

ISSN: 1810-1852

Nr. 2 (83) 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

Diagnosticul și tratamentul pancreatitei acute biliare în era chirurgiei minim invazive <i>Diagnosis and treatment of acute biliary pancreatitis in the era of minimally invasive surgery</i> Liuba Strelțov, Sergiu Revencu, Eugen Beschieru, Romeo Gaidău, Gheorghe Rojnoveanu.....	4
Valoarea markerilor imunogenetici în diagnosticul precoce al artritei psoriazice <i>The value of immunogenetic markers in the early diagnosis of psoriatic arthritis</i> Eugeniu Russu, Liliana Groppa, Lia Chișlari, Victor Cazac, Larisa Rotaru.....	15
The advantages and challenges in the implementation of the video-observed anti-tuberculosis treatment Evelina Lesnic, Tatiana Osipov, Alina Malic.....	22
Evaluation of the Ponseti technique to assess the efficacy of Ponseti method of treatment in congenital club foot by Pirani score: An Interventional Study Debashish Parija, Goutam K. Satpathy, Lingdeheli V. Gouri, Debi P. Nanda, Salam N. Singh.....	28

REFERATE GENERALE

Tipuri și sisteme de clasificare ale refluxului venos în boala venoasă cronică: sinteză narativă de literatură <i>Types and classification systems of venous reflux in chronic venous disease: narrative synthesis of literature</i> Luminița Vescu, Dumitru Casian.....	32
Evoluția corecției chirurgicale a bolii de reflux gastroesofagian <i>Evolution of surgery for gastroesophageal reflux disease</i> Evghenii Guțu, Vladimir Iacub, Vasile Guzun, Serghei Cumpătă.....	40
Tratament medicamentos pervertit și/sau ineficient <i>Perverted and/or inefficient drug treatment</i> Victor Ghicavii, Tatiana Chiriac, Ecaterina Stratu, Ina Pogonea.....	47
Osteoporoza în boala cronică de rinichi <i>Osteoporosis in chronic kidney disease</i> Costina Groza.....	58

ARTICOLE ORIGINALE



DOI: 10.5281/zenodo.6850565

UDC: 616.37-002.1-089.83

DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL PANCREATITEI ACUTE BILIARE ÎN ERA CHIRURGIEI MINIM INVAZIVE

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF ACUTE BILIARY PANCREATITIS IN THE ERA OF MINIMALLY INVASIVE SURGERY

Liuba Strelțov¹, Sergiu Revencu¹, Eugen Beschieru¹, Romeo Gaidău², Gheorghe Rojnoveanu¹

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

² IMSP Spitalul Clinic Municipal „Sfântul Arhangel Mihail”, Chișinău, Republica Moldova

Rezumat

Obiective. Studiile existente relevă că pancreatita acută biliară reprezintă 35-60% din totalitatea cazurilor de pancreatită acută. Concepțiile actuale de diagnostic și tratament expuse în literatură sunt diverse și, în unele cazuri, chiar contradictorii. Scopul studiului a fost de a analiza experiența în diagnosticul și tratamentul pancreatitei acute biliare asociată cu icter colestatic.

Material și metode. Materialul reprezintă un studiu clinic prospectiv, ce a cuprins pacienți tratați în IMSP Spitalul Clinic Municipal „Sfântul Arhangel Mihail”, în perioada anilor 2006-2017. Rezultatele expuse includ evaluarea diagnostică și curativă a unui lot de 63 cazuri de pancreatită acută biliară asociată cu coleemie colestatică, selectate din numărul total de 191 pacienți cu sindrom de icter mecanic, prezent în complicațiile benigne ale litiazei biliare.

Rezultate și discuții. Analiza a prezentat prevalența sexului feminin – 76.1%. Comparativ cu alte complicații, pancreatita acută biliară apare mai precoce în litiaza biliară, iar în 6.4% – fără un anamnezic litiatic cunoscut. Diagnosticul clinic a prezentat un tablou de pancreatită acută combinată cu coleemie colestatică și colangită variabilă. Investigațiile instrumentale au relatat: coledocul cu diametrul >0.8cm la toți pacienții, dimensiunile cefalopancreasului >3.5cm, coledocolitiază (33 cazuri), absența calculilor în coledoc (30), papilită stenozantă (16), papilită fără stenoză (15) și diverticul parapapilar (2). Diagnosticul de laborator a evidențiat elevarea enzimelor pancreatice în asociere cu coleastă și citoliză hepatică variabilă. S-a practicat tratamentul secvențial cu soluționarea primară a simptomatologiei pancreatice și sindromului icteric, cu colecistectomie ulterioară, care a fost efectuată în termeni adaptați fiecărui caz. Papilosfincterotomia endoscopică imediată a fost practică în 4 cazuri de absență totală a fluxului biliar în duoden. În cazul prezenței fluxului biliar a fost instituit un tratament medicamentos complex pentru 4-5 zile, care în 32.1% s-a estimat cu o diminuare evidentă a simptomatologiei pancreatice și restabilirea fluxului biliar. La acești pacienți, colecistectomia laparoscopică a fost efectuată în termeni de 6-7 zile de la spitalizare. Alți 44 bolnavi au necesitat decompresie biliară cu sau fără litextracție (n=42), dintre care 16 papilosfincterotomie endoscopice „oarbe” și 2 duodenotomie suprapapilare în diverticulul parapapilar. În coledocolitiază reziduală (4), papilosfincterotomia endoscopică a reprezentat rezolvarea definitivă. Din 39 pacienți ce au necesitat colecistectomie, în 5 cazuri de lipsă a calculilor în coledoc s-a intervenit peste 24-48 ore după Papilosfincterotomia endoscopică, 19 bolnavi suportând colecistectomie peste 3-4 zile după decompresie. În 16 cazuri de menținere a valorilor alaninaminotransferazei majorate, colecistectomia s-a practicat la diminuarea acestora, peste 18-26 zile de la decompresie, în perioada spitalizării repetate.

Concluzii. Spitalizarea precoce, diagnosticul etiologic și un tratament argumentat în pancreatita acută biliară are o influență majoră în evitarea formelor severe de pancreatită și a complicațiilor acesteia. Diagnosticul în faza de debut a pancreatitei acute biliare este de preferință în următoarea consecutivitate: ultrasonografie complexă, fibroesofagogastroduodenoscopie, Rezonanță Magnetică Nucleară în regim Colangiografic. Tomografia Computerizată la această etapă prezintă informații net inferioare Rezonanței Magnetice Nucleare în regim Colangiografic. Colangiopancreatografia endoscopică are indicații limitate în etapa diagnostică a pancreatitei acute biliare, fiind de mare utilitate în etapa curativ-intervențională. Tratamentul conservativ constituie pilonul de bază în managementul inițial în cazul pancreatitei acute biliare cu flux biliar păstrat. Fluxul biliar absent este o indicație absolută pentru decompresie biliară, premergătoare tratamentului conservativ. O oportunitate de restabilire a fluxului biliar, în cazul calculilor mici și stenozelor oddiene, este papilosfincterotomia endoscopică „oarbă”, în cadrul căreia sunt mai puține șanse pentru o pancreatită acută biliară recurentă. Colecistectomia are indicații certe, neîntârziate în evitarea recurenței pancreatitei acute biliare, însă pentru selectarea momentului sunt necesare condiții speciale: restabilirea totală a fluxului biliar intern și regresarea completă a semnelor de inflamație pancreatică și hepatică.

Cuvinte cheie: pancreatită acută biliară, litiază biliară, CPGR endoscopică, colangiografie RMN, PST endoscopică, colecistectomie

Summary

Objectives. Existing studies show that acute biliary pancreatitis accounts for 35-60% of all cases of acute pancreatitis. Current concepts of diagnosis and treatment set out in the literature, are diverse and, in some cases, even contradictory. The aim of the study was to analyze the experience of diagnosis and treatment of patients with acute biliary pancreatitis and associated cholestatic jaundice.

Material and methods. This material represents a prospective clinical study, which included patients treated in the Municipal Clinical Hospital „Saint Archangel Michael”, in the period of 2006-2017 years. The results presented include the diagnostic and curative evaluation of 63 cases of acute biliary pancreatitis associated with cholestatic colemia, selected from a total of 191 patients with mechanical jaundice syndrome, present in benign complications of gallstones.

Results and discussions. The analysis showed the prevalence of females – 76.1%. Compared to other complications, acute biliary pancreatitis occurs earlier in gallstones, in 6.4% without a known lithiasis history. The clinical diagnosis presented the features of acute pancreatitis combined with data

on cholestatic colema and variable cholangitis. Instrumental investigations reported: dilated choledochus with diameter >0.8cm in all patients, size of the cephalopancreas >3.5cm, choledocholithiasis (33 cases), absence of choledocholithiasis (30), papillitis with stenosis (16), papillitis without stenosis (15) and parapapillary diverticulum (2). Laboratory data revealed elevated pancreatic enzymes in association with cholestasis and variable hepatic cytolysis. The sequential treatment was used, with the primary solution of pancreatic symptoms and jaundice syndrome, with subsequent cholecystectomy, which was performed in terms adapted to each case. Endoscopic papillotomy was in 4 cases of total absence of biliary flow. In the presence of biliary flow, a complex drug treatment was instituted for 4-5 days, which in 32.1% was estimated with an obvious decrease in pancreatic symptoms and restoration of biliary flow. In these patients, laparoscopic cholecystectomy was performed within 6-7 days of hospitalization. Another 44 patients required biliary decompression with or without litextractions – 42 endoscopic papillotomy, of which 16 „blind” endoscopic papillotomy and 2 suprapapillary duodenotomies in parapapillary diverticulum. In residual choledocholithiasis (n=4) the endoscopic papillotomy was a definitive solution. Out of 39 patients who needed cholecystectomy, in 5 cases of lack of stones in the choledochus, surgery was performed over 24-48 hours after endoscopic papillotomy, and 19 patients underwent cholecystectomy more than 3-4 days after decompression. In 16 cases of maintaining the increased alanine aminotransferase values, cholecystectomy was performed after reduction them in values, over 18-26 days after decompression in repeated hospitalization.

Conclusions. Early hospitalization, etiological diagnosis and reasoned treatment in acute biliary pancreatitis have a major influence in avoiding severe forms of pancreatitis and complications. Diagnosis in the early stages of acute biliary pancreatitis is preferably in the next sequence: ultrasonography, Fibroesophagogastroduodenoscopy, Magnetic resonance imaging cholangiography. Computer Tomography at this stage presents information clearly inferior to Magnetic resonance imaging cholangiography. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography has limited indications in this diagnostic stage, being very useful in the curative-interventional stage. Conservative treatment is the basic pillar in the initial management of acute biliary pancreatitis with preserved biliary flow. Absent biliary flow is an absolute indication for biliary decompression, prior to conservative treatment. An opportunity to restore bile flow in small stones and oddian stenoses is „blind” endoscopic papillotomy, in which there is less chance of recurrent pancreatitis. Cholecystectomy has certain indications, not delayed in avoiding the recurrence of acute biliary pancreatitis, but for the selection of time special conditions are necessary: total restoration of internal bile flow and complete regression of both pancreatic and hepatic signs of inflammation.

Keywords: acute biliary pancreatitis, gallstones, ERSP, MRI cholangiography, endoscopic PST, cholecystectomy

Introducere

Incidența globală a pancreatitei acute (PA) este evaluată în mediu între 5-80/100.000 locuitori și variază în funcție de etiologie, vârstă, sex, areal, obiceiuri alimentare. Studiile recente au demonstrat că riscul pancreatitei acute la pacienții cu litiază biliară preexistentă este de 35 de ori mai mare decât în populația generală [1, 2]. Conform statisticilor, pancreatita acută biliară (PAB) reprezintă 35-60% din totalitatea cazurilor de pancreatită acută [3, 4]. A fost raportată o incidență mai mare a puseelor de pancreatită acută la pacienții cu litiază biliară multiplă și calculi cu dimensiuni mici. Există studii care afirmă că microlitiază nedagnosticată, în 80% cazuri poate fi considerată o cauză a pancreatitei acute idiopatice [5]. Relatăta ipotetic de Fitz (1889) și Opie (1901), conexiunea anatomo-clinică dintre litiază biliară și pancreatita acută în timp a acumulat dovezi noi, argumentate și confirmate prin metode moderne de diagnosticare [1]. Achizițiile actuale de diagnostic, tratament și terapie intensivă, corelate cu experiența acumulată de-a lungul mai multor decenii de observație a bolii au stat la baza modificărilor permanente ale concepțiilor majore de diagnostic și tratament în patologie, fiind adoptate de numeroase conferințe de consens (Marsilia, 1963 și 1984; Cambridge, 1983; Atlanta, 1992; Atlanta, 2000; Cambridge, 2019). Însă, indiferent de existența ghidurilor internaționale (UK Guidelines 1998; IAP – Guidelines 2002; Ghidul Conferinței de Consens a Societății Naționale Franceze de Gastroenterologie, 2011 și 2019 WSES Guidelines for the management of severe acute pancreatitis), care au stabilit un algoritm de diagnostic și tratament, numărul de pacienți diagnosticați cu pancreatită acută de diferită etiologie, inclusiv biliară, rămâne mare și, conform unor autori, prezintă o creștere semnificativă [6, 7, 8]. Acest moment, cât și existența unor concepții diferite, iar, în unele cazuri, chiar și contradictorii, în diagnosticul și tactica de abordare a pacienților cu pancreatită acută biliară, crează premise, ca problema să rămână permanent în discuție, în

cautarea de noi soluții și tehnici de rezolvare.

Studiul a avut ca **scop** analiza experienței diagnosticului și tratamentului pacienților cu pancreatită acută biliară și icter colestatic asociat.

Material și metode

Studiul clinic prospectiv a cuprins pacienții tratați în secția de chirurgie a IMSP Spitalul Clinic Municipal „Sfântul Arhanghel Mihail” (Chișinău), în perioada anilor 2006-2017. Rezultatele expuse includ evaluarea unui lot de 63 cazuri de pancreatită acută biliară asociată cu coleemie colestatică, selectate din numărul total de 191 pacienți cu sindrom de icter mecanic, prezent în complicațiile benigne ale litiazei biliare. Au fost analizate cazurile curente, evaluate fișele de observație din baza de date a IMSP Spitalul Clinic Municipal „Sfântul Arhanghel Mihail”. Cercetarea a fost efectuată cu aviz pozitiv aprobat de Comitetul de etică instituțional.

Criterii de includere în studiu:

1. pacienți cu vârsta > 18 ani;
2. pacienți cu litiază biliară, pancreatită acută și coleemie colestatică;
3. acordul verbal pozitiv al pacientului;

Criterii de excludere din studiu:

1. pacienți cu litiază biliară și sindrom icteric, fără date de pancreatită acută;
2. pacienți cu pancreatită acută cauzată de alți factori etiologici;
3. refuzul verbal al pacientului de a fi inclus în studiu.

Parametrii de diagnostic etiologic și biologic pozitivi ai pancreatitei acute biliare asociate cu sindrom de icter colestatic au înțrunit:

- criteriile clinice: anamnestic de litiază biliară și colici biliare la debut, tablou tipic de pancreatită acută la spitalizare, prezența icterului sclerelor și tegumentelor;
- sindrom biologic: baterii de teste caracteristice, ce au

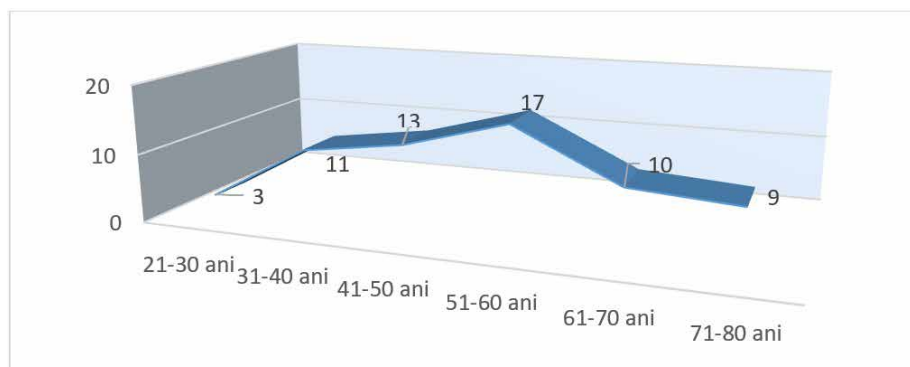


Figura 1. Repartizarea pacienților după vârstă

relatat – amilazemie și lipazemie, amilazurie, valori elevate ale leucocitelor, fibrinogenului, ureei serice și proteinei C reactive (PCR) valori crescute ale bilirubinei serice din contul fracției directe, valori marcate ale alaninaminotransferazei (ALAT), valori elevate ale fosfatazei alcaline, asociate cu confirmare imagistică – calea biliară principală > 0.8cm.

A fost elaborat un chestionar, care a cuprins: rezultatele examenului primar, cu evidențierea manifestărilor clinice caracteristice, rezultatele investigațiilor de laborator și instrumentale. Metodele de examinare paraclinică au inclus: ultrasonografia (USG), fibroesofagogastroduodenoscopia (FEGDS), colangiopancreatografia retrogradă endoscopică (CPGR endoscopică), Rezonanța Magnetică Nucleară în regim colangiografic (colangiografia RMN), Tomografia Computerizată (TC).

De asemenea, a fost analizată metodologia de tratament: tratamentul conservativ, metodele și etapele tratamentului chirurgical aplicat, concretizarea momentului și volumului intervenției și analiza rezultatelor postoperatorii precoce. Datele fiecărui caz au fost înregistrate în cadrul unei fișe standardizate și procesate, utilizând programul MS Excel.

Rezultate

Analiza materialului relevă rata marcată a sexului feminin în patologie – 48 femei (76.1%) și 15 bărbați (23,9%), prezentând date coincidente cu cele existente în literatură. Vârsta medie a fost $X_n \pm ES = 53,19 \pm 1,79$ ani. Prevalența s-a constatat în grupele de vârstă 31-40 ani; 41-50 ani și 51-60

ani (Figura 1).

Patologii concomitente au fost prezente în 37(58.7%) cazuri, la pacienții cu vârsta peste 45 ani. În 26(41.3%) cazuri pancreatita acută biliară s-a declanșat pe un teren neagrav.

Anamnestical de litiază biliară cunoscut a variat $X_n \pm ES = 4.98 \pm 0.03$ ani, în 4 cazuri patologia litiatică a fost primar depistată, prezentând ca motiv de adresare un puseu de dureri severe epigastrice după abuz alimentar. Conform datelor studiului, toți pacienții au solicitat asistență medicală în primele 24-48 ore, manifestând un tablou clinic zgomotos caracteristic: dureri pronunțate difuze epigastrice, grețuri, vome abundente (Tabelul 1).

Prezența icterului muco-tegumentar la spitalizare a impus utilizarea cât mai precoce a metodelor paraclinice de diagnostic în confirmarea sau infirmarea componentei obstructive. Investigațiile instrumentale practicate în studiu au relatat: coledocul dilatat cu diametrul (d) > 0.8cm la toți pacienții, dimensiunile cefalopancreasului mai mari de 3.5cm, prezența coledocolitiazii (n=33), absența calculilor în coledoc (n=30), papilită stenozantă (n=16), papilită fără stenoză (n=14) și prezența unui diverticul parapapilar (n=2).

