clinical cases of acute appendicitis. A review]. Arta Medica. 2022;82(1):28-35.

CAZURI CLINICE



DOI: 10.5281/zenodo.6510203

UDC: 616.37-006.6-033.2-06:[616.36-008.5+ 616.33/.34-005.1]

METASTAZĂ DE MELANOM MALIGN ÎN PANCREAS COMPLICAT CU ICTER MECANIC ȘI HEMORAGIE DIGESTIVĂ SUPERIOARĂ (HDS). CAZ CLINIC

MALIGNANT MELANOMA METASTASIS IN THE PANCREAS COMPLICATED BY MECHANICAL JAUNDICE AND UPPER GASTROINTESTINAL BLEEDING (UGB). CLINICAL CASE

Sergiu Revencu, Ion Garștea, Eugen Leahu, Dan Revencu, Sergiu Balan

Catedra Chirurgie nr.1 „N. Anestiadi”, Clinica Chirurgie „Sfântul Arhanghel Mihail”, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie, Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

Rezumat

Introducere. Metastazele de melanom malign în pancreas, cu dezvoltarea icterului, implicarea duodenului și hemoragie digestivă superioară sunt cazuistice. Metastazele tumorale în pancreas se întâlnesc într-o proporție de 2-5%, iar metastazele de melanom malign în mai puțin de 1% cazuri. Rezecțiile duodenopancreatice, singulare sau în cadrul terapiei complexe, rezolvă complicațiile, sporind supraviețuirea și îmbunătățind calitatea vieții. Scopul articolului este în a demonstra rezolvarea complicațiilor metastazelor în cefalopancreas prin rezecții duodenopancreatice.

Prezentare de caz. Este prezentat un caz de metastază de melanom malign în cefalopancreas, complicat cu icter obstructiv și hemoragie digestivă superioară. Pacientul de 39 ani a suportat rezecție de intestin subțire pentru ocluzie intestinală, demonstrat că a fost cauzată de metastaze de mielom în nodulii limfatici mezenteriali. Se spitalizează peste un an pentru icter mecanic și hemoragie digestivă superioară, fiind diagnosticate că ar fi cauzate de metastază de melanom în cefalopancreas. Se efectuează rezecția duodenopancreatică Whipple, urmată de o evoluție fără complicații. Este supravegheat 18 luni. Ulterior, urmează terapie adjuvantă. Actualmente activează, într-o stare generală satisfăcătoare.

Concluzie. Rezecția pancreasului purtător de metastaze de melanom malign este posibilă, deși, într-un număr restrâns de cazuri. Poartă un aspect paliativ, mai rar radical, indicația operatorie de bază fiind complicațiile icterice și hemoragice.

Cuvinte cheie: HDS, melanom, metastază, pancreas, rezecție duodenopancreatică

Summary

Introduction. Metastases of malignant melanoma in the pancreas, with the development of jaundice, involvement of the duodenum and upper gastrointestinal bleeding are casuistic. Tumor metastases in the pancreas are found in a proportion of 2-5%, and metastases of malignant melanoma in less than 1% of cases. Duodenopancreatic resections single or in complex therapy, resolve complications, increasing survival and improving quality of life. The purpose of the article is to show the resolution of metastatic complications in the cephalopancreas by duodenopancreatic resections.

Case presentation. It is presented a case of a malignant melanoma metastasis in the cephalopancreas, complicated by obstructive jaundice and upper gastrointestinal bleeding. The 39-year-old patient underwent small bowel resection for bowel obstruction, which was shown to be caused by myeloma metastases in the mesentery lymph nodes. He was hospitalized after one year of mechanical jaundice and upper gastrointestinal bleeding, being diagnosed with melanoma metastasis to the cephalopancreas. There was performed the Whipple procedure (or pancreaticoduodenectomy) followed by an evolution without complications. He has been under surveillance for 18 months. Currently active, in a satisfactory general condition.

Conclusions. Resection of the pancreas with malignant melanoma metastases is possible, though, in a small number of cases. It has a palliative aspect, less radical, the basic operative indication being the jaundice and hemorrhagic complications.