USG ca metodă de primă intenție, efectuată în primele ore de spitalizare, nu a oferit permanent informații ample despre planșeul hepato-bilio-pancreatic, în 22(35%) cazuri fiind nevoie de examinări repetate. Datele obținute la USG au caracterizat detaliat litiaza biliară colecistică cu informații numai sugestive pentru litiaza căii biliare principale, dimensiunile pancreasului au fost prezentate

Tabelul 1

Semne clinice evidențiate la pacienții incluși în studiu

SEMNE CLINICE		PAB și coleemie colestatică (n=63)	
		n	(%)
DURERE	colicativă postprandială în hipocondrul drept, cu extindere în centură și iradiere în omoplatul stâng	63	100%
ICTER	ictericitate nepronunțată a tegumentelor și sclerelor	59	93.66%
	icter pronunțat al tegumentelor și sclerelor	4	6.34%
GREȚURI		63	100%
FEBRĂ		14	22.22%
URINĂ COLURICĂ		63	100%
SCAUNE HIPOCOLURICE		63	100%
PRURIT CUTANAT		33	52.38%

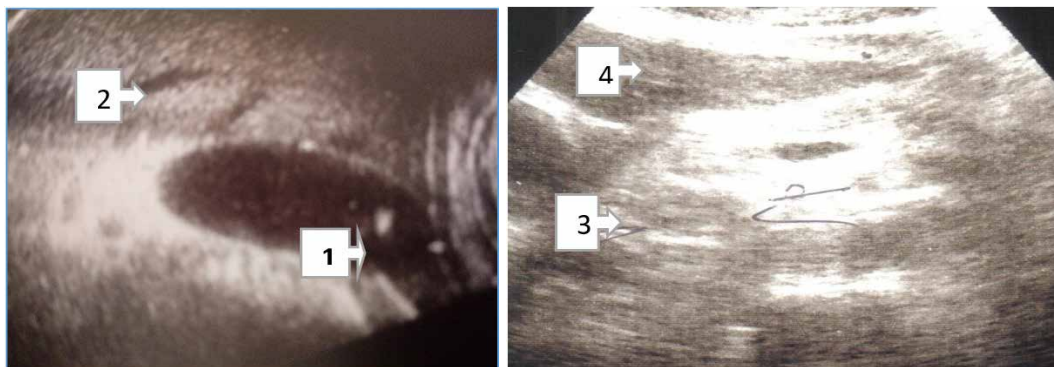


Figura 2. USG în diagnosticul PAB (1 – litiază veziculară; 2 – cale biliară intrahepatică dilatată; 3 – cefalopancreas mărit; 4 – coledoc dilatat)

mai frecvent la examenul repetat peste 24-48 ore. Diametrul coledocului la pacienții din lotul de studiu a variat de la 0.8 la 1.2cm, $Xn \pm ES = 0.97 \pm 0.079$ cm, dimensiunile medii ale cefalopancreasului $Xn \pm ES = 3.74 \pm 1.02$ cm. Litiazia biliară colecistică cu manifestări cronice a fost constatată în 58(92%) cazuri, dintre care în 5(8.6%) cazuri – cu semne de hidrops vezicular, colecistită acută ce a regresat sub tratament conservativ – un caz (1,7%). La 4 pacienți cu un anamnezic de colecistectomie recentă, la interval de timp de 3-6 luni, dar spitalizați cu tablou cert de pancreatită acută și icter, la USG s-a constatat dilatarea căii biliare principale, care a confirmat caracterul mecanic al icterului, însă coledocolitiază nu a fost vizualizată, fiind doar suspectată (Figura 2).

FEGDS a avut ca scop aprecierea particularităților structurii anatomice ale papilei Vater și a fluxului biliar, fiind efectuată la toți pacienții în primele 24-72 ore. Vizual, flux biliar absent s-a înregistrat în 4(6.34%) cazuri, flux biliar redus considerabil s-a constatat în 42(66,6%) cazuri, în 17(27.06%) cazuri fluxul biliar redus ușor. O papilă deformată cu date de odită stenozantă s-a apreciat în 16(25,39%) cazuri, date de papilită fără stenoză s-au evidențiat în 15(23.22%) cazuri, prezența unui diverticul parapapilar – 2(3,17%) cazuri. Absența totală a fluxului biliar a sugerat necesitatea manevrelor imediate de drenare. În 40(63.4%) cazuri de flux biliar redus, duodenoscopia a fost aplicată repetat, peste 5-6 zile, la ameliorarea valorilor enzimelor pancreatice și regresarea icterului, pentru a evalua fluxul biliar și starea papilei Vater și pentru papilosfincterotomie „oarbă” la necesitate.

CPGR endoscopică a fost pe larg folosită în prima etapă de studiu, fiind considerată, în acea perioadă, metoda electivă de diagnostic a posibilei obstrucții de cale biliară principală și ca o oportunitate de tratament minim invaziv. Procedura a fost realizată în 28 cazuri cu scop diagnostic și curativ. Însă, numai la 15(53.57%) pacienți s-a constatat prezența litiazei coledociene, în alte 13(46.43%) cazuri calea biliară a fost ușor dilatată, fără semne de coledocolitiază. În etapa a doua de studiu procedura a fost aplicată la 8 pacienți numai cu scop curativ, pentru papilosfincterotomie endoscopică (PST) cu litextracție postcolangiografie RMN, care a prezentat calculi cu $d > 0.7$ cm, amplasați în porțiunile I-III ale coledocului. Am pledat pentru efectuarea procedurii la micșorarea valorilor enzimelor pancreatice și cedarea semnelor clinice de pancreatită, dar cu menținere de flux redus biliar, constatată la FEGDS. Însă în 2 cazuri de absență

totală a fluxului biliar, constatată la duodenoscopia, manevra a fost practică în primele 2 zile de spitalizare. Pentru evitarea recurenței puseelor de pancreatită post CPGR endoscopică, în toate cazurile s-au administrat 5ml de 5-fluoruracil în perfuzie în primele ore după procedură. Totuși, în 2 cazuri s-au constatat semne de reactivitate pancreatică mai severă: un caz post PST într-o manipulație efectuată la un pacient cu flux biliar absent în primele 48 ore de la spitalizare, iar altul – PST efectuată peste 4 zile de medicație terapeutică. În ambele cazuri puseul de pancreatită acută recurentă a cedat după tratamentul medicamentos.

Considerată actualmente drept standard de aur în studiul permeabilității căii biliare principale, **colangiografia RMN** a fost practică în 35 cazuri. Procedura a relatat prezența litiazei coledociene în 19(54.2%) cazuri și a confirmat absența calculilor în calea biliară în 16(45.8%) cazuri. A expus informații ample despre fluxul biliar și coafectarea organelor componente ale planșeului hepato-bilio-pancreatic, elucidând dimensiuni certe ale litiazei coledociene, dimensiunile și structura cefalopancreasului cu sugestii de variante de tratament: indicații pentru decompresia biliară de urgență imediată sau în urgență amânată (Figura 3).

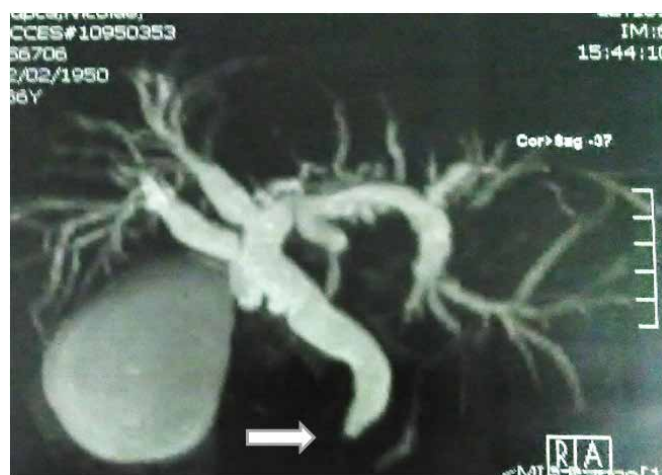


Figura 3. Colangiografie RMN: obstrucție completă a sfincterului Oddi prin calcul biliar inclavat

TC a fost utilizată la 6(9.52%) pacienți în prima etapă a studiului, având ca indicații informații derizorii la examenul USG. Evoluția pacienților fără complicații ale PAB a limitat necesitatea acestei investigații în studiu. În cadrul examinării s-au constatat dimensiunile și extinderea edemului

pancreatic, starea țesuturilor peripancreatice, dilatarea căii biliare principale și un caz de coledocolitiază.

Examenul de laborator la spitalizare a relatat un sindrom inflamator variabil cu valori medii ale leucocitelor sangvine $X_n \pm ES = 10.24 \pm 0.43$, valorile medii ale fibrinogenului $X_n \pm ES = 4.48 \pm 0.13$ u/e, valorile medii ale ureei serice – $X_n \pm E = 8.8 \pm 0.48$ u/e, valorile medii ale proteinei C-reactive (PCR) elevate. S-a constatat marcarea valorilor bilirubinei serice din contul fracției conjugate. Din investigații am constatat că 18(28.57%) pacienți au prezentat valori caracteristice formei medii de icter colestatic (101-200 mmol/l), în celelalte 45(71.43%) cazuri valorile au corespuns formei ușoare (20-100 mmol/l). Bilirubina totală a prezentat valori medii $X_n \pm ES = 80.28 \pm 4.9$ mmol/l, fracția directă – $X_n \pm ES = 54.84 \pm 3.46$ mmol/l. Fermeții de citoliză s-au

estimat: ALAT – 289.62 ± 9.49 u/e, Aspartataminotransferaza (ASAT) – 105.34 ± 7.21 u/e. Valorile medii ale componentei enzimatică la spitalizare au fost considerabil marcate, amilaza sangvină – $X_n \pm ES = 164.97 \pm 9.75$ u/e, lipaza sangvină – $X_n \pm ES = 1406.5 \pm 117.8$ u/e, amilaza în urină – $X_n \pm ES = 2258.25 \pm 146.8$ u/e, nefiind în corelație cu valorile bilirubinei serice, ci cu valorile crescute ale leucocitozei sangvine, ureei serice, PCR, fibrinogenului și a fermeților de citoliză. Valorile medii elevate ale fosfatazei alcaline – $X_n \pm ES = 760.25 \pm 83.07$ u/e au demonstrat componenta colestatică asociată (Figura 4). Studiul a confirmat că, nivelul elevat al parametrilor de laborator testați a fost în corespundere cu datele clinice și rezultatele investigațiilor instrumentale.

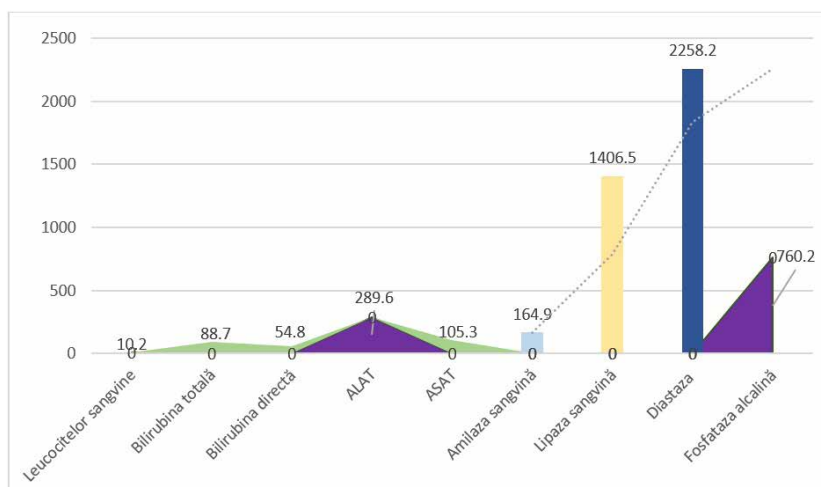


Figura 4. Corelația valorilor bateriilor de teste la pacienții din lotul de studiu la spitalizare

Coexistența litiarei biliare, icterului colestatic și pancreatitei acute au solicitat o determinare tactică clară în oportunitatea de rezolvare. Am optat pentru tratamentul secvențial în etape, cu soluționarea primară a simptomatologiei pancreatice și sindromului icteric, care, la necesitate, a fost corijat prin intervenții de drenaj endoscopic (PST), cu colecistectomie ulterioară. În acest scop în cazul prezenței fluxului biliar, imediat după stabilirea diagnosticului, a fost instituit un tratament medicamentos complex pentru 4-5 zile. În 4 cazuri de absență totală a fluxului biliar s-a efectuat decompresia biliară de urgență,

premergătoare sau concomitentă cu medicația terapeutică. Tratamentul medicamentos administrat a inclus: terapie volemică de reechilibrare și detoxicare, analgetice (preferențial antiinflamatoare nesteroidice), spasmolitice, inhibitori ai secreției gastrice (preferențial – inhibitori ai pompei H^+ administrați parenteral), antisecretoare pancreatice (sandostatină, octreotidă administrate în două prize, timp de 4-5 zile), antiproteazice (contrical în doze de atac 4-5 zile), antibioterapie profilactică (preferențial cefalosporine generația III). Răspunsul terapeutic a fost semnificativ cu regresare evidentă clinică

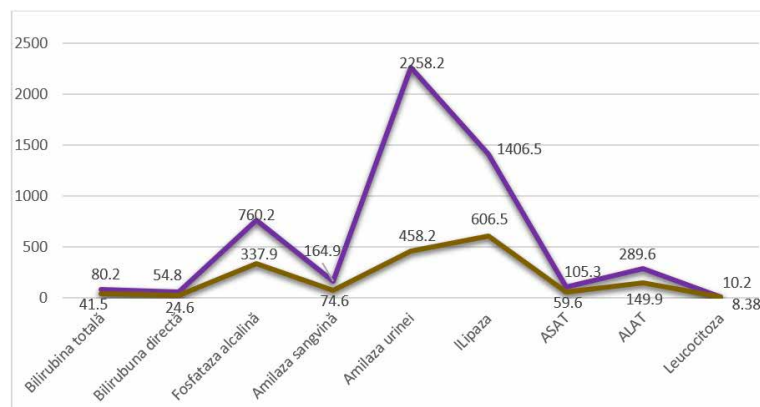


Figura 5. Corelația valorilor parametrilor biologici în colema colestatică în PAB după tratament conservativ

și imagistică a simptomatologiei de pancreatită acută la a 4-5-a zi în 59(93.64%) cazuri. Monitorizarea sindromului biologic la a 5-a zi de tratament medicamentos a relatat o descreștere evidentă a valorilor medii a parametrilor studiați: leucocitoza – $Xn \pm ES = 8.38 \pm 0.32$; fibrinogenul – $Xn \pm ES = 3.83 \pm 0.13$ u/e; urea serică – $Xn \pm ES = 6.51 \pm 0.25$ u/e; fosfataza alcalină – $Xn \pm ES = 337.91 \pm 22.62$ u/e; bilirubina totală – $Xn \pm ES = 41.51 \pm 2.67$ mmol/l; fracția directă – $Xn \pm ES = 24.63 \pm 2.01$ mmol/l; amilaza sangvină – $Xn \pm ES = 74.6 \pm 2.64$ u/e; lipaza sangvină – $Xn \pm ES = 606.5 \pm 37.8$ u/e; amilaza în urină – $Xn \pm ES = 458.25 \pm 32.8$ u/e; ASAT – $Xn \pm ES = 59.66 \pm 5.69$ u/e. Mai îndelungat s-au menținut elevate valorile ALAT – $Xn \pm ES = 149.95 \pm 5.63$ u/e (Figura 5). Însă, nu în toate cazurile medicația terapeutică care a contribuit la regresia simptomatologiei pancreatice, a constituit varianta de rezolvare definitivă a coleemiei colestactice.

În concordanță cu rezultatele investigațiilor instrumentale, pentru soluționarea sindromului de icter colestatic persistent s-au practicat procedee endoscopice de drenare biliară internă. Ameliorarea fluxului biliar prin PST a fost utilizată în 34 cazuri de coledocolitiază, dintre care 7 bolnavi au prezentat concomitent stenoza a papilei Vater, iar 8 – odită stenozană în absența coledocolitiazii. În 2 cazuri de coledocolitiază cu diverticul parapapilar s-a efectuat duodenotomie endoscopică suprapapilară cu litextracție ghidată de CPGR endoscopică. În prima etapă de studiu, PST cu litextracție, ghidată de CPGR endoscopică, a fost efectuată în 15 cazuri de litiază coledociană și în 3 cazuri de odită stenozană în absența coledocolitiazii. În etapa a II-a de studiu frecvent s-a practicat PST „oarbă”, aplicată la 11 bolnavi cu litiază coledociană și calculi coledocieni cu $d < 0.7$ cm apreciați la colangiografia RMN și 5 cazuri de odită stenozană în absența coledocolitiazii. PST cu litextracție, ghidată de CPGR endoscopică a fost efectuată în 8 cazuri de litiază coledociană cu calculi coledocieni cu $d > 0.7$ cm. De obicei, PST s-a efectuat peste 5-6 zile de tratament conservativ, la diminuarea valorilor elevate ale parametrilor enzimelor pancreatice și ameliorarea clinică a pacienților. Însă, în cele 4 cazuri de absență totală a fluxului biliar, constatată la duodenoscopie, manevra a fost exercitată în primele 24-48 ore și asociată cu papilosfincterotomie și litextracție imediată. Procedura a fost ghidată de CPGR endoscopică în 2 cazuri, în alte 2 cazuri de calcul inclavat s-a efectuat o papilosfincterotomie „oarbă”. Datele de evaluare au relatat că în 2 cazuri de obstrucție totală, unde s-a practicat papilosfincterotomia imediată, ghidată de CPGR endoscopică, ameliorarea pacienților cu cedarea manifestărilor pancreatice s-a constatat la a 7-a și, respectiv, la a 11-a zi. Pacienții cu calcul inclavat și PST „oarbă” efectuată în 2 cazuri au prezentat o regresare clinică și paraclinică a simptomatologiei la a 6-a zi.

Rezolvarea definitivă a litiazii biliare, care poate fi cauza majoră a puseelor recurente de pancreatită acută biliară, a fost practică în lotul de față diferențiat. Colectectomia laparoscopică a fost opțiunea prioritară, însă în 2 cazuri de anatomie dificilă a fost conversată în intervenție clasică, fiind asociată cu drenare intraoperatorie a căii biliare principale și fistulografie postoperatorie la a 6-a zi. Criteriile de apreciere

a momentului colectectomizării au întrunit: cedarea simptomelor clinice în asociere cu diminuarea parametrilor biologici pancreatici și hepatici după tratamentul conservativ și manevrele de decompresie biliară. O importanță deosebită a prezentat modificarea valorilor ALAT, care a fost indicatorul de bază în oportunitatea chirurgicală în aceeași etapă de spitalizare, sau la spitalizarea repetată. Numai în 19(32.1%) cazuri tratamentul conservativ administrat a prezentat o diminuare evidentă a simptomatologiei afecțiunii pancreatice și restabilirea unui flux biliar adecvat constatat la FEGDS de control. La acești pacienți colectectomia laparoscopică a fost efectuată la interval de 6-7 zile de la spitalizare. Alți 44 bolnavi au necesitat decompresie biliară cu sau fără litextracție – 42 PST endoscopice, dintre care 4 aplicate pentru coledocolitiază reziduală și 2 duodenotomii suprapapilare în cazul pacienților cu diverticul parapapilar. Din acești 39 pacienți, ce au necesitat colectectomizare, în 5 cazuri de lipsă a calculilor în coledoc s-a intervenit peste 24-48 ore după PST, iar 19 bolnavi au suportat colectectomie peste 3-4 zile după decompresie. În 16 cazuri de menținere a valorilor ALAT majorate, colectectomia s-a practicat la diminuarea acestora, peste 18-26 zile de la decompresie în spitalizarea repetată. Indiferent de termenii colectectomizării, piesele operatorii au demonstrat microlitiază multiplă colecistică în majoritatea cazurilor.