Keywords: UGB, melanoma, metastasis, pancreas, duodenopancreatic resection

Introducere

Metastazele de melanom malign în pancreas, cu dezvoltarea icterului, implicarea duodenului și hemoragie digestivă superioară (HDS) sunt cazuistice. Metastazele tumorale în pancreas se întâlnesc într-o proporție de 2-5% [1, 2], iar metastazele de melanom malign în mai puțin de 1% cazuri [3]. Rezecțiile duodenopancreatice, singulare sau în cadrul terapiei complexe, rezolvă complicațiile, sporind supraviețuirea și îmbunătățind calitatea vieții [4]. Scopul prezentării este în a arăta rezolvarea complicațiilor

metastazelor în cefalopancreas prin rezecții duodenopancreatice.

Prezentare de caz clinic

Acord informativ în scris despre folosirea datelor medicale a fost obținut de la pacient la momentul tratamentului.

Pacient, 39 ani, se spitalizează pentru icter mecanic și melenă la data de 22/08/14. În 2013 a suportat rezecție de intestin subțire pentru ocluzie intestinală, recunoscută a fi consecința afectării cu mielom metastatic a nodulilor

limfatici mezenteriali. Melanom primar cutanat nu a fost depistat. După un an se spitalizează într-o instituție de profil gastroenterologic dintr-o altă țară, pentru icter și melenă periodică la data de 13/08/14.

Modificările în cadrul investigațiilor de laborator efectuate au fost următoarele: Hemoglobina (Hb) – 89 g/l; Eritrocite (Er) – $3,2 \times 10^{12}/l$; Hematocrit (Ht) – 25%; Leucocite – $18,6 \times 10^9/l$; Viteza de sedimentare a hematiilor – 40 mm/ora; Bilirubina totală – 209,3 mmol/l; directă – 121,5 mmol/l; indirectă – 87,8 mmol/l; Fe – 2,9 mmol/l; Alaninaminotransferaza (ALAT) – 186 u/l; Aspartataminotransferaza (AsAT) – 115u/l; Fosfataza alcalină – 482u/l; Amilaza sangvină – 140 u/l; Indexul protrombinic – 36%; Marcherii tumorali CA 19-9 – 1301 ME/ml.

Examenul ultrasonografic (EUS) – hepatomegalie – lob drept 164 cm, lob stâng 76 cm. Căile biliare intrahepatice dilatate, coledocul – 19 mm; Concluzie: icter mecanic.

Fibrogastroduodenoscopia (FGDS) – în zona papilei duodenale se atestă infiltrație aproape circulară, cu ulcere cu diametrul 0,3- 0,5 cm, acoperite cu fibrină și hemosiderină. Au fost prelevate 6 fragmente.

Imagistică prin rezonanță magnetică nucleară (IRM) 3,0T cu angiografie ("Primovict" 10 ml) în regim colangiografic conform unei programe speciale: se atestă dilatarea căilor biliare intrahepatice, duct hepatic drept – 11 mm, stâng – 15 mm, ductul hepatic comun – 19 mm. În zona pancreato-duodenală se determină o tumoră 44x48x50 mm, cu concreștere în coledoc și în ductul Wirsung. În lumenul coledocului se vizualizează granița tumorii de la papilă în direcție cranială pe o lungime de 17 mm. Se atestă mărirea difuză a nodulilor limfatici mezenterici 18x20 mm. Concluzie: tumoră în zona pancreato-duodenală, posibil din papila Vater. Icter mecanic cu semne de colangită (figura 1 și 2).



Figura 1. Coledocul amputat în 1/3 inferioară.

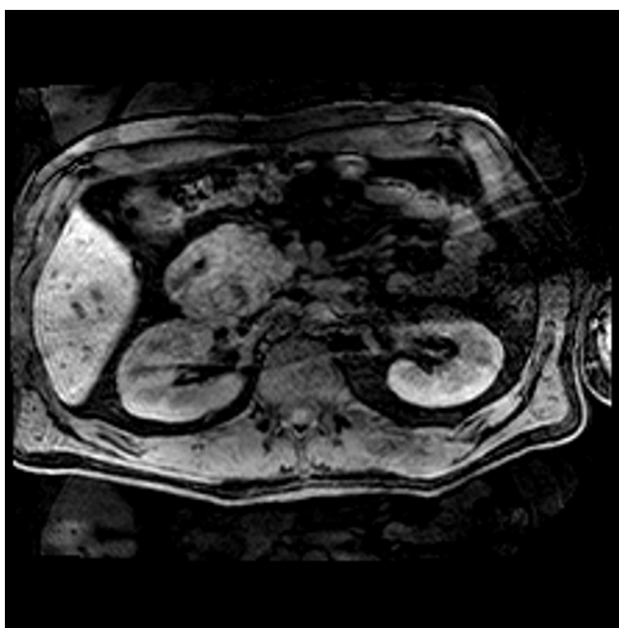


Figura 2. Tumoră de cefalopancreas cu concreștere în duoden.