Durata medie la spitalizarea primară a fost de $Xn \pm ES = 15.83 \pm 0.39$ zile, la spitalizarea repetată – $Xn \pm ES = 7.39 \pm 0.32$ zile. Dintre complicațiile postoperatorii precoce s-au constatat 2 cazuri de pancreatită acută recurentă post PST endoscopică, care au cedat după tratamentul medicamentos. Decese în lotul de studiu nu s-au înregistrat.

Discuții

Pancreatita acută reprezintă o inflamație nespecifică, poli etiologică a pancreasului exocrin, asociată cu leziuni ale celulelor acinare, cu un răspuns inflamator local și sistemic. Fiind expusă și studiată ca o entitate nozologică separată, în una dintre formele sale etiologice, cu o pondere de 35-60%, pancreatita acută, de fapt, poate fi o complicație evolutivă a litiazii biliare [1, 9]. PAB nu are o limită strictă de vârstă, dar, în conformitate cu datele existente, incidența maximă este caracteristică incidenței litiazii biliare și se întâlnește mai frecvent în decadele V și VI de viață [8]. Comparativ cu aceste date, frecvența patologiei în studiul de față este prezentă în grupe mai tinere de vârstă cu prevalență în decadele IV și V.

Este considerat, că PAB este o consecință a unei colici biliare și este indusă de refluxul bilei infectate sau neinfectate în canalul pancreatic, ca rezultat al unei obstrucții tranzitorii a ampulei Vater în cadrul deplasării calculilor biliari în coledoc. Dintre factorii predispozanți dereglării pasajului biliar mai frecvent sunt enumerați: litiază colecistică cu $d < 5$ mm, variații anatomice ale papilei Vater, forme particulare de confluență a ductului biliar și pancreatic, stenoze papilare, diverticuli parapapilari, etc [10].

Creșterea presiunii în căile biliare și pancreatice activează cascada de enzime proteolitice digestive, producând activarea tripsinei cu autodigestia parenchimului pancreatic. Acest mecanism este considerat a fi „teoria clasică a tripsinei”. Însă,

recent a devenit controversat, odată cu demonstrarea ipotezei că factorul nuclear kappa B (NF-kB) este activat în celulele acinare independent de prezența tripsinei. Actualmente, ambele mecanisme sunt considerate cauze de eliberare a unei cantități masive de enzime pancreatice active, ce provoacă digerarea pancreasului, evoluând spre o gamă largă de complicații locale și sistemice, ce poate duce în forme severe la insuficiență multiplă de organ [11, 12].

Diagnosticul PAB include diagnosticul pozitiv de pancreatită acută, diagnosticul etiologic și diagnosticul de gravitate [13]. Diagnosticul pozitiv de pancreatită bazat pe semne clinice caracteristice și elevarea fermenților pancreatici constituie primul indiciu de afecțiune a pancreasului. Investigațiile instrumentale, însă, prezintă o specificitate și sensibilitate diferită la etapa precoce de spitalizare a pacientului. Chiar și TC, fiind considerată investigația de elecție în diagnosticul de gravitate a pancreatitei, la această etapă nu prezintă un tablou concludent atât în depistarea cauzei, cât și în posibila evoluție a procesului.

Diagnosticul etiologic în PAB, la această etapă, are o importanță determinantă în selectarea corectă a unei atitudini medico-chirurgicale. Cert este faptul că aproximativ 3/4 dintre pacienți prezintă la adresare un anamnezic de litiază biliară veziculară. Aceasta nu înseamnă însă că etiologia pancreatitei este totdeauna biliară. De multe ori în practică se întâlnesc cauze mixte, mai frecvent asocierea litiazei cu etilismul cronic, care impune dificultăți în aprecierea statistică a repartiției PA pe etiologii strict definite [14, 15].

De asemenea, conform literaturii de specialitate, în 8-40% cazuri este menționată prezența semnelor clinice de pancreatită acută drept prima manifestare a litiazei biliare [2]. În studiul de față pacienții care nu au relatat antecedente de litiază și colici biliare au constituit 6.4%, în cazul acestor bolnavi prioritare în diagnostic au fost semnele clinice și rezultatele investigațiilor paraclinice. Manifestările clinice caracteristice pacienților cu PAB sunt în corelație cu timpul scurs de la debutul bolii până la spitalizare. Dependent de timpul trecut de la debutul colicii biliare și localizarea calculului migrat, la spitalizare pacienții se prezintă cu un tablou zgomotos de PAB, manifestările biliare fiind însă variabile. Poate fi constatată: o coleastă reziduală datorată migrării unui calcul mic cu consecințe de edem pancreatic, o coleastă stabilă datorată persistenței calculului în căile biliare, care, totodată, poate asocia colangită și, foarte rar, absența semnelor de coleastă. Lipsa coleastei în primele 48 ore de la debut pune sub întrebare etiologia biliară a pancreatitei acute [5].

În lotul de studiu toți pacienții au fost spitalizați în termeni de 24-48 ore de la debut și au prezentat un tablou clinic tipic de pancreatită acută asociat cu icter colestatic variabil și în 22,2% – cu colangită. Colestaza a fost confirmată prin elevarea unor parametri știuți: Fosfataza alcalină elevată, bilirubina serică din contul fracției directe, însă au fost evidențiate și valori mărite ale ALAT, care caracterizează mai frecvent un sindrom hepatocitolitic. În literatură ALAT > de 3 ori decât limita superioară a normei este cunoscut drept un factor predictiv pozitiv de PAB [16, 17].

Până în prezent rămâne neclar mecanismul prin care

transaminazele cresc în PAB. Mossberg și Ross (1963) au propus trei ipoteze pentru a explica elevarea enzimelor hepatice în PAB: a) pătrunderea în sânge a ALAT și ASAT în cazul măririi presiunii intraductale în staza biliară; b) prezența unui mecanism de dirijare a creșterii ALAT, odată cu creșterea producției de enzime pancreatice și c) secreția crescută de transaminaze de către hepatocite ca răspuns la presiunea intrabiliară crescută [18].

În studiu s-a constatat o corelație în creșterea concomitentă a nivelului enzimelor pancreatice, nivelului ALAT și numărului de leucocite, valorilor fibrinogenului și PCR, cât și involuția mai tardivă a ALAT, în cazul asocierii sindromului inflamator, indiferent de aplicarea decompresiei biliare. Considerăm că hepatita-satelit, apărută la acești pacienți, contribuie la instalarea unei coleaste intracelulare, care menține condiții pentru o secreție crescută a transaminazelor și o involuție mai tardivă a valorilor ALAT. Acest moment ne-a sugerat ideea de a utiliza nivelul ALAT nu numai ca un nivel predictiv de PAB, dar și drept indice predictiv în alegerea momentului colecistectomiei, deoarece persistența hepatocitolizei prezintă impact sever în posibilitatea apariției complicațiilor hemoragice intra- și postoperatorii.

Conform literaturii, investigațiile instrumentale dețin un rol major în diagnosticul și prognosticul evolutiv al PAB [19, 20]. Din păcate, în faza inițială a PAB, USG hepato-biliară, folosită ca metodă de primă intenție de diagnostic, prezintă o sensibilitate de 20-30% în depistarea coledocolitiazei, venind numai cu date sugestive pentru dilatarea ductului biliar. De asemenea, TC prezintă o sensibilitate de 40%, însă CPGR endoscopică și colangiografia RMN – 80-98% [20-24]. Totodată, în multiple cazuri, calculii intraductali nu sunt depistați nici în una dintre investigațiile menționate, însă există anamnezic de colică biliară, litiază biliară colecistică confirmată și date clinice de pancreatită acută [25, 26].

În studiul de față, USG, de asemenea, a prezentat o sensibilitate redusă în diagnosticul litiazei căii biliare principale, dar cu evidențiere la examenul primar sau repetat a măririi în dimensiuni a cefalopancreasului. Datele USG de dilatare nesemnificativă a căii biliare (de la 0.8 la 1.2cm) în lotul pacienților cu PAB evaluat, sunt în favoarea microlitiazei drept cauză etiologică, însă literatura prezintă informații: că "dilatarea căii biliare principale în PAB nu totdeauna se datorează prezenței unui calcul în calea biliară, dar mai poate fi susținută de edemul pancreatic sau de inflamația papilei duodenale cu sau fără stenozare a sfincterului oddian" [27], confirmate, de asemenea, în studiu, prin examene conexe.

CPGR endoscopică și colangiografia RMN, utilizate în studiu, au confirmat absența calculilor în coledoc în 43% cazuri. Rata de sensibilitate diagnostică a ambelor proceduri, pentru evidențierea litiazei coledociene, a fost similară, însă involuția manifestărilor clinice pancreatice și valorilor amilazei serice după CPGR endoscopică a fost de 5.38 ± 0.34 zile, iar după colangiografia RMN – 4.89 ± 0.39 zile. Diferența statistică este semnificativă $t=0.94$ ($p>0.05$). Totodată, post CPGR endoscopică s-au constatat date de acutizare a pancreatitei în 2 cazuri, iar după colangiografia RMN – complicații absente.

Studiile clinice randomizate existente care abordează

pancreatita biliară sunt interpretate de unii autori pentru a susține CPGR endoscopică timpurie în pancreatita biliară. Este expusă utilitatea și siguranța procedurii de rutină în diagnosticul coledocolitiazii existente în PAB, care servește și ca metodă de tratament. Deși studiile abordează aspecte importante ale problemei, analiza minuțioasă a acestora nu demonstrează nici un beneficiu dovedit al procedurii în absența obstrucției totale și colangitei asociate [28, 29, 30, 31].

Expunem pentru discuții concepția folosirii colangiografiei RMN ca metodă de diagnostic de primă linie la pacienții cu nivelul crescut al fermenților pancreatici și icter colestatic, deoarece procedura nu prezintă condiții pentru agravarea autolizei pancreatice și datele prezentate de investigație vizează nu numai căile biliare, ci și date de structură anatomică pancreatică și parapancreatică. În plus, susținem opinia propusă de Okan și coautorii (2012) de utilizare a colangiografiei RMN în scopul reducerii efectuării inutile a CPGR endoscopice, care este cunoscută ca o investigație invazivă, una dintre complicațiile severe ale căreia este și pancreatita acută [24].

Pentru evaluarea fluxului biliar și vizualizarea papilei Vater, considerăm utilă FEGDS drept manevră tehnică mai simplă, însă cu un volum mare informativ, care nu necesită o pregătire specială a pacientului, dar poate fi utilizată drept un indiciu în necesitatea imediată a decompresiei biliare sau posibilității continuării tratamentului conservativ.

Majoritatea pacienților cu PAB prezintă forme ușoare de pancreatită și sunt, de obicei, recuperați fără complicații semnificative [32]. Conform criteriilor de severitate, utilizate în studiul de față: scorul Glasgow simplificat, lipsa complicațiilor locale și absența criteriilor pozitive de insuficiență de organ, toți pacienții din eșantionul de studiu au prezentat date de pancreatită acută în forma ușoară. Este cunoscut însă că 15-30% dintre pacienți fac episoade de pancreatită severă, care necesită un tratament multidisciplinar [27]. Este știut că un tratament argumentat și instituit la timp poate ameliora semnificativ evoluția ulterioară a bolii. În cazul unui pacient cu PAB, ce prezintă semne de coleemie colestatică, acesta va include rezolvarea a trei probleme majore: a) tratamentul pancreatitei acute; b) restabilirea fluxului biliar și c) înlăturarea factorului cauzal – tratamentul definitiv al litiazii biliare. De aceea, terapia medicamentoasă, momentul operator, tipul și amploarea intervenției chirurgicale rămân în continuare probleme de discuție.

Ameliorarea drenajului intern biliar și stoparea autolizei pancreatice rămân a fi prerogative primare dominante în tactica de tratament. Tratamentul conservativ medicamentos complex al pancreatitei acute, în cazul unui flux biliar păstrat, de regulă, conduce la remisă totală clinică a inflamației pancreasului în majoritatea cazurilor, lucru demonstrat și în studiul de față, în care nu s-au constatat complicații evolutive pancreatice. Acest tratament, însă, dependent de caz și condiții anatomice, poate fi insuficient pentru restabilirea totală a fluxului biliar, unde, mai frecvent, este necesară o asociere cu drenajul biliar intern prin PST. 70% dintre pacienții incluși în studiu au fost supuși unei decompresii biliare interne prin PST.

Rămân însă discutabili termenii de efectuare a procedurii. Unii autori susțin, că această atitudine aplicată în primele 24-48 ore de la spitalizare, fiind asociată cu un tratament conservativ patogenetic al pancreatitei, are priorități în reducerea incidenței pancreatitei recurente în primele 6 săptămâni, servind drept o alternativă colecistectomiei [33]. Chang și colab. (2000) pledează pentru o PST timpurie efectuată în timpul CPGR endoscopice la pacienții cu PAB, indiferent de forma clinică [34]. Moretti și colab. (2008) susțin că PST în primele 48 ore este benefică numai în cazul pacienților cu PAB severă, contribuind la micșorarea complicațiilor evolutive pancreatice [35]. Publicațiile recente recomandă CPGR endoscopică cu PST în primele 24-48 ore numai în cazul unei dovezi clare de litiază coledociană sau colangită severă [36, 37, 38].

Considerăm că absența totală a fluxului biliar este o indicație absolută pentru PST precoce. Prezența fluxului biliar la duodenoscopie prezintă indicații pentru continuarea tratamentului conservativ, până la ameliorarea constantelor pancreatice cu PST ulterioară la necesitate. Am practicat PST precoce în cazul absenței totale a fluxului biliar, constatată numai la 6,2% dintre bolnavii din lot. În cazul calculului vizibil inclavat, am pledat pentru o papilosfincterotomie „oarbă”, fără CPGR endoscopică, care a prezentat avantaje în involuția mai rapidă a simptomatologiei pancreatice. La ameliorarea simptomatologiei clinice și biologice pancreatice la a 5-6-a zi de tratament conservativ, necesitatea PST a fost constatată după evaluarea rezultatelor FEGDS și colangiografiei RMN. Ne-am axat pe postulatul că în cazul prezenței microlitiazii, dezobstrucția spontană a căilor biliare, în cadrul tratamentului medicamentos administrat, este posibilă în 71-88% cazuri în primele 48 ore de la debutul PAB, fără modificări în evoluția patologiei [25]. Prezența unui calcul coledocian >7mm constat la colangiografia RMN, a servit drept indicație pentru CPGR endoscopică cu PST. Aprecierea odditei stenozante fără litiază sau a calculilor sub 7mm au prezentat condiții pentru PST „oarbă”, pe care o considerăm o procedură de primă alegere pentru evitarea puseelor de pancreatită recurentă.

În literatură există un consens clar că, pentru prevenirea puseelor de recurență, pacienții cu PAB trebuie să fie supuși colecistectomizării. Cu toate acestea, momentul optim al operației rămâne controversat. Unul dintre conceptele acceptate de tratament ale PAB, atât a formelor ușoare, cât și a celor severe, este tratamentul conservativ până la ameliorarea totală clinică și rezolvarea complicațiilor locale ale pancreatitei, cu recomandări de colecistectomizare peste 6-8 săptămâni [39, 40]. Un alt concept recomandă colecistectomia laparoscopică în primele 48-72 ore de spitalizare, indiferent de forma PAB, menționând avantajele intervenției prin eradicarea complicațiilor biliare, posibilitatea drenării spațiului peripancreatic și drept o modalitate de drenare miniinvazivă a căilor biliare. În ceea ce privește litiaza coledociană, aceasta poate fi rezolvată concomitent cu colecistectomia laparoscopică sau prin sfincterotomie endoscopică postoperatorie [41, 42]. Însă această abordare, ca și PST în cadrul CPGR endoscopice precoce, poate dezvolta în continuare inflamație pancreatică,

ce poate evolua spre necroză pancreatică și/sau insuficiență de organ, ambele considerate drept contraindicații pentru intervenții chirurgicale timpurii [43]. De asemenea, Kelly și Wagner (1988) susțin că colecistectomia în termene de până la 72 ore va fi asociată cu o disecție dificilă, mai multe complicații chirurgicale posibile și o rată mai mare de conversie la chirurgia deschisă [44]. Ultimele recomandări prezente în studii susțin că colecistectomia trebuie să fie efectuată în cursul primei spitalizări, de regulă după remisia clinică și biologică a episodului acut de PAB în termene de 5-10 zile [36]. Însă, există și autori care susțin că colecistectomia în timpul aceleiași spitalizări poate fi asociată cu dificultăți tehnice majore [45]. Metaanalizele ultimilor ani prezintă informații că majoritatea chirurgilor preferă colecistectomia cu intervale sau colecistectomia amânată, cu îndoieli referitoare la eficacitatea și siguranța colecistectomiei timpurii [46].

Urmând recomandările internaționale și bazându-ne pe experiența proprie, considerăm că colecistectomia de preferință laparoscopică, trebuie să fie efectuată neîntârziat după accesul de PAB, însă, pentru selectarea momentului operator, sunt necesare condiții speciale: restabilirea totală a fluxului biliar intern și regresarea completă a semnelor de inflamație atât pancreatice, cât și hepatice. Am pledat pentru individualizarea momentului colecistectomizării în funcție de caz și condiții. Deși toți pacienții din studiu au fost spitalizați în primele 48 ore de la debut și au prezentat date de PAB forma ușoară, evoluând în timp fără complicații severe, numai în 32.1% cazuri colecistectomia a fost posibilă de efectuat în termene de 7-8 zile de la spitalizare, în alte 45.8% – la 9-16 zile de la spitalizare, după decompresie biliară în prima etapă. În 27.1% cazuri, însă, colecistectomia a fost posibilă în spitalizarea repetată, la ameliorarea totală a inflamației pancreatice și hepatice. Această atitudine ne-a

permis să ocolim evoluția severă a PAB cu o morbiditate scăzută de 3.4% și mortalitate nulă.

Concluzii

Pancreatita acută biliară este o urgență medico-chirurgicală complexă, care, în lipsa unui diagnostic etiologic imediat și a unei atitudini terapeutice argumentate, poate evolua în complicații atât pancreatice, cât și biliare. Spitalizarea cât mai precoce a pacienților cu PAB are o influență majoră în evitarea formelor severe de pancreatită. Diagnosticul clinic dual recunoaște un tablou de pancreatită acută combinat cu date de coleemie colestatică și colangită. Diagnosticul de laborator evidențiază elevarea enzimelor pancreatice în asociere cu colestază și citoliză hepatică variabilă. Confirmarea imagistică a diagnosticului în fază de debut a PAB este de preferință în următoarea consecutivitate: USG, FEGDS, colangiografie RMN. TC la această etapă prezintă informații net inferioare colangiografiei RMN. CPGR endoscopică are indicații limitate la etapa diagnostică a PAB, fiind de mare utilitate în etapa curativ-intervențională, în cazul litiazei coledociene confirmate și angiolitei asociate. Tratamentul conservativ constituie pilonul de bază în managementul inițial în cazul PAB cu flux biliar păstrat. Fluxul biliar absent este o indicație absolută pentru decompresie biliară, premergătoare tratamentului conservativ. O oportunitate de restabilire a fluxului biliar la regresia simptomatologiei pancreatice, în cazul calculilor mici și a stenozelor oddiene, este PST „oarbă” în cadrul căreia sunt mai puține șanse pentru o pancreatită recurentă. Colecistectomia are indicații certe, neîntârziată în evitarea recurenței PAB, însă, pentru selectarea momentului operator, sunt necesare condiții speciale: restabilirea totală a fluxului biliar intern și regresarea completă a semnelor de inflamație pancreatică și hepatică.