Ulterior, pacientul se externează cu recomandări de a continua tratament într-o instituție specializată. Revenind în țară se adresează în instituția noastră.

Stare generală la internare este de grad mediu, icter intens a tegumentelor și mucoaselor (un total de 2 luni), adinamic, subponderal, cu o pierdere a masei corporale de 20 kg,

Tensiunea arterială – 100/60 mmHg, Puls – 92 bătăi/min.

Se investighează, ulterior, paraclinic, în dinamică, pe fundalul terapiei de corecție a parametrilor hematici și a coagulogramei (tabelul 1).

Între timp am primit rezultatele examenului histologic și histochimic (figura 3 și 4).

Tabelul 1

Dinamica indicilor biochimici

Indicele	Perioada	La spitalizare	Preoperator	Postoperator precoce	La externare
Hb (g/l)		60	73	89	111
Er ($\times 10^{12}/l$)		2,4	3,03	3,36	4,26
Ht (%)		18	23,7	27,2	34,9
Leucocite ($\times 10^9/l$)		21,7	24	29,4	16,2
Trombocite ($\times 10^3/l$)		732	767	798	526
AlAT (u/l)		229,3	236,4	132,6	191,1
AsAT (u/l)		171	178	47,3	109,2
Bilirubina totală (mmol/l)		176	340,1	163,9	92,3
directă		132	250,8	126,4	62,3
indirectă		44	89,3	37,5	30
Indicele protrombinic (%)		34,1	84	42	77
Amilaza sanguină (u/l)		87	117	127,9	16,3
Masă eritrocitară (ml)		-	977	355	-
Plasmă (ml)		-	1035	300	-

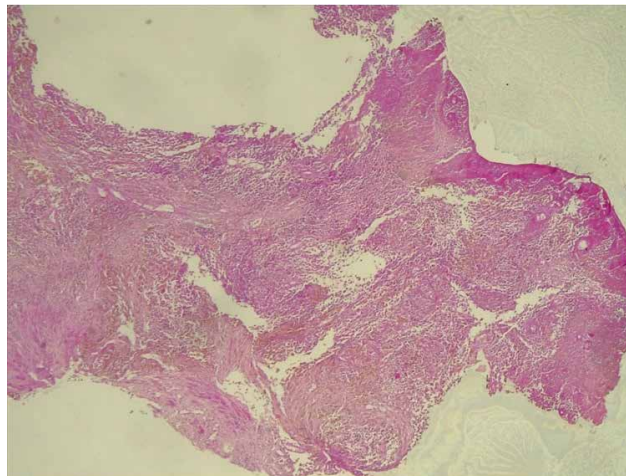


Figura 3. Tumoră ulcerativă solidă, conține celule mari, unele fără citoplasmă, cu nuclee mari. În citoplasma unora se observă incluziuni de pigment maroniu, dar nu reacționează la colorația cu fier. Se concluzionează melanom malign. Pentru diferențiere cu carcinomul neuroendocrin se deduce necesitatea cercetării imunohistochimice.

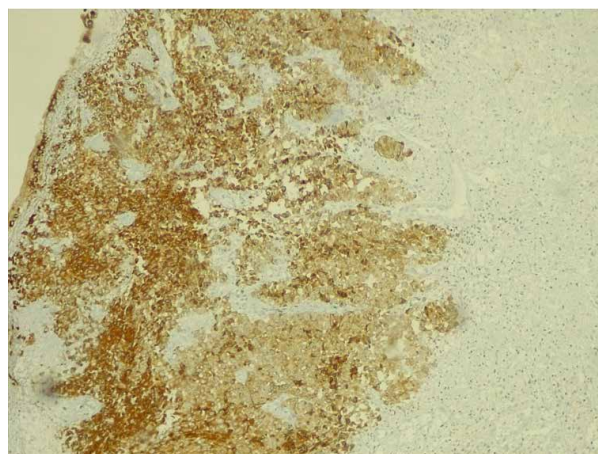


Figura 4. Reacția cu anticorpi anti HNB45 (s-a efectuat și cu anticorpi S-100, Melanin A, MITF- pozitive). Concluzie: melanom malign.

Se decide a efectua intervenția chirurgicală conform indicației: tumoră metastatică în cefalopaneas complicată cu hemoragie digestivă superioară (HDS), icter mecanic, colangită, purtând un caracter de indicație după criterii absolute și urgență amânată.

La data de 02/09/14 se efectuează intervenția chirurgicală de duodenopancreatectomie (DPC) procedeul Whipple. S-a efectuat incizie subcostală dreaptă. Intraoperator se depistează un proces infiltrativ în cefalopaneas și duoden; Multipli noduli limfatici în mezou, ligamentul hepatoduodenal, peripancreatici – negri-maronii la culoare. Mobilizarea după Kocher a duodenului și mobilizarea cefalopaneasului se efectuează cu ușurință. Se efectuează rezecție de cefalopaneas, duoden, rezecție gastrică ½ cu anastomoză pancreatico-jejunală T-L pe tub pierdut, coledoco-jejunală pe tub exteriorizat a la Vitzel și gastro-jejunostomie, ambele T-L. Evoluție postoperatorie fără particularități. A fost externat în ziua a 10-a. Tubul de drenaj din căile biliare a fost înlăturat în ziua a 28-a.

Piesa operatorie: tumoră brună-negricioasă în cefalopaneas, cu diametrul de 8 cm, cu concreștere în coledoc, porțiunea distală, și obstrucție completă; cu concreștere în peretele duodenal însoțit de necroză și ulceratii.

Histologic: melanom malign cu infiltrarea pancreasului și duodenului, cu focare de inflamație și necroză tumorală. Noduli limfatici cu metastaze de melanom.

A fost reexaminat peste 6 luni și 1 an, fiind într-o stare satisfăcătoare. A urmat terapie adjuvantă. Ulterior a plecat într-o altă țară. Recent a fost contactat telefonic, locuiește și activează până astăzi!

Discuții

Răspândirile metastatice viscerale ale melanomului se încadrează în stadiul IV al bolii și au o evoluție nefavorabilă [5]. Melanomul malign metastazează în viscere în 50-60%, clinic, însă se depistează în 1,5-4,4% [6]. În mare parte diagnosticul întârzie deoarece metastazele sunt asimptomatice (56%), fiind depistate în contextul unui examen Tomografie Computerizată / Imagistică prin rezonanță magnetică (CT/IRM) de etapă, în contextul tumorii primare [7, 8, 9]. Tendința de a pune diagnosticul etiologic al tumorii metastatice pancreatice, dacă anterior prezintă anamnezic de cancer sau nu, impune investigații ample: CT/IRM, EUS cu contrast (CE-EUS), FGDS cuplat cu EUS (EUS-FNA) [10] sau chiar puncție – aspirație cu ac fin a tumorii sub controlul EUS [1, 11].

Metastazele de melanom malign în cefalopaneas, în jumătate din cazuri se manifestă prin icter mecanic și doar cazuistic prin HDS.

Afecțiunile metastatice ale pancreasului constituie în jur de 2% din totalul tumorilor pancreatice [12], iar metastazele de melanom malign se situează pe locul 3 după metastazele

de tumori renale și colon, urmate de cele din cancer de sân și plămân [13].

Odată cu apariția complicațiilor, tratamentul chirurgical se impune, deși, în marea majoritate a cazurilor, metastazele viscerale sunt multiple și se deduce inoperabilitatea pacienților [2, 3, 6, 9, 10, 13, 20]. Rezecția metastazelor singulare poate fi metoda de tratament radical cu supraviețuire îndelungată, peste 20 ani [2]. Însă, în marea majoritate a cazurilor, rezecțiile pancreatice sunt paliative cu un prognostic nefast, însoțite de mortalitate, complicații postoperatorii și supraviețuire de 8-10 luni [14, 15].