Bibliografie

1. Kanchan PG, Apte M, Banks PA. Acute pancreatitis [published correction appears in Lancet. 2015 Nov 21;386(10008):2058]. Lancet. 2015;386(9988):85-96. doi:10.1016/S0140-6736(14)60649-8
2. van Geenen EJ, van der Peet DL, Bhagirath P, Mulder CJ, Bruno MJ. Etiology and diagnosis of acute biliary pancreatitis. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2010;7(9):495-502. doi:10.1038/nrgastro.2010.114
3. Alexakis N, Lombard M, Raraty M, et al. When is pancreatitis considered to be of biliary origin and what are the implications for management? Pancreatology. 2007;7(2-3):131-141. doi:10.1159/000104238
4. Sugiyama M, Atomi Y. Risk factors for acute biliary pancreatitis. Gastrointest Endosc. 2004;60(2):210-212. doi:10.1016/s0016-5107(04)01552-4
5. Ketan Vaghholkar Gallstone pancreatitis. International Journal of Medical Reviews and Case Reports. 2020;4(8):34-37. doi:10.5455/IJMRCR.2020-08-286
6. United Kingdom guidelines for the management of acute pancreatitis. British Society of Gastroenterology. Gut. 1998;42 (Suppl 2): S1-S13. doi:10.1136/gut.42.2008.s1
7. Koizumi M, Takada T, Kawarada Y, et al. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: diagnostic criteria for acute pancreatitis. J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2006;13(1):25-32. doi:10.1007/s00534-005-1048-2
8. Kimura Y, Arata S, Takada T, et al. Gallstone-induced acute pancreatitis. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2010;17(1):60-69. doi:10.1007/s00534-009-0217-0
9. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. Gut. 2013;62(1):102-111. doi:10.1136/gutjnl-2012-302779
10. Acosta JM, Pellegrini CA, Skinner DB. Etiology and pathogenesis of acute biliary pancreatitis. Surgery. 1980;88(1):118-125.
11. Samuel I, Yorek MA, Zaheer A, Fisher RA. Bile-pancreatic juice exclusion promotes Akt/NF-kappaB activation and chemokine production in ligation-induced acute pancreatitis. J Gastrointest Surg. 2006;10(7):950-959. doi:10.1016/j.gassur.2006.04.007
12. Imamura M. [Epidemiology of acute pancreatitis--incidence by etiology, relapse rate, cause of death and long-term prognosis]. Nihon Rinsho. 2004;62(11):1993-1997. (Japanese)

13. Tonsi AF, Bacchion M, Crippa S, Malleo G, Bassi C. Acute pancreatitis at the beginning of the 21st century: the state of the art. *World J Gastroenterol.* 2009;15(24):2945-2959. doi:10.3748/wjg.15.2945
14. Howard JM. Gallstone pancreatitis. In: Howard JM, Jordan GL, Reber HA, eds. *Surgical Diseases of the Pancreas.* Philadelphia: Lea & Febiger; 1987:256-283.
15. Nordestgaard AG, Wilson SE, Williams RA. Correlation of serum amylase levels with pancreatic pathology and pancreatitis etiology. *Pancreas.* 1988;3(2):159-161. doi:10.1097/00006676-198804000-00008
16. Tenner S, Dubner H, Steinberg W. Predicting gallstone pancreatitis with laboratory parameters: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 1994;89(10):1863-1866.
17. Liu CL, Fan ST, Lo CM, et al. Clinico-biochemical prediction of biliary cause of acute pancreatitis in the era of endoscopic ultrasonography. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22(5):423-431. doi:10.1111/j.1365-2036.2005.02580.x
18. Díaz TDC, Regino WO, Zuleta MG. Acute Pancreatitis and Elevated Aminotransferases: What to Think? *Rev Col Gastroenterol.* 2015;30(4):475-479.
19. Neoptolemos JP, Hall AW, Finlay DF, Berry JM, Carr-Locke DL, Fossard DP. The urgent diagnosis of gallstones in acute pancreatitis: a prospective study of three methods. *Br J Surg.* 1984;71(3):230-233. doi:10.1002/bjs.1800710324
20. Sivak MV Jr. EUS for bile duct stones: how does it compare with ERCP? *Gastrointest Endosc.* 2002;56(6 Suppl): S175-S177. doi:10.1067/mge.2002.129017
21. Laing FC. The gallbladder and bile ducts. In: Rumack CM, Wilson SR, Charboneau JW, eds. *Diagnostic Ultrasound.* (2nd ed). St. Louis, MO: Mosby; 1998:175-223.
22. Mark DH, Flamm CR, Aronson N. Evidence-based assessment of diagnostic modalities for common bile duct stones. *Gastrointest Endosc.* 2002;56(6 Suppl): S190-194. doi:10.1067/mge.2002.129010
23. Hallal AH, Amortegui JD, Jeroukhimov IM, et al. Magnetic resonance cholangiopancreatography accurately detects common bile duct stones in resolving gallstone pancreatitis. *J Am Coll Surg.* 2005;200(6):869-875. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2005.02.028
24. Okan I, Bas G, Sahin M, et al. „Diagnostic value of MRCP in biliary pancreatitis: result of long-term follow-up”. *Acta Chir Belg.* 2012;112(5):359-364. doi:10.1007/00015458.2012.11680852
25. Frossard JL, Hadengue A, Amouyal G, et al. Choledocholithiasis: a prospective study of spontaneous common bile duct stone migration. *Gastrointest Endosc.* 2000;51(2):175-179. doi:10.1016/s0016-5107(00)70414-7
26. Fogel EL, Sherman S. Acute biliary pancreatitis: when should the endoscopist intervene? *Gastroenterology.* 2003;125(1):229-235. doi:10.1016/s0016-5085(03)00806-0
27. Thomson SR, Hendry WS, McFarlane GA, Davidson AI. Epidemiology and outcome of acute pancreatitis. *Br J Surg.* 1987;74(5):398-401. doi:10.1002/bjs.1800740526
28. Neoptolemos JP, Carr-Locke DL, London NJ, Bailey IA, James D, Fossard DP. Controlled trial of urgent endoscopic retrograde cholangiopancreatography and endoscopic sphincterotomy versus conservative treatment for acute pancreatitis due to gallstones. *Lancet.* 1988;2(8618):979-983. doi:10.1016/s0140-6736(88)90740-4
29. Fan ST, Lai EC, Mok FP, Lo CM, Zheng SS, Wong J. Early treatment of acute biliary pancreatitis by endoscopic papillotomy. *N Engl J Med.* 1993;328(4):228-232. doi:10.1056/NEJM199301283280402
30. Kozarek R. Role of ERCP in acute pancreatitis. *Gastrointest Endosc.* 2002;56(6 Suppl): S231-S236. doi:10.1067/mge.2002.129006
31. Tse F, Yuan Y. Early routine endoscopic retrograde cholangiopancreatography strategy versus early conservative management strategy in acute gallstone pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(5):CD009779. Published 2012 May 16. doi:10.1002/14651858.CD009779.pub2
32. Kingsnorth A, O'Reilly D. Acute pancreatitis. *BMJ.* 2006;332(7549):1072-1076. doi:10.1136/bmj.332.7549.1072
33. Bignell M, Dearing M, Hindmarsh A, Rhodes M. ERCP and endoscopic sphincterotomy (ES): a safe and definitive management of gallstone pancreatitis with the gallbladder left in situ. *J Gastrointest Surg.* 2011;15(12):2205-2210. doi:10.1007/s11605-011-1729-x
34. Chang L, Lo S, Stabile BE, Lewis RJ, Toosie K, de Virgilio C. Preoperative versus postoperative endoscopic retrograde cholangiopancreatography in mild to moderate gallstone pancreatitis: a prospective randomized trial. *Ann Surg.* 2000;231(1):82-87. doi:10.1097/00006676-200001000-00012
35. Moretti A, Papi C, Aratari A, et al. Is early endoscopic retrograde cholangiopancreatography useful in the management of acute biliary pancreatitis? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Dig Liver Dis.* 2008;40(5):379-385. doi:10.1016/j.dld.2007.12.001
36. Tenner S, Baillie J, Dewitt J, Vege SS; American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guidelines: management of acute pancreatitis. [published correction appears in *Am J Gastroenterol.* 2014 Feb;109(2):302]. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(9):1400-1416. doi:10.1038/ajg.2013.218
37. Greenberg JA, Hsu J, Bawazeer M, et al. Clinical practice guideline: management of acute pancreatitis. *Can J Surg.* 2016;59(2):128-140. doi:10.1503/cjs.015015
38. Crockett SD, Wani S, Gardner TB, Falck-Ytter Y, Barkun AN; American Gastroenterological Association Institute Clinical Guidelines Committee. American Gastroenterological Association Institute Guideline on Initial Management of Acute Pancreatitis. *Gastroenterology.* 2018;154(4):1096-1101. doi:10.1053/j.gastro.2018.01.032
39. Taylor E, Wong C. The optimal timing of laparoscopic cholecystectomy in mild gallstone pancreatitis. *Am Surg.* 2004;70(11):971-975.
40. da Costa DW, Bouwense SA, Schepers NJ, et al. Same-admission versus interval cholecystectomy for mild gallstone pancreatitis (PONCHO): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;386(10000):1261-1268. doi:10.1016/S0140-6736(15)00274-3
41. Bakker OJ, van Santvoort HC, Hagens JC, et al. Timing of cholecystectomy after mild biliary pancreatitis. *Br J Surg.* 2011;98(10):1446-1454. doi:10.1002/bjs.7587
42. Jee SL, Jarmin R, Lim KF, Raman K. Outcomes of early versus delayed cholecystectomy in patients with mild to moderate acute biliary pancreatitis: A randomized prospective study. *Asian J Surg.* 2018;41(1):47-54. doi:10.1016/j.asjsur.2016.07.010
43. Mofidi R, Duff MD, Wigmore SJ, Madhavan KK, Garden OJ, Parks RW. Association between early systemic inflammatory response, severity of multiorgan

- dysfunction and death in acute pancreatitis. *Br J Surg.* 2006;93(6):738-744. doi:10.1002/bjs.5290
44. Kelly TR, Wagner DS. Gallstone pancreatitis: a prospective randomized trial of the timing of surgery. *Surgery.* 1988;104(4):600-605.
45. Nguyen GC, Rosenberg M, Chong RY, Chong CA. Early cholecystectomy and ERCP are associated with reduced readmissions for acute biliary pancreatitis: a nationwide, population-based study. *Gastrointest Endosc.* 2012;75(1):47-55. doi:10.1016/j.gie.2011.08.028
46. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology.* 2013;13(4 Suppl 2): e1-e15. doi:10.1016/j.pan.2013.07.063
-

Recepționat – 11.04.2022, acceptat pentru publicare – 08.07.2022

Autor corespondent: Liuba Strelțov, e-mail: liuba.streltov@usmf.md

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

Declarația de finanțare: Autorii declară lipsa de finanțare.

Citare: Strelțov L, Revencu S, Beschieru E, Gaidău R, Rojnoveanu Gh. Diagnosticul și tratamentul pancreatitei acute biliare în era chirurgiei minim invazive [Diagnosis and treatment of acute biliary pancreatitis in the era of minimally invasive surgery]. *Arta Medica.* 2022;83(2):4-14.



DOI: 10.5281/zenodo.6850633

UDC: 616.72-002:616.517-078:575

VALOAREA MARKERILOR IMUNOGENETICI ÎN DIAGNOSTICUL PRECOCE AL ARTRITEI PSORIAZICE

THE VALUE OF IMMUNOGENETIC MARKERS IN THE EARLY DIAGNOSIS OF PSORIATIC ARTHRITIS

Eugeniu Russu¹, Liliana Groppa^{1,2}, Lia Chişlari¹, Victor Cazac^{1,2}, Larisa Rotaru^{1,2}

¹ Departamentul de Medicină Internă Disciplina de reumatologie și nefrologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chişinău, Republica Moldova

² Laboratorul de reumatologie, Spitalul Clinic Republican „Timofei Moşneaga”, Chişinău, Republica Moldova

Rezumat

Obiective. Studiarea markerilor genetici proinflamatori ai artritei psoriazice și importanța diagnosticului precoce a acesteia.

Materiale și metode. Studiul actual a inclus 104 pacienți cu artrită psoriazică. Diagnosticul de artrită psoriazică a fost stabilit în baza avizului de specialitate a doi reumatologi calificați, evaluarea totală a manifestărilor individuale ale bolii, precum și criteriile general acceptate pentru artrită psoriazică CASPAR.

Rezultate. Primul grup a constat din pacienți cu artrită psoriazică precoce cu o durată a bolii mai mică de 2 ani (n=51), al doilea – artrită psoriazică tardivă, în care durata bolii a fost mai mare de 2 ani (n=53). În grupul principal, comparativ cu grupul de control, s-a constatat o creștere a frecvenței HLA - B13, B16 (38) și B27 (23,2%, 23,2% și, respectiv, 20,2%, iar în grupul de control 10%, 4,7% și 7,3%, respectiv). A existat o tendință de reducere a frecvenței antigenului B7 la pacienții cu artrită psoriazică în comparație cu grupul de control (12,1% și, respectiv, 21,3%, p=0,09).

Discuții. Debutul psoriazisului la o vârstă fragedă a fost asociat cu HLA-B13 (OR=3,29; p<0,001). Frecvența de detectare a antigenului B38 (subtipul HLA-B16) a fost crescută în toate stadiile radiologice ale artritei psoriazice și a fost de – 16,4% în stadiul I-IIA, 25% – în IIB, 40,9% – în III-IV, comparativ cu 8,7% în grupul de control, în timp ce puterea conexiunii asociative a crescut cu o creștere a severității distrugerii articulațiilor.

Concluzii. Alela B16 (38) este conjugată cu variante poliartrite și interfalangiene distale ale sindromului articular, precum și artrită erozivă, B13 – cu varianta interfalangiană distală și B27 – cu varianta poliarticulară și spondiloartrită. Riscul de psoriazis la o vârstă tânără este asociat cu HLA-B13 și la o vârstă mai înaintată cu HLA-B27.

Cuvinte cheie: artrita psoriazică, alele HLA, markerii imunogenetici

Summary

Objectives. The study of pro-inflammatory genetic markers of psoriatic arthritis and its importance in early diagnosis.

Materials and methods. The current study included 104 patients with psoriatic arthritis. The diagnosis of psoriatic arthritis was established on the basis of the specialized opinion of two qualified rheumatologists, the total evaluation of the individual manifestations of the disease, as well as the generally accepted criteria for CASPAR psoriatic arthritis.

Results. The first group consisted of patients with early psoriatic arthritis with a duration of the disease less than 2 years (n=51), the second – tardive psoriatic arthritis, in which the duration of the disease was more than 2 years (n=53). In the main group, compared to the control group, there was an increase in the frequency of HLA - B13, B16 (38) and B27 (23.2%, 23.2% and 20.2%, respectively, and in the control group 10%, 4.7% and 7.3%, respectively). There was a tendency to reduce the frequency of B7 antigen in patients with psoriatic arthritis compared to control group (12.1% and 21.3%, respectively, p=0.09).

Discussions. The onset of psoriasis at an early age was associated with HLA-B13 (OR=3.29; p<0,001). The detection frequency of B38 antigen (subtype HLA-B16) was increased at all radiological stages of psoriatic arthritis and was – 16.4% in stage I-IIA, 25% – in IIB, 40.9% – in III-IV compared to 8.7% in the control group, while the strength of the associative connection increased with an increase in the severity of joint destruction.

Conclusions. The allele B16(38) is conjugated with polyartritic and interphalangeal distal variants of the joint syndrome, as well as erosive arthritis, B13 - with the distal interphalangeal variant and B27 - with polyarticular variant and spondyloarthritis. The risk of psoriasis at a young age is associated with HLA-B13 and at an older age with HLA-B27.

Keywords: psoriatic arthritis, HLA alleles, immunogenetic markers

Introducere

Artrita psoriazică (APs) se prezintă ca o boală inflamatorie articulară cu potențial distructiv și invalidizant, asociată de cele mai multe ori psoriazisului cutanat, deși tabloul clinic poate decurge și fără afectarea acesteia în 35% de cazuri [1].

Incidența APs la nivel internațional atinge pragul de 20%, iar la momentul de față aceasta continue să prezinte

o provocare de diagnostic și tratament. În ultimul deceniu, studiile epidemiologice au demonstrat că artrita psoriazică este asociată cu un risc major de mortalitate. Diagnosticul precoce este important pentru a preveni invaliditatea funcțională pe termen lung și pentru a asigura un management adecvat, fără ca aceasta să conducă la apariția afectărilor articulare mutilante [2, 3].

Prevalența artritei psoriazice e evidențiată la intervalul de vârstă 20-50 ani, iar ambele sexe sunt afectate egal. Din păcate nu există date despre profilaxia primară, deoarece nu este cunoscută etiologia exactă a acestei afecțiuni. Se realizează așa-numita profilaxie secundară, cea axată pe prevenirea deteriorării stării pacientului după debutul bolii, menită să mențină capacitatea funcțională a articulațiilor și să încetinească progresia APs [3, 4].

APs, de obicei, are o evoluție violentă cu progresie spre mutilare osteo-articulară. APs are o tendință de recidive, în special cu procese inflamatorii oculare și urogenitale. Mortalitatea este provocată, preponderent, de afectarea cardiacă specifică. Fiind o boală cronică progresivă a sistemului musculo-scheletal, care afectează 0,1-1% din populația generală și ~20% dintre pacienții cu psoriazis [5, 6].

Există diferențe semnificative în estimările epidemiologice între studii, probabil legate de diferențele metodologice și geografice. În timp ce majoritatea studiilor arată o creștere a prevalenței în ultimii ani, totuși, subdiagnosticul APs persistă [2, 7]. APs apare, de obicei, la vârsta de 40 până la 50 de ani, dar boala debutează atât la copiii mici cât și la pacienții vârstnici [3, 7, 8]. Psoriazisul vulgar este cel mai frecvent tip de psoriazis asociat cu APs. O mică proporție (4-5%) din cazurile date sunt legate de psoriazisul gutat și pustular [9-11]. Raportul bărbați-femei este de la 0,7:1 la 2,1:1. Aproximativ 10-37% dintre pacienți au boli de piele și articulații simultan afectate, iar 6-18% dintre pacienți au artrită premergătoare psoriazisului [12, 13].

Observațiile clinice au demonstrat că numai 5% dintre bolnavi dezvoltă artrită deformantă, iar 97% dintre ei, într-o perioadă de 10 ani, au lipsit de la muncă mai puțin de un an. Fiind o boală cu afectare multiorganică, aceasta afectează pacienții atât fizic, cât și psihologic. Cea mai mare prioritate revine ameliorării durerii, dar și capacității de a funcționa și participa la viața socială [6, 10, 12].

Distrucția articulară, evidențiată la rezultatele radiografiei, reprezintă o problemă semnificativă pentru pacienții care suferă de artrită reumatoidă sau artrită psoriazică. Aparent ireversibil și frecvent progresiv, procesul de distrucție articulară precedă tabloul clinic al patologiei. Cu toate acestea, nu toți pacienții sunt susceptibili de a dezvolta artrita reumatoidă și psoriazică. Prin urmare, este important de a identifica acest tip de pacienți pentru a iniția un tratament agresiv cât mai curând posibil, pentru a preveni potențialele leziuni ireversibile ale articulațiilor interesate [2, 9, 14].

Este clar că un biomarker genetic, care ar putea prezice leziunile articulare într-un stadiu incipient ar veni în sprijinul unei tactici de tratament adecvate și individualizate. Deși mulți biomarkeri genetici au fost raportați în literatura de specialitate pentru artrita reumatoidă și psoriazică, relativ puțini au ajuns în utilizarea clinică, iar numărul acestora rămâne stagnat deja pentru o perioadă îndelungată.

Scopul studiului a fost studierea markerilor genetici proinflamatori ai artritei psoriazice și importanța diagnosticului precoce al acesteia.

Obiectivele studiului au fost următoarele:

1. Studiul expresiilor clinico-paraclinice ale artritei

psoriazice în etapa precoce și tardivă a bolii;

2. Cercetarea markerilor genetici proinflamatori cu rol în diagnosticul precoce al artritei psoriazice;

3. Aprecierea valorii metodelor imagistice în diagnosticul precoce al artritei psoriazice.

Material și metode

Studiul actual a inclus 104 pacienți cu APs care au fost internați în secțiile de reumatologie și artrologie ale IMSP Spitalul Clinic Republican "Timofei Moșneaga" din anul 2019 până în 2022 (Aviz favorabil al Comitetului de Etică a Cercetării la nr.21 din 21.12.2019). Diagnosticul de APs a fost stabilit în baza avizului de specialitate a doi reumatologi calificați, evaluarea totală a manifestărilor individuale ale bolii, precum și criteriile general acceptate pentru APs CASPAR [3, 12, 14]. Principalele semne ale criteriilor CASPAR includ artrita, spondilita sau entezita.

Criteriile moderne general acceptate au fost utilizate pentru a analiza activitatea inflamatorie, inclusiv NAD, NAT, indicele combinat DAS28 și indicele de activitate al spondilitei BASDAI. Scala vizual-analogică (SVA) a fost utilizată pentru evaluarea subiectivă a durerii de către pacient. Sindromul cutanat a fost evaluat folosind indicele PASI de activitate și prevalența psoriazisului [2, 6, 10, 11].

De asemenea, au fost luate în considerare semne foarte sensibile de APs, cum ar fi artrita digitală (deteriorarea a trei articulații ale unui deget) și dactilita (îngroșarea difuză a întregului deget). La evaluarea dactilitelor, s-a acordat atenție localizării degetelor afectate (mâini și/sau plante), numărului (dactilitei multiple > 3), precum și duratei procesului inflamator (evoluție acută < 3 luni, cronică > 3 luni.).

La evaluarea entezopatiei a fost utilizat scorul entezitei MASES (*Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score*) [12, 13, 14]. Punctajul maxim a fost de 13 puncte. Durerea a fost, de asemenea, luată în considerare în regiunea aponevrozei plantare.

Studiile parametrilor clinici generali, biochimici ai testelor de sânge și urină au fost efectuate prin metode unificate în departamentul laboratorului clinic și de diagnostic al IMSP Spitalul Clinic Republican "Timofei Moșneaga". Examinarea imunologică a pacienților a fost efectuată în laboratorul de imunologie și biologie moleculară.

Tipizarea serologică a antigenelor HLA - clasa I (A și B loci) a fost efectuată în laboratorul de genetică. Distribuția antigenelor HLA din clasa I a fost analizată la 99 de pacienți cu APs analizați de noi. Pentru testarea antigenelor HLA-A și B loci (clasa I) s-a utilizat un test microlimfocitotoxic standard. Grupul de control a fost format din 150 de donatori de teste sănătoase.

Examinarea radiologică a mâinilor, plantelor, pelvisului, precum și în conformitate cu indicațiile prezente a altor articulații și coloanei vertebrale a fost efectuată în departamentul de radiologie. Stadiul radiologic a fost determinat conform stadiilor Steinbroker. Pentru a cuantifica severitatea distrugerii cartilajului osos a fost utilizată metoda Sharp/van der Heijde modificată pentru APs, pentru a calcula numărul total de eroziuni (maximum 5 puncte în mâini și 10 puncte în picioare) și îngustarea fisurilor din articulațiile mâinilor și

plantelor (maximum 4 puncte). Scorul maxim de eroziune și îngustare a spațiilor articulare la mâini și plante în APs a fost de 518 puncte.

Analiza statistică a datelor a fost efectuată pe un computer personal folosind Microsoft Excel, pachetul statistic Statistica 9.0 și EpiInfo, versiunea 5 folosind statistici descriptive simple. Pentru trăsăturile cantitative care au o distribuție normală, rezultatele sunt prezentate sub formă de valori medii și deviații medii standard ($M \pm SD$). Pentru semnele care nu corespund distribuției normale, s-au utilizat mediana (Me) și intervalul interquartile (25%; 75%). Pentru a determina fiabilitatea diferențelor dintre valorile medii ale parametrilor numerici a fost utilizat testul T-Student, iar în absența unei distribuții normale și a prezenței unei dispersii mari a datelor, metoda neparametrică – criteriul Mann-

Whitney. Analiza relației dintre cele două caracteristici a fost efectuată folosind analiza corelației non-parametrice folosind metoda Spearman.

Semnificația statistică a diferențelor dintre antigenii HLA și măsurile de risc de boală (variantea evolutivă) a fost evaluată utilizând criteriul X^2 , criteriul Fisher și indicatorul raportului de cote (OR). Rezultatele au fost considerate fiabile la un nivel de semnificație $p < 0,05$.

Rezultate

Din totalul de pacienți chestionat s-au format 2 grupuri (tabelul 1). Primul grup a constat din pacienți cu APs precoce (APs-p) cu o durată a bolii mai mică de 2 ani ($n=51$), al doilea – APs tardivă (APs-t), în care durata bolii a fost mai mare de 2 ani ($n=53$).

Tabelul 1

Caracteristicile comparative ale pacienților cu artrită psoriazică precoce și tardivă

	APs-p, n=51	APs-t, n=53	P
Sex b/f	26/25	21/32	0,3
Vârsta medie, ani	41,0±12,9	43,7±12,6	0,3
Durata psoriazisului, ani	10,5±1,5	19,7±3,0	0,03
Durata APs, ani	1,0±0,6	15,4±2,4	0,0001
Varianta clinico-anatomică a sindromului articular:			
oligoartrită	22/43,1%	9/17%	0,004
poliartrită	17/33,3%	21/40%	0,5
interfalangiană distală	8/15,7%	8/15%	0,9
spondiloartrită	4/7,8%	10/19%	0,1
mutilantă	0	5/9,4%	0,03
Activitatea inflamatorie: DAS28	4,7±1,5	5,4±1,5	0,06
Stadiul radiologic al artritei (Steinbroker):			
I	13/25,5%	3/5,6%	0,01
IIA	25/49%	14/26,4%	0,02
IIB	5/9,8%	10/18,9%	0,2
III	2/3,9%	20/37,7%	0,0001
IV	0	4/7,5%	0,05
Stadiul sacroiliitei (Dale):			
I	10/19,6%	10/18,9%	0,9
II	16/31,4%	15/26,3 %	0,6
III	3 5,9%	6/11,3%	0,3
IV	0	7/13,2%	0,01
V	0	1/1,9%	0,3

Frecvența antigenelor HLA-A și -B loci la pacienții cu APs și donatorii sănătoși de testare este prezentată în tabelul 2. În grupul principal, comparativ cu grupul de control, s-a constatat o creștere a frecvenței HLA - B13, B16 (38) și B27 (23,2%, 23,2% și, respectiv, 20,2%, iar în grupul de control 10%, 4,7% și 7,3%, respectiv). A existat o tendință de reducere a frecvenței antigenului B7 la pacienții cu APs în comparație cu grupul de control (12,1% și, respectiv, 21,3%,

$p=0,09$) (Tabelul 2).

Antigenele HLA din clasa I au fost asociate cu caracteristicile sindromului articular al APs. Astfel, a existat o asociere a variantei interfalangiene distale a bolii cu B13 (OR=3,38; $p < 0,02$) și B16 (OR=3,95; $p < 0,01$), poliarticulară – cu B16 (OR=5,90; $p < 0,0001$) și B27 (OR=3,26; $p < 0,01$), spondiloartritică – cu B27 (OR=6,32; $p < 0,001$).

Tabelul 2*Distribuția antigenelor HLA la pacienții cu artrită psoriazică și la persoanele sănătoase din grupul de control*

HLA- antigen	APs (n=99)		Control (n=150)		OR [95% CI]	P
	Frecvența antigenului, %	Frecvența genelor	Frecvența antigenului, %	Frecvența genelor		
A1	23,7	0,1225	23,4	0,1248	1,23 [0,66; 2,99]	0,58
A2	56,6	0,3443	49,3	0,2880	1,34 [0,78; 2,30]	0,32
A3	25,3	0,1340	24,0	0,1282	1,07 [0,57; 2,01]	0,94
A9	26,3	0,1415	22,0	0,1168	1,96 [0,67; 2,38]	0,53
A10	15,2	0,0791	18,0	0,0945	0,81 [0,39; 1,70]	0,68
A11	10,0	0,0513	11,3	0,0582	0,88 [0,36; 2,14]	0,92
A19	16,2	0,0846	22,7	0,1208	0,66 [0,32; 1,33]	0,27
A28	4,0	0,0202	8,0	0,0408	0,48 [0,13; 1,8]	0,33
A blanc	-	0,0225	-	0,0279	-	-
B5	12,1	0,0625	15,3	0,0797	0,76 [0,34; 1,70]	0,60
B7	12,1	0,0625	21,3	0,1129	0,51 [0,23; 1,10]	0,09
B8	12,1	0,0625	13,3	0,0689	0,90 [0,39; 2,04]	0,93
B12	13,1	0,0678	16,0	0,0835	0,79 [0,36; 1,74]	0,66
B13	23,2	0,1236	10,0	0,0513	2,72 [1,27; 5,87]	0,01
B14	2,0	0,0101	6,7	0,0341	0,29 [0,04; 1,45]	0,17
B15	8,1	0,0414	12,0	0,0619	0,64 [0,25; 1,63]	0,43
B16	26,3	0,1398	8,7	0,0445	3,95 [1,82; 8,66]	0,0002
B38	23,2	0,1236	4,7	0,0238	6,18 [2,38; 16,68]	0,0001
B39	3,1	0,0156	4,0	0,0202	1,33 [0,29; 6,91]	0,95
B17	13,1	0,0678	8,0	0,0408	1,74 [0,71; 4,22]	0,27
B18	7,0	0,0356	10,0	0,0513	0,68 [0,24; 1,88]	0,57
B21	4,0	0,0202	5,3	0,0269	0,75 [0,18; 2,84]	0,87
B22	2,0	0,0101	4,7	0,0238	0,42 [0,06; 2,27]	0,45
B27	20,2	0,1067	7,3	0,0372	3,20 [1,37; 7,56]	0,005
B35	16,2	0,0846	20,0	0,1056	0,77 [0,37; 1,58]	0,55
B37	1,0	0,0050	2,7	0,0136	0,37 [0,02; 3,60]	0,65
B40	9,1	0,0466	12,0	0,0619	0,73 [0,29; 1,82]	0,61
B41	7,1	0,0362	2,0	0,0101	3,73 [0,84; 18,7]	0,1
B47	1,0	0,0050	0,7	0,0035	1,52 [0,00; 56,3]	0,67
B blanc	-	0,0472	-	0,0750	-	-

Frecvența expresiei variantelor clinico-anatomice individuale ale sindromului articular a fost diferită la pacienții cu APs-p și APs-t (în APs-p comparativ cu APs-t, varianta oligoarticulară a fost semnificativ mai probabil să fie observată (43,1% și, respectiv, 19%, $p=0,01$) și mai rar varianta spondiloartritei (7,8% și 19%, respectiv, $p=0,1$), în timp ce varianta poliartritei (33,3% și 38%, respectiv, $p = 0,6$)

și interfalangeană distală (15,7% și 15%, respectiv, $p=0,9$) au fost depistate cu aceeași frecvență. În ceea ce privește varianta mutilantă, aceasta a fost observată numai la APs-t.

În primele 3 luni, varianta oligoarticulară a sindromului articular a fost observată la marea majoritate a pacienților (75,4%), în timp ce varianta poliarticulară a fost detectată semnificativ mai rar (13,7%) (tabelul 3).

Tabelul 3

Frecvența afectării articulațiilor și coloanei vertebrale în artrita psoriazică precoce

Varianta sindromului articular	0-3 luni n=51	4-6 luni n=45	7-12 luni n=30	12-24 luni n=21
Oligoartrită	38 (74,5%)	26 (57,8%)	10 (33,3%)	6 (28,6%)
Poliartrită	7 (13,7%)	12 (26,6%)	12 (40%)	10 (47,6%)
Interfalangiană distală	3 (5,9%)	4 (8,9%)	5 (16,7%)	3 (14,3%)
Spondiloartrită	3 (5,9%)	3 (6,7%)	3 (10%)	2 (9,5%)
Durere inflamatorie la nivelul coloanei vertebrale (total)	8 (15,7%)	9 (20%)	13 (43,3%)	12 (57,1%)

Pe măsură ce boala a progresat, incidența oligoartritei a scăzut, iar poliartrita a crescut semnificativ. După 3 și 6 luni de la începutul prezentării clinice a APs, s-au observat leziuni articulare limitate la 74,5% și, respectiv, 58% dintre pacienți, iar până la sfârșitul celui de-al 2-lea an, oligoartrita a fost observată la 28,6% dintre pacienți și poliartrita la 47,6%. Prevalența variantelor distale (5,8% până la 14,3%) și

spondiloartritică (5,8% până la 9,5%) a crescut, de asemenea, deși diferențele au fost nesigure.

Expresia clinică a APs-p în primii 2 ani nu numai că a fost diferită în polimorfism, dar s-a schimbat și pe măsură ce boala s-a dezvoltat. În primele 3 luni în APs cel mai adesea au fost implicate articulațiile metatarso-falangiene (MTF) (41.2%) și interfalangiene proximale (IFP) (37.3%) la

Tabelul 4

Localizarea artritei în diferite etape ale artritei psoriazice

Articulații	I (0-3 luni) n=51	II (4-6 luni) n=45	III (7-12 luni) n=30	IV (13-24 luni) n=21
IFD mâini	8 (15,7%)	13 (28,9%)	15 (50%) I vs III p=0,001	8 (38,9%) I vs IV p=0,04
IFP mâini	14 (27,5%)	12 (26,7%)	14 (46,7%)	11 (52,4%) I vs IV p=0,04
MCF	6 (11,8%)	10 (22,2%) II vs IV p=0,01	11 (36,7%)	11 (52,4%) I vs III p=0,01 I vs IV p=0,0004
Radiocarpene	9 (17,6%)	8 (17,8%)	6 (20%)	7 (33,3%)
Coatelor	1 (2%)	2 (4,4%) II vs IV p=0,03	2 (6,7%)	4 (19%) I vs IV p=0,01
Articulațiile umărului	2 (3,9%)	3 (6,7%)	4 (13,3%)	4 (19%)
Temporomandibulare	2 (3,9%)	2 (4,4%)	1 (3,3%)	0
Sternoclaviculare	0	1 (2,2%)	2 (6,7%)	2 (9,5%)
Articulațiile coxofemorale	1 (2%) I vs II p=0,02	6 (13,3%)	2 (6,7%)	1 (4,8%)
Articulațiile genunchiului	14 (27,5%)	9 (20%)	12 (40%)	6 (28,6%)
Articulațiile talocrurale	15 (29,4%)	11 (24,4%)	9 (30%)	9 (42,9%)
MTF	21 (41,2%)	21 (46,7%)	11 (36,7%)	12 (57,1%)
IFP plantelor	19 (37,3%)	19 (42,2%)	15 (50%)	11 (52,4%) I vs IV p=0,04
IFD plantelor	16 (31,4%)	17 (37,8%)	12 (40%)	9 (42,9%)

plante. Până la sfârșitul celui de-al 2-lea an al bolii, afectarea articulațiilor mâinilor și plantelor a avut loc cu aproximativ aceeași frecvență (Tabelul 4). Astfel, artrita articulațiilor interfalangiene distale (IFD) a mâinilor a fost detectată la 33,3% dintre pacienți și plante – în 42,9%, artrita IFP – în 47,6% și, respectiv, 52,4%, metacarpo-falangiene (MCF) – în 52,4% și MTF – în 57,1%.

În primele 3 luni APs a înregistrat cazuri izolate de afectare a articulațiilor mari ale extremităților superioare și destul de des – articulațiilor mari ale extremităților inferioare (genunchi și talocrurale). Pe măsură ce boala se dezvoltă, implicarea în procesul patologic al articulațiilor extremităților superioare are loc cu aproximativ aceeași frecvență ca și cele inferioare.

Artrita IFD a fost detectată la 18 (35,3%) pacienți cu APs-p, în timp ce varianta distală a sindromului articular (mai mult de 50% din leziunile articulare ale acestei localizări) a fost observată la 8 (15,7%) pacienți cu APs-p. La pacienții cu leziuni IFD, pe lângă artrita acestei localizări, au fost observate leziuni multiple ale articulațiilor mici ale mâinilor și plantelor, în timp ce activitatea inflamatorie ridicată a fost observată mai des în funcție de indicatorul DAS28. Pacienții cu artrită IFD s-au caracterizat prin distrugerea mai severă a cartilajului osos. Astfel, în grupul de pacienți cu leziuni IFD, eroziunea acestei localizări a fost detectată la 4 (22,2%) pacienți, în timp ce în grupul de pacienți fără leziuni ale IFD – numai în 1 (2,7%), $p = 0,03$.

Într-un studiu detaliat al semnificației clinice a artritei IFD la pacienții cu APs-p, a fost dezvoltată relația sa cu NAD ($r=0,43$ $p=0,001$), NAT ($r=0,47$ $p=0,0001$), entezite confirmate ultrasonografic ($r=0,40$ $p=0,001$) [5, 9, 11], DAS28 ($r=0,30$ $p=0,002$). În plus, a fost dezvoltată o asocieră cu indicele Sharp/van der Heijde ($r=0,45$ $p=0,001$).

Conform datelor noastre, s-au observat modificări radiologice minime, cum ar fi osteoporoza juxtarticulară și osteoporoza în combinație cu îngustarea fantelor articulare (stadiul I și IIA) la 74,5% dintre pacienții cu APs-p. În ciuda faptului că artrita erozivă a fost observată mai des la pacienții cu APs-t, decât la pacienții cu APs-p (la 64% și, respectiv, 13,7% dintre pacienți, $p=0,0001$), eroziunea superficială unică în combinație cu osteoporoza periarticulară și îngustarea fantelor articulare (stadiul IIB) a fost observată cu aproximativ aceeași frecvență în ambele grupuri (9,8% și 18,9%, respectiv, $p=0,2$).