Odată cu evoluția tehnicilor chirurgicale, a terapiei intensive, supraviețuirea la 5 ani a ajuns la 18%, cu o medie de supraviețuire de 25 luni după rezecții paliative a metastazelor unice în pancreas [16]. Actualmente se menționează cifre despre o supraviețuire de peste 5 ani în 37,5%, pe o serie din literatură de 38 pacienți [17]. Astăzi sunt folosite, și pe cale de a fi introduse în terapia melanomului malign, multiple metode terapeutice. În aspect istoric s-a început cu Dacarbasin în anii '70, ulterior se folosesc doze mari de interferon alfa-2b în anii '90. Inhibitorii BRAF, IL-2, terapia cu interferon, vaccine anticancer, vaccine oncolitice, întrebunțate sistemic sau în focar, activarea imicivoda/toll-receptori, Bacillus Calmette-Guerin, și, în ultimul rând, substanțe biologice active anti CTLA4 și anti -PD-1 au influențat spectaculos evoluția melanomului, dar pe perioade de timp limitate [18]. Duetsch, et al publică în 2017 rezultatele tratamentului a 1623 pacienți cu metastaze de melanom malign în cavitatea abdominală în care pacienții care au suportat tratament chirurgical au avut o supraviețuire mult mai bună [19]. Luis Ferreira, et al, într-un reviu literar, susține acest punct de vedere evocând părerea a mai mulți autori, totuși expune, de rând cu experiența în chirurgia pancreasului, următoarele aspecte: 1. Vârsta și bolile concomitente ale pacientului; 2. Biologia tumorii primare / intervalul de timp dintre manifestarea tumorii primare și metastazele în pancreas; 3. Examenul preoperator (vizualizarea operabilității); 4. Posibilitatea rezecției tuturor afecțiunilor identificate [20]. Însăși problemelor rezecției pancreatice, atât laparoscopice cât și clasice, se acordă o mai puțină atenție. Metastazele în sine au o creștere mai circumscrișă, sunt mai puțin invazive în țesuturile din jur și tind să devină mai bine delimitate, uneori chiar incapsulate, comparativ cu tumora primitivă [21]. De asemenea, nu se accentuează drenajul biliar preoperator în cazul metastazelor pancreatice complicate cu icter mecanic.

Concluzii

Rezecția pancreasului purtător de metastaze de melanom malign este posibilă, deși, într-un număr restrâns de cazuri. Poartă un aspect paliativ, mai rar radical, indicația operatorie de bază fiind complicațiile icterice și hemoragice.

Bibliografie

1. Jana T, Caraway NP, Irisawa A, Bhutani MS. Multiple pancreatic metastases from malignant melanoma: Conclusive diagnosis with endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration. *Endosc Ultrasound*. 2015;4(2):145-148. doi:10.4103/2303-9027.156746