În studiul de față, periostita, precum și dactilita cu entezită, au fost observate mai des la APs activă pe termen lung decât la APs-t (28,3% și, respectiv, 17,6%, $p=0,1$). Acest fapt indică importanța acestor simptome, interdependența lor și o prevalență destul de ridicată nu numai în stadiile târzii, ci și în cele incipiente ale bolii. În examinarea radiologică a pelvisului, sacroiliita a fost detectată la 37,3% dintre pacienții cu APs-p și la 64,2% – APs-t ($p=0,004$).

Discuții

Debutul psoriazisului la o vârstă fragedă a fost asociat cu HLA-B13 (OR=3,29; $p<0,001$). Frecvența de detectare a antigenului B38 (subtipul HLA-B16) a fost crescută în toate stadiile radiologice ale APs și a fost de – 16,4% în stadiul

I-IIA, 25% în IIB, 40,9% în III-IV comparativ cu 8,7% în grupul de control, în timp ce puterea conexiunii asociative a crescut cu o creștere a severității distrugerii articulațiilor. Astfel, în grupul de pacienți cu APs stadiul III-IV comparativ cu grupul de pacienți cu I-IIA, relația asociativă a antigenului B16(38) cu procesul eroziv a fost semnificativ mai mare (OR=14,14 [3,98; 51,75] și OR=4,01 [1,32; 12,40], $p=0,02$, respectiv).

În primele 3 luni, varianta oligoarticulară a sindromului articular a fost observată la marea majoritate a pacienților (75,4%), în timp ce varianta poliarticulară a fost detectată semnificativ mai rar (13,7%) (tabelul 3). Pe măsură ce boala a progresat, incidența oligoartritei a scăzut, iar poliartrita a crescut semnificativ. După 3 și 6 luni de la începutul prezentării clinice a APs, s-au observat leziuni articulare limitate la 74,5% și, respectiv, 58% dintre pacienți, iar până la sfârșitul celui de-al 2-lea an, oligoartrita a fost observată la 28,6% dintre pacienți și poliartrita la 47,6%. Prevalența variantelor distale (5,8% până la 14,3%) și spondiloartritică (5,8% până la 9,5%) a crescut, de asemenea, deși diferențele au fost nesigure.

Într-un studiu detaliat al semnificației clinice a artritei IFD la pacienții cu APs-p, a fost dezvoltată relația sa cu NAD ($r=0,43$ $p=0,001$), NAT ($r=0,47$ $p=0,0001$), entezite confirmate ultrasonografic ($r=0,40$ $p=0,001$), DAS28 ($r=0,30$ $p=0,002$). În plus, a fost dezvoltată o asocieră cu indicele Sharp/van der Heijde ($r=0,45$ $p=0,001$) [6, 8-11].

În studiul de față, periostita, precum și dactilita cu entezită, au fost observate mai des la APs activă pe termen lung decât cu APs-t (28,3% și, respectiv, 17,6%, $p=0,1$). Acest fapt indică importanța acestor simptome, interdependența lor și o prevalență destul de ridicată nu numai în stadiile târzii, ci și în stadiile incipiente ale bolii. În examinarea radiologică a pelvisului, sacroiliita a fost detectată la 37,3% dintre pacienții cu APs-p și la 64,2% – APs-t ($p=0,004$).

În APs-p, dactilita acută ($n=17$) a fost caracterizată de tendinita izolată fără sinovită concomitentă (53% în dactilită acută și 2,1% în cronică, $p=0,0001$), în timp ce dactilita cronică ($n=48$) a fost însoțită de tendinita cu sinovită (52,1% în dactilita cronică și 11,8% în acută, $p=0,01$). Astfel, dactilitele acute au fost asociate cu tendinite izolate, în timp ce pentru o evoluție mai îndelungată de dactilită s-a caracterizat printr-o combinație de sinovite cu tendinite. Un model similar a fost observat la rezonanța magnetică nucleară a dactilitei acute și cronice în APs-t.

Concluzii

1. Stadiul precoce al artritei psoriazice (APs-p) se caracterizează prin heterogenitatea pronunțată a mani-festărilor sindromului articular și leziuni ale aparatului tendon-ligamentar. În APs-p oligoartrita și variantele poli-articulare sunt cele mai frecvente, mai puțin frecvent – interfalangiană distală și spondiloartritică. În primele 3 luni de la debutul manifestărilor clinice ale APs, oligoartrita a fost observată la 75,4% dintre pacienți și poliartrita la 14% ($p=0,0001$), iar după 6 luni – 63% și, respectiv, 26,6% ($p=0,001$). Cu o înaintare a duratei bolii, numărul pacienților cu poliartrită a crescut, iar până la sfârșitul celui de-al 2-lea an a fost

determinată la 47,6% dintre pacienți, iar oligoartrita – la 28,6%.

2. În primele 3 luni ale bolii cel mai adesea artrita s-a localizat la articulațiile metatarsofalangiene (41,2%), interfalangiene proximale ale plantelor (37,3%), mai rar – genunchi (27,5%) și mult mai rar – cot (2%) și umăr (4%). Până la sfârșitul celui de-al 2-lea an al bolii, afectarea articulațiilor mâinilor și plantelor a avut loc cu aceeași frecvență (articulații metacarpiene – 52,4% și metatarsofalangiene – 57,1%).

3. Tabloul radiologic al APs-p s-a caracterizat prin osteoporoză juxtaarticulară (la 25,5% dintre pacienți), îngustarea fantelor articulare (în 49%), eroziune osoasă (în 13,7%), periostită (în 17,6%). Sacroiliita uni- și bilaterală (stadiul II conform Dale și mai mult) a fost detectată la 37,3% dintre

pacienți. Combinația de simptome radiologice de deteriorare a articulațiilor periferice și a scheletului axial cu un grad ridicat de probabilitate a făcut posibilă diagnosticarea APs într-un stadiu incipient.

4. La pacienții cu APs comparativ cu grupul de control (persoane sănătoase), a fost evidențiată o creștere a frecvenței HLA - B13, B16(38) și B27 (23,2%, 23,2% și, respectiv, 20,2%, iar în grupul de control 10%, 4,7% și 7,3%, $p=0,01$, $p=0,0001$, $p=0,01$). B16(38) este conjugat cu variante poliartrite și interfalangiene distale ale sindromului articular, precum și artrită erozivă, B13 – cu varianta interfalangiană distală și B27 – cu varianta poliarticulară și spondiloartrită. Riscul de psoriazis la o vârstă tânără este asociat cu HLA-B13 și la o vârstă mai înaintată cu HLA-B27.

Bibliografie

1. Gladman DD. Psoriatic arthritis. In: Harris ED, Budd RC, Genovese MC, Firestein GS, Sargent JS, Sledge CB, editors. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 7th ed. Philadelphia, PA: W.B. Saunders Co; 2005. pp. 1155-1164.
2. Kane D, Stafford L, Bresnihan B, FitzGerald O. A prospective, clinical and radiological study of early psoriatic arthritis: an early synovitis clinic experience. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42(12):1460-1468. doi:10.1093/rheumatology/keg384
3. Taylor WJ, Fellow DE, Helliwell PS. Case definition of psoriatic arthritis. *Lancet*. 2000;356(9247):2095-2096. doi:10.1016/S0140-6736(00)03417-6
4. Gladman DD, Shuckett R, Russell ML, Thorne JC, Schachter RK. Psoriatic arthritis (PSA) --an analysis of 220 patients. *Q J Med*. 1987;62(238):127-141.
5. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006;54(8):2665-2673. doi:10.1002/art.21972
6. Svensson B, Holmstrom G, Lindqvist U; Psoriatic Arthritis Register Group of the Swedish Society for Rheumatology. Development and early experiences of a Swedish psoriatic arthritis register. *Scand J Rheumatol*. 2002;31(4):221-225. doi:10.1080/030097402320318413
7. Punzi L, Pianon M, Bertazzolo N, et al. Clinical, laboratory and immunogenetic aspects of post-traumatic psoriatic arthritis: a study of 25 patients. *Clin Exp Rheumatol*. 1998;16(3):277-281.
8. McGonagle D, Tan AL. Are the classification criteria for Psoriatic arthritis better than existing criteria for diagnosing psoriatic arthritis? Comment on the article by Taylor et al. *Arthritis Rheum*. 2007;56(2):699-700. doi:10.1002/art.22411.
9. Harrison BJ, Hutchinson CE, Adams J, Bruce IN, Herrick AL. Assessing periarticular bone mineral density in patients with early psoriatic arthritis or rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(11):1007-1011. doi:10.1136/ard.61.11.1007
10. Gladman DD, Helliwell P, Mease PJ, Nash P, Ritchlin C, Taylor W. Assessment of patients with psoriatic arthritis: a review of currently available measures. *Arthritis Rheum*. 2004;50(1):24-35. doi:10.1002/art.11417
11. Rahman P, Gladman DD, Cook RJ, Zhou Y, Young G, Salonen D. Radiological assessment in psoriatic arthritis. *Br J Rheumatol*. 1998;37(7):760-765. doi:10.1093/rheumatology/37.7.760
12. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: a proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*. 1984;27(4):361-368. doi:10.1002/art.1780270401
13. Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis--oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica*. 1978;157(4):238-244. doi:10.1159/000250839
14. Gladman DD, Farewell V, Buskila D, et al. Reliability of measurements of active and damaged joints in psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 1990;17(1):62-64.

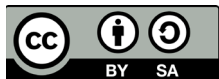
Recepționat – 22.03.2022, acceptat pentru publicare – 12.06.2022

Autor corespondent: Eugeniu Russu, e-mail: eugeniu.russu@usmf.md

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

Declarația de finanțare: Autorii declară lipsa de finanțare.

Citare: Russu E, Groppa L, Chișlari L, Cazac V, Rotaru L. Valoarea markerilor imunogenetici în diagnosticul precoce al artritei psoriazice [The value of immunogenetic markers in the early diagnosis of psoriatic arthritis]. *Arta Medica*. 2022;83(2):15-21.



DOI: 10.5281/zenodo.6850709

UDC: 616.24-002.5-085+004

THE ADVANTAGES AND CHALLENGES IN THE IMPLEMENTATION OF THE VIDEO-OBSERVED ANTI-TUBERCULOSIS TREATMENT

Evelina Lesnic, Tatiana Osipov, Alina Malic

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

Summary

Objectives. The national policy allows tuberculosis patients to benefit from 3 types of treatment options: 1. community directly observed treated when the treatment is delivered close to the patient's home, which is most extended. 2. directly observed treatment administrated in hospitals. 3. video-observed treatment. The purpose of the study was to assess the peculiarities of patients treated with video-observed compared with directly observed and the treatment effectiveness.

Material and methods. A prospective, case-control study, conducted in the 2020 year, which included 276 patients, from which 78 were treated remotely and included in the video-observed group and 198 cases were monitored by a trained health care worker when the patient swallow every dose, and included in the directly observed group.

Results. The remote treatment can be provided if the patient has an electronic device, wideband internet, have no contraindications, as deep social vulnerability, and mental impairment as a consequence of psychic diseases, alcohol abuse, and drug use. The complexity of the patient's risk factors endangers the treatment outcome, which did not differ significantly compared with patients treated with directly-observed treatment.

Conclusions. Video-observed treatment can be implemented at the national level in the actual epidemiological conditions of the Republic of Moldova if supporting measures for patients will be performed.

Keywords: tuberculosis, risk factors, video-assisted treatment, outcome

Introduction

Tuberculosis is an infectious and contagious disease caused by the *Mycobacterium tuberculosis* complex. It 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) [1]. 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) [2, 3]. In 2000 the Republic of Moldova approved the first National Program for Control and Prophylaxis of Tuberculosis, which led to the national implementation of the Directly Observed Treatment Short Course Chemotherapy (DOTS) also known as directly observed treatment (DOT) [4-6]. The activities corresponding to the Strategy's objectives were: 1. to ensure universal access to early diagnosis of all forms of tuberculosis, at least 85% of the estimated cases with rifampicin-resistant tuberculosis or multidrug-resistant tuberculosis by the end of 2020; 2. to ensure universal access of the patients to treatment through a patient-centered approach, achieving at least 85% success rate confirmed in new cases with bacteriologically confirmed tuberculosis and at least 75% success rate

confirmed in new cases with confirmed rifampicin-resistant tuberculosis or multidrug-resistant tuberculosis; 3. to perform complementary activities with other national health programs for reducing the burden of the co-infection TB and HIV co-infection to 5%; 4. to ensure prevention and maintaining the BCG vaccination rate of at least 95% in all newborns; 5. to strengthen the capacities of the health system to ensure effective control of tuberculosis. 6. to develop and implement new methods and innovative interventions in tuberculosis control; 7. to strengthen the involvement of the community and civil society organizations in tuberculosis control through the patient-centered approach, which is based on the principle to ensure the continuation of the treatment in the most affordable manner [6]. According to the national policy, the patients may benefit from the following treatment options: 1. community or home-based DOT when the treatment is delivered in the community close to the patient's home or work. 2. DOT is administered by specialized healthcare providers in hospitals or specialized services. 3. video-observed treatment (VOT), based on the principle that the staff involved in its performing can observe the administration of the anti-tuberculosis drugs using electronic devices (personal computer, notebook, smartphone with Android system) through a web camera [7]. The technology required for VOT is a broadband Internet and the availability of an electronic device connected to a specialized VOT platform. The option for VOT are real-time communication or recorded video. VOT can replace the DOT when video communication technology is available and the

healthcare providers and the patients are well trained. VOT allows evaluation the adherence to treatment from distance, avoiding the direct contact of the patient with the healthcare worker. VOT is more flexible for patients, achieves a higher level of interaction between patients and medical staff, and probably has a lower cost than DOT [7].

In the Republic of Moldova, the methodology of the VOT was established by the law no. 153-XVI from 4.07.2008 related to the control and prevention of tuberculosis, recommendations of the National Tuberculosis Control Program for 2016-2020, approved by decision no. 1160 from 20.10.2016, the objective of the Strategic Program for the Technological Upgrade of the Government (E-Transformare) approved by decision no. 710 from 10.09.2011 and the National Clinical Protocol „Tuberculosis in adults” 123 approved by the decision no.1081 from 29.12.2017 [7-10]. The regulation established that the responsibility for the initiation of the VOT lies on the pulmonologist specializing in tuberculosis and the primary healthcare worker responsible for the case management in the outpatient settings. In the Republic of Moldova (RM), the VOT facilitates the interaction between the healthcare worker and the patient, however, it does not replace the DOT. The enrolling criteria in video-observed treatment (VOT) in the RM are: 1) the patient has an available electronic device (personal computer, notebook, smartphone with android system) and a web camera through which the medical staff involved in its performing can observe the administration of the anti-tuberculosis drugs; 2) the patients are residing in the RM. 3) the patient can administrate independently the anti-tuberculosis treatment [7]. The technology required for VOT and the patient should have are broadband Internet and the availability of an electronic device connected to a specialized electronic platform. The platform should record the video which will be sent for validation. The steps to be performed by the trained healthcare worker are: a) before the initiation of the VOT the patient must be informed about the possibility to accomplish the treatment using the video assistance; b) to create an account on the site www.vot.tuberculosis.md on E-Sanatate platform on the page „Medici”; c) to identify if the patient is eligible according to the including criteria established in the „Eligibility Checklist for Including in VOT”; d) if the patient accomplishes 14 days of 100% treatment compliance the healthcare worker will appreciate him eligible according to the evaluation form „Eligibility Checklist for Including in VOT”; e) to decide to include or exclude the patient from VOT; f) to monitor and follow-up the patient according to the recommendations of the National Clinical Protocol 123 „Tuberculosis in adults” [7]. The trained patient will receive the anti-tuberculosis drugs for 14-30 days confirmed by his signature on the TB01 register. Before the video recording, the patient must prepare the drugs on white paper, visible on the webcam, and transparent glass with water in an illuminated place. After the onset of the video recording, the patient has to present himself and enumerate the drugs prepared and the number of the pills. The patient should be placed in front of the webcam and swallow the drugs one by one with the water prepared in the transparent glass.

The patient has to open the mouth and show the tongue after swallowing the pills. At the end of the administration, the patient will stop the video recording and will send it to validation. The healthcare worker must assess and validate the video recording from 1 to 3 points. The value 1 means the treatment was administrated and the dose was validated. The value 2 means that there is no certainty that the pills were swallowed. The value 3 means that the treatment was not administrated or the dose of a drug was not swallowed. The patient is responsible for storing the anti-tuberculosis drugs in special conditions such as dry and dark places, far from children. The regulation establishes excluding from VOT criteria or criteria which does not allow the patient to be enrolled in VOT. The patient should be treated using the DOT instead of VOT if: a) refuses to sign the informed consent for VOT; b) the therapeutic regimen includes injectable drugs; c) has no available electronic device (personal computer, notebook, smartphone); d) the electronic device has no Internet connection or the connection has a low speed; d) is unable to take independently the anti-tuberculosis drugs, e) is diagnosed with mental disorders. There are several criteria that ensure the transfer of the patient from VOT to DOT: a) the patient’s requirement; b) the patient fails to transmit for validation the recorded video for at least 2 days; c) the patient does not answer at the telephone; d) the hospitalization in the emergency department; e) imprisonment; f) the patient left the Republic of Moldova for more than 1 month; g) the patient has a low tolerance of the anti-tuberculosis drugs or experiences adverse drug effects; h) the referral pulmonologist decides to stop the VOT. Before the initiation of the VOT, the healthcare worker must register the patient on the site www.vot.tuberculoza.md and complete the electronic file of the health state („Dosarul electronic de sănătate”) with the patient’s data about diagnosis and treatment. Special duties are attributed to the nurse specialized in the patient’s case management, such as: a) supporting the patient in creating the account on www.vot.tuberculoza.md, b) explaining what means VOT and its principles; c) establishing the number of the doses, the frequency of the administration, the modality of the video recording and sending for validation, the steps to be followed in different issues (technical problems, lack of electricity, low Internet speed); d) receive and validate the video files and confirm the administration of the anti-tuberculosis drugs according to the recommended regimens; e) fill the treatment register TB01 after the VOT the validation of the video files; f) explain and ensure that the patient could recognize the clinical signs of the adverse drug reactions and declare them.

In the literature, there are no published studies about the peculiarities of patients enrolled in the VOT for tuberculosis and their treatment effectiveness which constituted the overall aim of the study.

The objectives of the study were: 1. assessment of the general peculiarities, social and epidemiological risk factors of patients with tuberculosis who undergone the VOT compared with DOT; 2. evaluation of the microbiological characteristics of tuberculosis patients who undergone the VOT compared with DOT; 3 assessment the final treatment

outcome in patients undergone the VOT compared with DOT establishing the main advantages and challenges in the implementation of the VOT.

Material and methods

There was realized a prospective, case-control research, conducted between 01.01.2020-31.12.2020 in Chisinau, the Republic of Moldova, in which were included 276 patients, from which 78 cases with pulmonary tuberculosis were treated remotely and included in the VOT group and 198 cases monitored by a trained health care worker when the patient swallow every dose, included in the DOT group. The research reported ethics committee approval (no. 14 from 21/11/2017) and the patient's consent was obtained. Including criteria in the research were: age more than 18 years old; diagnosis of pulmonary tuberculosis and informed consent. The main enrolment criteria in the VOT group was the treatment accomplished partially or totally as VOT and in the DOT group was the entire treatment was physically monitored. The study investigation schedule included information about sex, age, radiological aspects, microbiological patient status, treatment regimen, and the results of the treatment outcome. All patients with tuberculosis were investigated and treated according to the national clinical protocol. Statistical analysis was carried out using quantitative and qualitative research tests of the SPSS Statistics 23.0 software in which the paired sample t-test was performed. The differences were considered statistical significant with the probability of more than 95% and $p < 0.05$.