2. Larsen AK, Krag C, Geertsen P, Jakobsen LP. Isolated malignant melanoma metastasis to the pancreas. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2013;1(8):e74. Published 2013 Dec 6. doi:10.1097/GOX.0000000000000018
3. Nikfarjam M, Evans P, Christophi C. Pancreatic resection for metastatic melanoma. *HPB (Oxford)*. 2003;5(3):174-179. doi:10.1080/13651820310015284
4. Quiros RM, Scott WJ. Surgical treatment of metastatic disease to the lung. *Semin Oncol*. 2008;35(2):134-146. doi:10.1053/j.seminoncol.2007.12.010
5. Masetti M, Zanini N, Martuzzi F, et al. Analysis of prognostic factors in metastatic tumors of the pancreas: a single-center experience and review of the literature. *Pancreas*. 2010;39(2):135-143. doi:10.1097/MPA.0b013e3181bae9b3
6. McLoughlin JM, Zager JS, Sondak VK, Berk LB. Treatment options for limited or symptomatic metastatic melanoma. *Cancer Control*. 2008;15(3):239-247. doi:10.1177/107327480801500307
7. Reddy S, Edil BH, Cameron JL, et al. Pancreatic resection of isolated metastases from nonpancreatic primary cancers. *Ann Surg Oncol*. 2008;15(11):3199-3206. doi:10.1245/s10434-008-0140-7
8. Zerbi A, Ortolano E, Balzano G, Borri A, Beneduce AA, Di Carlo V. Pancreatic metastasis from renal cell carcinoma: which patients benefit from surgical resection?. *Ann Surg Oncol*. 2008;15(4):1161-1168. doi:10.1245/s10434-007-9782-0
9. Yagi T, Hashimoto D, Taki K, et al. Surgery for metastatic tumors of the pancreas. *Surg Case Rep*. 2017;3(1):31. doi:10.1186/s40792-017-0308-0
10. Nakamura Y, Yamada R, Kaneko M, et al. Isolated pancreatic metastasis from malignant melanoma: a case report and literature review. *Clin J Gastroenterol*. 2019;12(6):626-636. doi:10.1007/s12328-019-00996-6
11. Nadal E, Burra P, Mescoli C, et al. Pancreatic melanoma metastasis diagnosed by endoscopic ultrasound-guided SharkCore biopsy. *Endoscopy*. 2016;48 Suppl 1:E208-E209. doi:10.1055/s-0042-109050
12. Roland CF, van Heerden JA. Nonpancreatic primary tumors with metastasis to the pancreas. *Surg Gynecol Obstet*. 1989;168(4):345-347.
13. Sperti C, Polizzi ML, Beltrame V, Moro M, Pedrazzoli S. Pancreatic resection for metastatic melanoma. Case report and review of the literature. *J Gastrointest Cancer*. 2011;42(4):302-306. doi:10.1007/s12029-010-9169-5
14. Hiotis SP, Klimstra DS, Conlon KC, Brennan MF. Results after pancreatic resection for metastatic lesions. *Ann Surg Oncol*. 2002;9(7):675-679. doi:10.1007/BF02574484
15. Bahra M, Jacob D, Langrehr JM, et al. Metastasen im Pankreas. Wann ist eine Resektion sinnvoll? [Metastatic lesions to the pancreas. When is resection reasonable?]. *Chirurg*. 2008;79(3):241-248. doi:10.1007/s00104-007-1390-9
16. Fletcher WS, Pommier RF, Lum S, Wilmarth TJ. Surgical treatment of metastatic melanoma. *Am J Surg*. 1998;175(5):413-417. doi:10.1016/S0002-9610(98)00041-5
17. Konstantinidis IT, Dursun A, Zheng H, et al. Metastatic tumors in the pancreas in the modern era. *J Am Coll Surg*. 2010;211(6):749-753. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2010.08.017
18. Maverakis E, Cornelius LA, Bowen GM, et al. Metastatic melanoma - a review of current and future treatment options. *Acta Derm Venereol*. 2015;95(5):516-524. doi:10.2340/00015555-2035
19. Deutsch GB, Flaherty DC, Kirchoff DD, et al. Association of Surgical Treatment, Systemic Therapy, and Survival in Patients With Abdominal Visceral Melanoma Metastases, 1965-2014: Relevance of Surgical Cure in the Era of Modern Systemic Therapy [published correction appears in *JAMA Surg*. 2018 Nov 1;153(11):1064]. *JAMA Surg*. 2017;152(7):672-678. doi:10.1001/jamasurg.2017.0459
20. Ferreira L, Achalandabaco M, Alexandrino H, Geoghegan J, Conlon K. Surgical Treatment of Solitary Malignant Melanoma Metastasis to the Pancreas – Single Department Experience and Literature Review. *JOP. J Pancreas (Online)*. 2019;20(2):72-79.
21. Georgescu L, Tudose N, Potenez E. *Morfologie*. Ed. Didactică și Pedagogică. Buc. 1980. (Romanian)

Recepționat – 13.01.2022, acceptat pentru publicare – 08.04.2022

Autor corespondent: Sergiu Balan, e-mail: sergiu.balan@usmf.md

Declarația de conflict de interes: Autorii declară lipsa conflictului de interes.

Declarația de finanțare: Autorii declară lipsa de finanțare.

Citare: Revencu S, Garștea I, Leahu E, Revencu D, Balan S. Metastază de melanom malign în pancreas complicat cu icter mecanic și hemoragie digestivă superioară (HDS). Caz clinic [Malignant melanoma metastasis in the pancreas complicated by mechanical jaundice and upper gastrointestinal bleeding (UGB). Clinical case]. *Arta Medica*. 2022;82(1):36-40.

RECOMANDĂRI PENTRU AUTORI

1. În prezent, **Arta Medica** publică articole originale, articole de meta-analiză, articole de reviu, tehnică chirurgicală, caz clinic, scrisoare către editori, precum și, numai prin invitație – protocoale, rapoarte, dezbateri, editoriale și comentarii editoriale, în domeniile medicinei și sănătății, în limbile Engleză, Română și Rusă.

2. **Manuscrisul** trebuie trimis electronic, prin înregistrare pe pagina web oficială a revistei Arta Medica (<https://artamedica.md/>) de către autorul corespondent, completând Formularul pentru Declarația de autor (Authorship Statement Form) și Acordul de licență (License Agreement). Autorii sunt rugați să viziteze site-ul nostru web <https://artamedica.md/> și să respecte cu strictețe instrucțiunile Etica de publicație și declarația de malpraxis (Publication Ethics and Malpractice Statement).