Results

According to the obtained data, the distribution according to sex, the male/female rate was 1.4/1, or 46 (58,9%) men and 32 (40,1%) women in the VOT group, and 148 (74,8%) men and 50 (25,2%) women in the DOT group. Statistical analysis proved that women were more frequently eligible for VOT and can be easily enrolled. The rate of men is statistically higher in the DOT groups, showing the complexity of the risk factors which exclude more frequently men from the VOT.

Repartition of patients in age groups, according to the WHO recommendation identified that the largest subgroups treated remotely were aged between 35 and 44 years old – 22 (28,2%) and between 25 and 34 years old – 21 (26,9%) patients. It was followed by patients from the youngest group, between 18 and 24 years old – 17 (21,8%). A lower rate was aged between 45 and 54 years old – 12 (15,4%) cases, and between 55 and 64 years old – 6 (7,7%) patients. Patients older than 65 years were not included in the VOT group.

In the DOT group, there were similar proportions of patients who that were included in the age groups 25 and 34 years old – 49 (24,7%), 35-44 years – 69 (24,7%) and 45-54 years – 44 (22,2%) were identified. In a lower proportion were patients aged between 18 and 24 years – 15 (7,6%), between 55 and 64 years – 33 (16,7%) and older 65 years – 8 (4,1%) cases. Statistical analysis demonstrated that young patients, which were more familiar with the information technologies (IT) tools were more frequently enrolled in VOT and should be the target of the new programs related to the implementation of the video technologies in the anti-tuberculosis therapeutic continuity (Table 1).

Table 1

Distribution of patients by sex, age and demographic data

Indices	Indicators	DOT group n=198	VOT group n=78	p
		n (P%)	n (P%)	
Gender	Men	148 (74,8)	46 (58,9)	<0,001
	Women	50 (25,2)	32 (40,1)	<0,001
Age groups	18-24 years	15 (7,6)	17 (21,8)	<0,01
	25-34 years	49 (24,7)	21 (26,9)	>0,05
	35-44 years	49 (24,7)	22 (28,2)	>0,05
	45-54 years	44 (22,2)	12 (15,4)	>0,05
	55-64 years	33 (16,7)	6 (7,7)	>0,05
	65 and more	8 (4,1)	0	>0,05
Residence	urban	112 (56,6)	72 (92,3)	<0,001
	rural	86 (44,5)	6 (7,7)	<0,001

When distributing patients from the VOT group, according to their economic status, it was established that the employed persons, which were contributing to the health budget by paying taxes, were one half of the group – 40 (51,3%) cases, followed by the unemployed – 24 (30,8%) patients. Every seventh patient was a student – 11 (14,1%) and a very low proportion – 3 (3,8%) cases were retired. In

the DOT, the majority of the patients were unemployed – 117 (59,1%), followed by the employed – 52 (26,2%), retired – 16 (8,1%), and students – 12 (6,1%) cases. The statistical analysis established that the low economical level significantly predominated in the DOT group and constituted a challenge that should be addressed before enrolment in remote treatment follow-up.

When distributing patients included in the VOT group, according to the civil state, was established that two-thirds of the group, 57 (73,1%) cases, were married and 21 (26,9%) were single state persons. In the DOT group, every second patient was married – 102 (51,5%), followed by the single-state patients – 96 (48,5%). The statistical evaluation concluded that single state patients were in an insignificantly higher proportion in the DOT group.

Assessing the educational level in the VOT group, it was established that most of the patients had completed the secondary educational level – 42 (53,8%) cases. Incomplete secondary level or primary level had 19 (24,4%) cases and professional or superior studies were identified in 17 (21,8%) patients. In the DOT group, incomplete secondary level or primary level had 118 (59,6%). Graduated the general secondary education in 51 (25,8%) cases and graduated professional-level – 29 (14,6%) cases. Statistical analysis identified the predominance of the low level of education, comprising the incomplete general and primary studies in the DOT group, and constitutes a challenge that should be taken into account before enrolling the patients in VOT.

Poor living conditions are related to the lack of centralized heating, water supply, and poor waste management. It is usually associated with a lack of knowledge, IT devices, the internet, as well as poor sanitation. Poor living conditions statistically predominated in the DOT group compared with the VOT group and must be taken into account before proposing remote treatment.

Following criteria as homelessness and lack of stable residence excluded the patients from the remote treatment and thus were not found in the VOT group. In the DOT group, almost every fourth patient had no stable living place or was homeless, which constituted a contraindication for the enrolment in remote therapeutic follow-up. It should be compulsory addressed if the extension of VOT is envisaged.

Migration constitutes a challenge for the completion of the anti-tuberculosis treatment and a contraindication for remote treatment. The patients with a recent history of migration, who returned from abroad in the last 12 months were 21 (10,7%) cases. The patients who were in the past or are actually labor migrants were every fourth, 16 (20,5%) cases, in the VOT group. So, one of the main advantages of remote treatment is to give the possibility to the patient to continue his economic activity and reduce the financial burden of the disease on his income.

Other mixed factors, which comprise social, economic, and epidemiological compounds evaluated were history of detention, harmful habits, and TB contact. The patients with a history of detention and detained during the course of the study were not enrolled in the remote treatment. A low number of patients with a history of detention was established in the DOT group. Mental disorders or neurological organic pathologies were established in 2 (1%) patients. So, those peculiarities should remain the indications for DOT, requiring hospitalization. The TB contact or the fact to be a member of a TB cluster predominated in the VOT group compared with the DOT group. This feature allowed the patient to acquire knowledge about the continuation and

duration of the treatment, and the follow-up and made them conscious of the advantages given by the VOT.

Comorbid patients were in a similar proportion in both groups and constituted almost one-third of selected cases. In the VOT group among the associated diseases were diagnosed 6 (10%) patients with gastrointestinal diseases, cardiovascular diseases – 9 (14%), nonspecific respiratory diseases – 5 (8%) cases, 2 (3%) patients with chronic renal disease, mental disorders in 2 (3%), diabetes in 2 (3%) and 5 (8%) patients were diagnosed with another nosological group of diseases. The HIV infection was a contraindication for the remote treatment and no patients were identified in the VOT group.

In the DOT group, 61 (30,8%) patients were diagnosed with associated diseases, among which the HIV infection constituted every seventh patient – 10 (16%) cases. Gastrointestinal diseases were diagnosed in 9 (15%) patients and chronic non-specific respiratory diseases in 7 (11%) patients. Cardio-vascular diseases were diagnosed in 8 (13%) cases, diabetes in 4 (6%) cases, mental diseases in 15 (24%), and other diseases in 5 (7%) patients (Table 2).

Mental impairment as the consequence of organic disorders, and addictions (alcohol abuse, drug use) were criteria that did not allow remote treatment, and no such patients were identified in the VOT group. In the DOT group, 12 (6,1%) patients were abusing alcohol and 1 (0,5%) drug user.

Tobacco smoking was established in a higher proportion in the DOT group. Patients living in TB clusters or who were in contact with TB patients were more frequently identified in the VOT group. Patients with comorbidities were identified in a similar proportion in both groups. There were not eligible to treat remotely the patients with HIV co-infection and no such patients were established in the VOT group (table 2).

The microbiological investigations revealed that one-third of the VOT group was microscopic positive for acid-fast-bacilli, 30 (38,5%) patients, specifying the low degree of positivity was confirmed in all patients. A low proportion of patients were identified to have positive bacteriological results at cultivation on solid Lowenstein-Jensen or liquid MGIT BACTEC media – 38 (48,7%) cases. The molecular genetic assay was performed in all cases, but positive results were obtained in 51 (65%) cases and all were rifampicin sensitive. No rifampicin-resistant patient was enrolled in the VOT treatment in the selected group as an excluding criteria from the remote follow-up. Patients with Rifampicin resistant or MDR-TB (RR/MDR-TB) were advised to undergo treatment in the specialized sanatorium for this type of tuberculosis. In the DOT group, 73 (36,8%) patients were microscopic positive and 81 (40,9%) positive on culture. A positive molecular genetic assay was established in 102 (51,1%) cases, in which 23 (11,7%) cases were resistant to rifampicin. All patients from the DOT were treated during the intensive phase in the specialized medical institutions.

All the patients from the VOT group were treated standardized with the first line of anti-tuberculosis drugs for confirmed or presumptive drug-susceptible TB. Successfully

Table 2*Distribution of patients by risk factors*

Indices	Indicators	DOT group n=198	VOT group n=78	p
		n (P%)	n (P%)	
Social-economic risk factors	Low economic state	117 (59,1)	24 (30,8)	<0,001
	Lack of insurance	116 (58,5)	24 (30,8)	<0,001
	Low educational level	118 (59,6)	19 (24,4)	<0,001
	Single matrimonial state	97 (48,5)	67 (33,8)	>0,05
	Poor living conditions	58 (29,3)	20 (11,3)	<0,01
	Homelessness	26 (13,3)	0	<0,05
	Lack of stable residence	25 (12,6)	0	<0,05
	Migration (internal/external)	21 (10,7)	16 (20,5)	>0,05
Other risk factors	History of detention	7 (3,5)	0	>0,05
	Alcohol abuse	12 (6,1)	0	>0,05
	Active tobacco smoking	141 (71,2)	38 (49,1)	<0,001
	Illicit drug use	1 (0,5)	0	>0,05
	From TB cluster	19 (9,6)	31 (39,7)	<0,001
	Associated diseases	61 (30,8)	31 (36,5)	

treated were 68 (87,2%) cases, including 38 (48,7%) cured and 30 (58,5%) cases who completed the treatment. The therapeutic failure was established in 2 (2,6%) patients and was confirmed the loss to follow-up in 5 (6,4%). Died 3 (3,8%) patients, but no one from the progression of tuberculosis. In the DOT group successfully ended the treatment 151 (76,3%), from which 81 (40,9%) were cured and 70 (35,3%) cases completed the treatment. The therapeutic failure was confirmed in 8 (4,1%) patients and were lost to follow-up 16 (8,1%) patients. Died 23 (11,6%), from which 18 (9%) due to progression of tuberculosis. The statistical analysis did not find significant differences in treatment outcomes between groups, regardless of the delivery method.

Discussions

Our research was focused on the assessment of the peculiarities of the patients treated remotely in comparison with the patients treated under the supervision of a trained health care provider. An important research outcome was the identification of the main challenges in the implementation of the VOT and the evaluation of the groups of patients suitable for this kind of treatment. The general characteristics of the patients enrolled in VOT were dominated by men and patients aged between 18 and 44 years. However, with the predominance of women and the age group between 18 and 24 years old in the VOT group was demonstrated that the remote treatment should primarily target women and young people. No such evidence was provided by the specialized literature. The patients residing in urban sectors of Chişinău predominated in the VOT group, proving evidence that technical skills, electricity, and high-speed internet are more affordable for the urban population. So, the patients residing in an urban area should be invited to follow the remote treatment. The affordable accessibility of remote treatment

in populations from urban localities was provided by several studies [11]. The low level of the economic state is frequently associated with a low educational state and poor living conditions in the majority of the patients diagnosed with tuberculosis as a social disease. Enumerated characteristics statistically predominated in the group treated under the direct supervision of the trained healthcare professional. If the enlargement of the implementation of VOT is required with the aim to reduce the burden of hospitalization on the national health care system, the improvement of the economical state, knowledge, and quality of life of the tuberculosis patients should be raised. Such conclusions were obtained by other studies [11-14]. The deepest social vulnerability associated with the homeless state or lack of stable residence, which were contraindicating the remote treatment. If such patients will be eligible for VOT, the special hosting spaces should be provided at least during the anti-tuberculosis treatment.

The rate of co-morbid patients was similar in both groups treated remotely or under direct supervision, however, the HIV-infected patients were excluded from the VOT group. For the national implementation, HIV-infected people should be admitted for remote treatment if the patient's general state allows the treatment in ambulatory conditions. The TB contact was more frequently identified in the group of the patients treated remotely and demonstrated that they are eligible and can follow up. Generally, the treatment outcome was close to achieving the recommended 85% therapeutic success. The final results were diminished by a low proportion of patients, showing therapeutic noncompliance. The relation between tuberculosis indices and treatment delivery was widely studied [11-14]. Globally, the epidemics of tuberculosis are much higher in socially vulnerable subpopulations [1]. It can be explained by the complexity of risk factors, which reflects

the barriers to accessing healthcare services and achieving treatment completion [15, 16]. In the RM, the specialized institutions offer a standard approach, which corresponds to the international recommendations and national regulations [4-10]. The actual international recommendation imposes the ambulatory treatment of tuberculosis patients and the wide implementation of the VOT [7]. Our research established an increased rate of socially vulnerable, with a low level of professional education patients treated remotely and directly supervised, as well. Those risk factors were identified to reduce the treatment effectiveness and should be addressed regardless of the method of delivery of the treatment. Our study has limitations because a limited number of the criteria did not allow to include a higher rate of patients. There is a need to expand the research on a higher number of patients treated remotely.

Conclusions

- VOT represents a modality for the anti-tuberculosis

treatment delivery when certain conditions such as electronic devices and wideband internet are put at the disposition of the patient.

- The advantage of the VOT is that it facilitates the treatment follow-up, but does not replace DOT when patients have contraindications: deep social vulnerability, and mental impairment as a consequence of psychic diseases, alcohol abuse, and drug use.
- Among the associated diseases, TB/HIV is one of the contraindications for VOT that could be ignored if the patient's general state allows it.
- The challenging impact of the complex risk factors on the treatment outcome did not differ significantly in patients treated remotely compared with the patients treated under direct supervision.
- VOT can be implemented at the national level in the actual epidemiological conditions of the Republic of Moldova if supporting measures for patients will be performed.

Bibliography

1. Global tuberculosis report 2020. Geneva: World Health Organization; 2020. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
2. Biroul Național de Statistică a Republicii Moldova. Anuarul statistic al Republicii Moldova. Chișinău; 2020. (Romanian)
3. Centrul Național de Management în Sănătate. Sănătatea publică în Moldova, 2016. (Romanian)
4. Ministerul Sănătății. Raport privind realizarea Hotărîrii Guvernului nr. 886 din 06.08.2007 „Cu privire la aprobarea Politicii Naționale de Sănătate”. (Romanian)
5. Ministerul Sănătății Muncii și Protecției Sociale. Analiza strategiei de dezvoltare a sistemului de sănătate în perioada 2008-2017 în Republica Moldova.; 2018. (Romanian)
6. Hotărîrea Guvernului RM NR. 1160 din 20.10.2016, privind aprobarea Programul Național de Control al Tuberculozei pentru anii 2016-2020 (Romanian)
7. Protocolul clinic național “Tuberculoza la adult”. Chișinău, 2020. [National Clinical Protocol. “Tuberculosis in adults”. Chisinau, 2020]. (Romanian)
8. Guvernul Republicii Moldova. Legea NR. 153-XVI din 4.07.2008 privind controlul și profilaxia tuberculozei. [Government of the Republic of Moldova. Law no. 153-XVI of 4.07.2008 of control and prophylaxis of tuberculosis] (Romanian)
9. Hotărîrea Guvernului RM NR. 1160 din 20.10.2016 privind aprobarea Programul Național de Control al Tuberculozei pentru anii 2016-2020. [Government of the Republic of Moldova Decision no.1160 of 20.10.2016 n approving the National Tuberculosis Control Program for the years 2016-2020]. (Romanian)
10. Hotărîrea Guvernului RM NR. 710 din 20.09.2011 privind aprobarea Programul strategic de modernizare tehnologica a guvernării [Government of the Republic of Moldova Decision no. 710 of 20.09.2011 approving the Strategic Program for the technological upgrade of the Government]. (Romanian)
11. Story A, Aldridge RW, Smith CM, et al. Smartphone-enabled video-observed versus directly observed treatment for tuberculosis: a multicentre, analyst-blinded, randomised, controlled superiority trial. *Lancet*. 2019;393(10177):1216-1224. doi:10.1016/S0140-6736(18)32993-3
12. Garfein RS, Liu L, Cuevas-Mota J, et al. Tuberculosis Treatment Monitoring by Video Directly Observed Therapy in 5 Health Districts, California, USA. *Emerg Infect Dis*. 2018;24(10):1806-1815. doi:10.3201/eid2410.180459
13. Garfein RS, Collins K, Muñoz F, et al. Feasibility of tuberculosis treatment monitoring by video directly observed therapy: a binational pilot study. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015;19(9):1057-1064. doi:10.5588/ijtld.14.0923
14. Nsengiyumva NP, Mappin-Kasirer B, Oxlade O, et al. Evaluating the potential costs and impact of digital health technologies for tuberculosis treatment support. *Eur Respir J*. 2018;52(5):1801363. Published 2018 Nov 1. doi:10.1183/13993003.01363-2018
15. Lesnic E. The assessment of different tuberculosis-related features in Moldova regions. *Moldovan Medical Journal*. 2017;60(3):3-10.
16. Lesnic E, Todorico L, Niguleanu A. The socio-economic risk factors of tuberculosis in condition of a high migration in trans-border region. *Буковинський медичний вісник*. 2016;20(4):109-111.
17. Lesnic E, Ustian A, Niguleanu A, Malic A, Paladi C.. Social features of patients with pulmonary tuberculosis. *Туберкулез, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція, Київ*, 2016;2(25):36-40.

Received – 05.04.2022, accepted for publication – 10.07.2022

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

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

Funding Statement: The authors report no financial support.

Citation: Lesnic E, Osipov T, Malic A. The advantages and challenges in the implementation of the video-observed anti-tuberculosis treatment. *Arta Medica*. 2022;83(2):22-27.



DOI: 10.5281/zenodo.6850747

UDC: 617.586-007.5-053.1-085.477.3

EVALUATION OF THE PONSETI TECHNIQUE TO ASSESS THE EFFICACY OF PONSETI METHOD OF TREATMENT IN CONGENITAL CLUB FOOT BY PIRANI SCORE: AN INTERVENTIONAL STUDY

Debasish Parija¹, Goutam K. Satpathy², Lingdeheli V. Gouri³, Debi P. Nanda², Salam N. Singh⁴

¹ Department of Orthopaedic, All India Institute of Medical Science, Bhubaneswar, Odisha, India

² Department of Orthopaedics, SCB Medical College, Cuttack, Odisha, India

³ Department of Surgery, SCB Medical College, Cuttack, Odisha, India

⁴ Department of Orthopaedic, Regional Institute of Medical Sciences, Imphal, India

Summary

Objectives. Clubfoot has been an unsolved clinical challenge for the orthopedic surgeons and it is one of the congenital deformities in children. Around one lakh (100000) babies born with clubfoot deformity throughout world each year, out of which 80% cases occur in developing countries.

Material and methods. A total of 23 children (32 feet) in children below 2 years of age with unilateral or bilateral idiopathic clubfoot deformity who presented to outpatient department between September 2016 to September 2018 were included in the study and were treated conservatively by use of Ponseti method.