Toate lucrările trebuie executate după cum urmează:

3. **Manuscrisele** ar trebui să fie tipate în format A4, cu 1,5 distanță între rânduri, cu marginile paginii de 2,0 cm, formatul caracterelor 12 Times New Roman, în format OpenOffice, Microsoft Word sau fișier în format RTF.

4. **Manuscrisele** ar trebui să fie organizate după cum urmează:

- a) Pagina de titlu;
- b) Rezumat și cuvinte cheie (fiecare tip de articol trebuie să includă 3-6 cuvinte cheie);
- c) Text cu următoarele secțiuni: Introducere; Materiale și Metode (sau Pacienți și Metode); Rezultate; Discuții; Figuri (dacă sunt prezente figuri, acestea trebuie completate cu legende); Tabele (dacă sunt prezente tabele, acestea trebuie completate cu legende); Concluzii;
- d) Referințe;
- e) Recunoștințe (opțional);
- f) Declarația de contribuție a autorului;
- g) Declarația de finanțare;
- h) Declarația de conflict de interese.

5. **Articolul original** (prezintă descoperiri științifice noi și originale, explică metodologia de cercetare și furnizează date) trebuie să aibă până la 20 pagini (7500 cuvinte), urmat, ulterior, de cel mult 40 de referințe.

6. **Articolul de meta-analiză** (studiu cantitativ, formal, epidemiologic, utilizat pentru a evalua sistematic studiile anterioare de cercetare, pentru a trage concluzii despre acel grup de cercetare) trebuie să aibă până la 16 pagini (6500 cuvinte), urmat, ulterior, de cel mult 80 de referințe.

7. **Articolul privind tehnica chirurgicală** (articole care raportează noi abordări chirurgicale sau modificări substanțiale ale tehnicilor raportate anterior) trebuie să aibă până la 10 pagini (3750 cuvinte), urmat, ulterior, de cel mult 20 de referințe.

8. **Articolul de reviu literar** (oferă o imagine de ansamblu a unui domeniu sau subiect, sintetizează cercetările anterioare) trebuie să aibă până la 20 pagini (7500 cuvinte), urmat, ulterior, de cel mult 100 de referințe.

9. **Cazurile clinice sau Raportul de caz** (descrie, în scopuri medicale, științifice sau educaționale, o problemă medicală cu unul sau mai mulți pacienți) trebuie să aibă până la 5 pagini (1500 cuvinte), urmat, ulterior, de cel mult 20 de referințe. **Notă:** Tipul de articol Raport de caz și reviu literar se include în această secțiune.

10. **Pagina de titlu** ar trebui să includă:

Titlul (scurt și descriptiv, maximum 100 de caractere, fără abrevieri, chiar dacă sunt cunoscute). Titlul trebuie să fie scris în aceeași limbă ca și articolul (română, rusă sau engleză, respectiv) și tradus în engleză (nu se aplică pentru articole scrise în limba engleză);

Autori (se enumeră toți autorii conform prenumelui complet, inițiala sau numele intermediar complet și numele de familie. Calificările și titlurile academice sunt opționale).

Instituția(-țiile) (se includeți numele tuturor instituțiilor cu locația (departamentul, instituția, orașul, țara) căreia ar trebui să fie atribuită lucrarea. Se utilizează numerele superscript pentru a conecta autorii și departamentul sau instituția lor)

Autorul corespondent (se include numele complet, numărul de telefon și adresa de e-mail).

11. **Rezumatul** – trebuie să fie un rezumat concis al manuscrisului, cu evitarea referințelor (în afara cazului când sunt strict necesare) și fără prescurtări, cu excepția unităților de măsură SI. Rezumatul trebuie să fie scris în aceeași limbă ca și articolul (română, rusă sau engleză, respectiv) și tradus în engleză (nu se aplică pentru articole scrise în limba engleză). Rezumatul structurat include următoarele secțiuni: Obiective (descrie problema abordată

și scopul acesteia), Material și metode (explică modul în care a fost realizat studiul), Rezultate (descrie principalele rezultate cu date specifice și semnificația lor statistică, dacă este posibil), Concluzii (conține principalele concluzii ale studiului), Cuvinte cheie (3-6 cuvinte cheie pentru indexarea subiectelor studiului).

12. Textul principal:

Introducere (face o scurtă trecere în revistă a literaturii pertinente și menționează scopul investigației);

Materiale și metode (sau pacienți și metode) (descrie în detaliu, cu informații adecvate despre pacienți sau animale experimentale; Pentru toate articolele care raportează subiecte umane și animale, primul paragraf trebuie să conțină o declarație scurtă care să confirme aprobarea studiului de către Comitetul de revizuire instituțională (IRB) sau Comitetul de etică (CE) al instituției(-ților) unde s-au desfășurat lucrările; Numele generice de medicamente și echipamente ar trebui utilizate în întregul manuscris, cu numele de marcă (numele proprietar) și numele și locația (orașul, statul, țara) al producătorului între paranteze, atunci când sunt menționate pentru prima dată în text);

Rezultate (raportate în mod concis, pot fi prezentate în tabele și figuri, și comentate, pe scurt, în text);

Discuții (o interpretare a rezultatelor și a semnificației lor, cu referire la lucrările pertinente ale altor autori. Ar trebui să fie clare și concise. Importanța studiului și limitările acestuia ar trebui discutate);

Concluzii (conține principalele concluzii ale studiului).

13. Tabelele și figurile trebuie să fie tapate, numerotate consecutiv și urmate de un text explicativ (legendă). De asemenea, acestea necesită a fi menționate în text. Figurile care trebuie să evidențieze o comparație sau detalii sunt publicate în culori. Rezoluțiile figurilor trebuie să fie minim 300dpi pentru imagini color, și minim 1000 dpi pentru desene liniare sau cu predominarea unei singure nuanțe.

14. Referințele trebuie să fie listate în ordinea apariției lor în text (cu numere arabe între paranteze) și trebuie să fie listate numeric în bibliografie. Vă rugăm să utilizați stilul de citări AMA pentru articolele dumneavoastră. Lista de referințe trebuie să conțină mai mult de 50% articole în Scopus sau WoS, mai mult de 80% - cu DOI și nu mai mult de 10% din monografii sau rezumate ale conferințelor. Referințele trebuie să respecte formatul general prezentat în Cerințele uniforme pentru manuscrisele depuse la *Jurnalele Biomedicale*, elaborate de Comitetul Internațional al Editorilor de Reviste Medicale (www.icmje.org), capitolul IV.A.3.g. Referințele în grafie chirilică trebuie traduse în limba latină folosind *American Library Association* și *Tabelele de Romanizare ale Bibliotecii Congresului*, după cum urmează: A = A, Б = B, В = V, Г = G, Д = D, Е = E, Ё = E, Ж = ZH, З = Z, И = I, Й = I, К = K, Л = L, М = M, Н = N, О = O, П = P, Р = R, С = S, Т = T, У = U, Ф = F, Х = KH, Ц = TS, Ч = CH, Ш = SH, Щ = SHCH, Ъ = „, Ы = Y, Ь = ' , Э = E, Ю = IU, Я = IA. Imediat după transliterare, ar trebui să urmeze traducerea titlului în engleză în paranteze pătrate. De exemplu: Давыдов М.И., Акчурин Р.С., Герасимов С.С. și dr. Хирургическое лечение больных раком легкого с тяжелыми сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Хирургия. 2012; 7: 18-26. [Davydov MI, Akchurin RS, Gerasimov SS și Dr. Khirurgicheskoe Lechenie bol'nykh rakom legkogo s tyazhelymi soputstvuyushchimi serdechno-sosudistymi zabolevaniyami. Khirurgiya. 2012; 7: 18-26. (În Russ.)]

15. Recunoștințe (această secțiune poate fi folosită pentru a recunoaște contribuțiile altor persoane care nu îndeplinesc criteriile ICMJE pentru dreptul de autor (de exemplu, cei care au oferit sprijin administrativ, asistență de scriere, editare a limbii)).

16. Declarația contribuțiilor autorului, Declarația de finanțare, Declarația de conflict de interese trebuie incluse la sfârșitul articolului, formulate corespunzător, conform cerințelor Ghidului pentru autori.

17. Pentru mai multe detalii cu privire la oformarea articolului, încurajăm autorul să acceseze varianta desfășurată a Ghidului pentru autori, pe pagina web a revistei: https://artamedica.md/index.php/artamedica/Ghid_pentru_autori

18. Articolele ce nu corespund cerințelor menționate mai sus vor fi returnate autorilor pentru modificările necesare.

19. Pentru informații suplimentare accesați site-ul revistei <https://artamedica.md/> sau contactați redacția revistei la telefoanele (+373 22) 72-91-18, (+373) 79434240 și prin e-mail: info@artamedica.md