Results. The mean age of presentation was 17.9 weeks, with male to female ratio – 2.28:1. The mean initial Pirani score was 5.26±2.89. The relationship between number of casts and the respective Pirani score was assessed using the Spearman's rank correlation coefficient and a positive correlation was found. The mean number of casts required was 6.43 and in 68.75% feet Tendo Achilles tenotomy was needed.

Conclusion. Ponseti method is a very effective method to treat idiopathic clubfoot. It avoids the complication of surgery and gives a painless, mobile, normal looking, functional foot and allows fairly good mobility.

Keywords: Clubfoot, Ponseti, Pirani score

Introduction

Clubfoot is one of the most common congenital orthopedic anomalies described by Hippocrates in the year 400 BC. The incidence of clubfoot in India is approximately 0.9 in every 1000 live births. In developing countries, the problem is more severe due to late presentation, a higher rate of dropouts (of treatment), and superstitious beliefs attached to this congenital problem [1]. Although most cases were sporadic occurrences, families have been reported with clubfoot as an autosomal dominant trait with incomplete penetrance. The ethology of clubfoot is unknown. Most infants who have clubfoot have no identifiable genetic, syndrome, or extrinsic cause. However, it continues to challenge the skills of the pediatric orthopedic surgeon as it has a notorious tendency to relapse, irrespective of whether the foot is treated by conservative or operative means. The goal of treatment was to reduce or eliminate all the components of congenital clubfoot deformity so that the patient has a functional, pain-free, normal-looking plantigrade foot with good mobility, without calluses, and no modified shoes. Many different forms of treatment ranging from gentle manipulation and strapping, serial plaster corrections, forcible manipulations, and mechanical devices to surgical correction have been tried. Conservative methods are often targeted at achieving painless plantigrade foot with good mobility and no need for modified or special shoes [2]. In the fifties, Ponseti developed

another conservative method for correcting clubfoot which involved manual manipulation and plaster casting every week. He avoided open surgery in 89% of cases and used his manipulation, casting, and limited surgery [3]. Ponseti's method also includes Achilles tenotomy, which has proven successful in up to 98% of cases with clubfoot deformity. Ponseti cases were reviewed by Cooper and Dietz with an average of 30 years of follow-up and found that 78% of the patients had achieved excellent or good functional and clinical outcomes compared with 85% in a control group without congenital foot deformity [4]. The present study a critical evaluation of the Ponseti technique to assess the efficacy of Ponseti method of treatment in Congenital talipes equinovarus (CTEV) by Pirani score.

Material and methods

This interventional study was conducted in our hospital from September 2016 to September 2018. After obtaining written informed consent, twenty-three cases that fit the inclusion criteria were included in the study. The study population included unilateral or bilateral idiopathic clubfoot patients. Formal ethical committee clearance was undertaken before the study [IEC No: 255/26.07.2015]. The Inclusion Criteria were children with age less than two years having unilateral or bilateral idiopathic clubfoot and those willing to participate in the study. Those who were earlier

treated with other plaster cast application methods or earlier operated for clubfoot or those with a concomitant major illness, with atypical or secondary clubfoot and refusal to consent for the study were excluded.

Patients were evaluated through a detailed history and physical examination. Routine blood and urine investigations were done to rule out any accompanying medical or surgical problems. Every clubfoot taken up for the study was graded according to the Pirani severity score for hind foot, midfoot, and total. The Ponseti technique of manipulation and follow up:

The corrective process utilizing the Ponseti technique can be divided into two phases:

1. Treatment phase: In this phase the deformity was corrected.

2. Maintenance phase: During this phase, a brace was utilized to prevent recurrence.

The treatment phase starts as soon as the child's skin condition permits the use of plaster casts; until that time, the mother's regular corrective manipulation of the foot was carried out. The treatment phase was started with the first cast aiming to align the forefoot with the midfoot and hind foot. This was achieved by:

1. Stabilizing the talus by placing the thumb over the lateral part of its head.

2. Elevating the first ray to achieve supination of the forefoot in respect to the midfoot and hind foot.

3. The treating surgeon then applied a well-padded plaster cast by holding this position and molding it well. In doing so, the cavus was corrected, typically after one cast.

One week later, the first cast was removed, and if the cavus had been corrected, then after a short period of manipulation, the next toe to groin plaster cast was applied by:

1. Stabilizing the talus by placing the thumb over the lateral part of its head.

2. The treating surgeon holds the supinated foot in abduction while applying the cast.

3. He then applies a well-padded plaster by holding the corrected position and molding it well.

4. After one week, the first cast is removed, and if the cavus is corrected, then after a short period of manipulation, the toe to groin plaster cast is applied.

In the Ponseti technique, the heel is never directly manipulated. Heel varus and ankle equinus are corrected simultaneously because of the coupling of tarsal bones. Although, in the Ponseti technique, some amount of equinus deformity persists, and their correction is done by percutaneous surgical release of the tendon. After tenotomy is done, the final cast is applied with the foot in 70 degrees of abduction and 10-15 degrees of dorsiflexion, and the cast is retained for three weeks. When the final cast is removed, an orthosis, i.e., shoes mounted to a bar, is used to maintain a foot in its corrected position.

The data for all the parameters was entered in the word Excel spreadsheet (2007). They were organized and analyzed using the software SPSS - version 21.0 and descriptive statistical analysis was used for the analysis of the data. Correlation was made using Pearson correlation.

Results

In our study, 23 patients with 32 feet of CTEV were treated with the Ponseti method in the Department of Orthopedics. All patients were treated on an outpatient basis. According to the Pirani scoring system, patients were followed up regularly during the study, and the scoring of feet was done each week in between casts. The mean follow-up duration (9 to 23 months) was 16.13.

The mean age of presentation was 17.9 weeks (range of 20 days to 40 weeks). Twelve patients were (52.17%) between 0 to 12 weeks, six patients (26.08%) between 13 to 24 weeks, three patients were (13.04%) between 25 to 36 weeks, two patients (8.6%) were more than 37 weeks at the time of the first presentation. There were 16 males (65.2%) and seven females (34.8%) in our study, and the male: female ratio was calculated to be 2.28:1. Nine (39.13%) patients had bilateral involvement, while seven (30.43%) had each right and left side involvement. The mean \pm standard deviation of the severity is depicted in table 1.

Table 1
Mean, standard deviation and range for the severity score

SEVERITY SCORE	MEAN \pm SD	RANGE
Initial total Pirani score	5.26 \pm 2.89	4.0 – 6.0
Initial Midfoot score	2.50 \pm 4.68	1.6 – 3.0
Initial Hindfoot score	2.76 \pm 2.96	2.0 – 3.0

The total number of casts required in our patients is shown in table 2.

Table 2
Total number of casts required for correction

Number of casts required	Number of feet	Percentage (%)
4 casts	1	4.34
5 casts	2	8.69
6 casts	9	39.13
7 casts	8	34.78
8 casts	3	13.04
Total	32	100

There was a positive correlation of value 0.46 between the severity of the deformity and number of casts which was statistically significant (p value 0.003). Again, the requirement of tenotomy was more in more severe cases as seen in table 3.

Table 3
Association between initial Pirani score and requirement for tenotomy (N = 23)

Initial Pirani Score	Requirement of tenotomy		P value
	Yes	No	
< 5	6	0	< 0.001
\geq 5	3	14	
Total	9	14	

Complications:

There was no major complication with this technique but one patient had developed blister, slight swelling of the toes which delayed next cast by one week. No infection, skin necrosis, neurovascular compromise or post-tenotomy profuse bleeding were observed.

Relapse:

Four feet (in 3 patients) developed relapse, one foot in cavus and three foot in adducts. All three patients were defaulters of Dennis Brown splint. For cavus foot, two corrective casts at weekly interval was required while to correct adduction deformity, two feet required three casts and one foot required two casts.

Treatment Failure:

Full correction was achieved in all 32 (100%) feet. There were no relapses in the two years follow up.

Discussion

The main objective of the treatment for congenital clubfoot is to obtain a pain-free plantigrade foot with good mobility and without calluses. Children who suffer from such deformation undergo surgery to complete the correction. This can range from a percutaneous heel cord lengthening to a wide release of medial, posterior and lateral structures, with or without transfer of anterior tibial tendon [5, 6]. Treatment should be initiated as soon as possible within the first week of life. The majority of the clubfeet can be corrected in infancy, in about 6-8 weeks, with proper, gentle manipulation and plaster cast followed by tenotomy [7].

The mean age of all patients in this study was 17.9 weeks (range of 20 days to 40 weeks). This observation was similar to Agrawal RA, et al. [8], where the mean age of presentation was three months and also similar to Chauhan KM, et al. [7]. However, Sanghvi AV, et al. [9] reported 26 days, Willis RB, et al. [10] reported median age of 2 weeks, and Halanski MA, et al. [11] reported mean age of 24 days. But it was found that there was no difference between the two groups (below six months and above six months of age at the time of presentation) in the number of casts, tenotomies, success in terms of rate of initial correction, rate of recurrence, and rate of tibialis anterior transfer. In our study, the ratio of males and females was 2.28:1. This ratio is similar to Morcuende JA, et al. [12] and Chauhan KM, et al. [7]. Palmer RM [13] explained that females require a higher number of predisposing factors

than males to acquire clubfoot deformity. Dobbs MB, et al. [14] explained that the incidence is higher in males, as females require a more significant genetic load to produce clubfoot deformity.

In our study, 39.13% of total patients had bilateral involvement, which is consistent with Sanghvi AV, et al. [9], whereas Agrawal RA, et al. [8] had bilateral involvement of 46.1%. The mean number of casts required for full correction was 6.43, consistent with Agrawal RA, et al. [8]. The mean initial Pirani score in our study was found to be 5.26 ± 2.89 . The corresponding hind foot score and midfoot scores were 2.76 ± 2.96 and 2.50 ± 4.68 , respectively, which is consistent with Chauhan KM, et al. [7] and Halanski MA, et al. [11].

In our study, out of 32 feet treated by the Ponseti method, the tenotomy was required in 22 feet (68.75%), and the rest 10 feet (31.25%) did not require tenotomy. This finding is consistent with Dyer PJ, et al. and Docker CE, et al. [15, 16]. Chauhan KM, et al and Agrawal RA, et al. found a higher percentage of cases requiring tenotomy [7, 8].

No major complications were found in our study, except one patient had developed blisters, swelling of toes which delayed the next cast by one week. Lourenco AF, et al. [17] reported 4 out of 178 cases developed complications like erythema, slight swelling of toes, and redness of the skin due to excessive pressure.

In our study, three patients (4 feet) developed relapse; one foot in cavus and 3 feet in adducts. All three were defaulters of Denis Brown's splint. Morcuende JA, et al. reported 10% of cases that developed relapse [12]. Terrazas-Lafargue G, et al. found 22% of cases that developed relapse due to non-compliance of braces [18].

Limitations:

The sample size was small, and the study was hospital-based, for which many CTEV cases lying neglected in the community could not be reached.

Conclusion

Ponseti method has been proved to be very effective in the treatment of idiopathic clubfoot. While it avoids the need for complex surgeries, it also gives a painless, mobile, normal looking, functional foot and allows fairly good mobility. Hence, in all patients with idiopathic clubfoot, Ponseti method of treatment of serial casting should be followed.

Bibliography

- Mittal RL, Sekhon AS, Singh G, Thakral H. The prevalence of congenital orthopaedic anomalies in a rural community. *Int Orthop*. 1993;17(1):11-12. doi:10.1007/BF00195214
- Changulani M, Garg NK, Rajagopal TS, et al. Treatment of idiopathic club foot using the Ponseti method: Initial experience. *J Bone Joint Surg Br*. 2006;88(10):1385-1387. doi:10.1302/0301-620X.88B10.17578
- Ponseti IV. The treatment of congenital clubfoot. *J Orthop Sports Phys Ther*. 1994;20(1):1. doi:10.2519/jospt.1994.20.1.1
- Cooper DM, Dietz FR. Treatment of idiopathic clubfoot. A thirty-year follow-up note. *J Bone Joint Surg Am*. 1995;77(10):1477-1489. doi:10.2106/00004623-199510000-00002
- Zwick EB, Kraus T, Maizen C, Steinwender G, Linhart WE. Comparison of Ponseti versus surgical treatment for idiopathic clubfoot: a short-term preliminary report. *Clin Orthop Relat Res*. 2009;467(10):2668-2676. doi:10.1007/s11999-009-0819-5
- Matuszewski L, Gil L, Karski J. Early results of treatment for congenital clubfoot using the Ponseti method. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2012;22(5):403-406.

- doi:10.1007/s00590-011-0860-4
7. Chauhan KM, Meda GM, Patel GM, Mathur HH. Early results of clubfoot management by ponseti method. *International Journal of Orthopaedics* 2017;3(3):460-463.
 8. Agrawal RA, Suresh MS, Agrawal R. Treatment of congenital clubfoot with Ponseti method. *Indian Journal of Orthopedics*. 2005;39(4):244-247.
 9. Sanghvi AV, Mittal VK. Conservative management of idiopathic clubfoot: Kite versus Ponseti method. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2009;17(1):67-71. doi:10.1177/230949900901700115
 10. Willis RB, Al-Hunaishel M, Guerra L, Kontio K. What proportion of patients need extensive surgery after failure of Ponseti technique for clubfoot?. *Clin Orthop Relat Res*. 2009;467(5):1294-1297. doi:10.1007/s11999-009-0707-z
 11. Halanski MA, Huang JC, Walsh SJ, Crawford HA. Resource utilization in clubfoot management. [published correction appears in *Clin Orthop Relat Res*. 2010 Apr;468(4):1186]. *Clin Orthop Relat Res*. 2009;467(5):1171-1179. doi:10.1007/s11999-008-0674-9
 12. Morcuende JA, Dolan LA, Dietz FR, Ponseti IV. Radical reduction in the rate of extensive corrective surgery for clubfoot using the Ponseti method. *Pediatrics*. 2004;113(2):376-380. doi:10.1542/peds.113.2.376
 13. Palmer RM. The genetics of talipes equinovarus. *J Bone Joint Surg Am*. 1964;46:542-556.
 14. Dobbs MB, Gurnett CA. Update on clubfoot: etiology and treatment. *Clin Orthop Relat Res*. 2009;467(5):1146-1153. doi:10.1007/s11999-009-0734-9
 15. Dyer PJ, Davis N. The role of Pirani scoring system in the management of club foot by the Ponseti method. *J Bone Joint Surg Br*. 2006;88(8):1082-1084. doi:10.1302/0301-620X.88B8.17482
 16. Docker CE, Lewthwaite S, Kiely NT. Ponseti treatment in the management of clubfoot deformity - a continuing role for paediatric orthopaedic services in secondary care centres. *Ann R Coll Surg Engl*. 2007;89(5):510-512. doi:10.1308/003588407X187739
 17. Lourenço AF, Morcuende JA. Correction of neglected idiopathic club foot by the Ponseti method. *J Bone Joint Surg Br*. 2007;89(3):378-381. doi:10.1302/0301-620X.89B3.18313
 18. Terrazas-Lafargue G, Morcuende JA. Effect of cast removal timing in the correction of idiopathic clubfoot by the Ponseti method. *Iowa Orthop J*. 2007;27:24-27.

Received – 19.04.2022, accepted for publication – 12.07.2022

Corresponding author: Debi Prasad Nanda, e-mail: drdebiortho@gmail.com

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

Funding Statement: The authors report no financial support.

Citation: Parija D, Satpathy GK, Gouri LV, Nanda DP, Singh SN. Evaluation of the Ponseti technique to assess the efficacy of Ponseti method of treatment in congenital club foot by Pirani score: An Interventional Study. *Arta Medica*. 2022;83(2):28-31.

REFERATE GENERALE



DOI: 10.5281/zenodo.6850795

UDC: 616.147.3-007.64-089

TIPURI ȘI SISTEME DE CLASIFICARE ALE REFLUXULUI VENOS ÎN BOALA VENOASĂ CRONICĂ: SINTEZĂ NARATIVĂ DE LITERATURĂ

TYPES AND CLASSIFICATION SYSTEMS OF VENOUS REFLUX IN CHRONIC VENOUS DISEASE: NARRATIVE SYNTHESIS OF LITERATURE

Luminița Vescu¹, student-doctorand, asist. univ., Dumitru Casian^{1,2}, dr. hab în șt. med., conf. univ.

¹ Clinica chirurgie vasculară, Catedra Chirurgie generală-semiologie nr.3, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

² Institutul de Medicină Urgentă, Chișinău, Republica Moldova

Rezumat

Obiective. Boala venoasă cronică, la momentul actual, reprezintă una dintre cele mai frecvente cauze ale spitalizărilor în secțiile de profil chirurgical, datorită incidenței sale înalte și a unui spectru vast de manifestări clinice. Multitudinea variantelor hemodinamice ale refluxului venos, ce determină tabloul clinic și modificările trofice la pacienții cu boală venoasă cronică, explică, totodată, și existența diferitor tehnici chirurgicale, care au ca scop corecția dereglărilor hemodinamice în funcție de tipul refluxului patologic, și nu neapărat se bazează pe lichidarea definitivă a trunchiului safenian. Un loc aparte îl ocupă intervențiile chirurgicale cu preservarea venelor safene, care și-au demonstrat avantajele la o anumită categorie de pacienți. Scopul lucrării este efectuarea unui review-ul narativ asupra tipurilor și sistemelor de clasificare ale refluxului venos în boala venoasă cronică și rolul acestora în selectarea tacticii chirurgicale de tratament.

Material și metode. A fost efectuată o căutare structurată, în bazele de date electronice Google Scholar, PubMed, HINARI și ResearchGate, fiind luate în considerare articolele relevante, care se referă la descrierea tulburărilor hemodinamice în boala venoasă cronică, publicate în ultimii 13 ani. Termenii de căutare (în limba engleză) utilizați au fost: „varicose veins”, „chronic venous insufficiency”, „hemodynamic disorders in chronic venous insufficiency”, „types of hemodynamic disorders”, „chronic venous disease - quality of life”, „techniques of treatment for varicose veins”, „preservation of saphenous veins”, „CHIVA”, „ASVAL”.

Concluzii. Reieșind din tipul dereglărilor hemodinamice și profilul clinic al pacientului, devine posibilă selectarea unei strategii chirurgicale potrivite, particulară fiecărui caz – cu sau fără păstrarea trunchiului safen, și care ar asigura o eficiență terapeutică pe termen lung la pacienții cu boală venoasă cronică.

Cuvinte cheie: boală venoasă cronică, dereglări hemodinamice, reflux, preservarea venelor safene

Summary

Objectives. Chronic venous disease is currently one of the most common causes of hospitalizations in surgical departments, due to its high incidence and a wide range of clinical manifestations. The multitude of hemodynamic variants of venous reflux, which determines the clinical image and trophic changes in patients with chronic venous disease, also explains the existence of different surgical techniques, which aim to correct hemodynamic disorders depending on the type of pathological reflux, and not always is based on the complete destruction of saphenous trunk. A special place is occupied by interventions with preservation of the saphenous trunk, which have demonstrated their advantages in a certain category of patients. Thus, we conducted a narrative review of studies aimed to describe the types and classification systems of venous reflux in chronic venous disease and their role in selection of surgical treatment.

Material and methods. A structured search was performed in the Google Scholar, PubMed, HINARI and ResearchGate electronic databases, taking into account the relevant articles, which refer to the description of hemodynamic disorders in chronic venous disease, published in the last 13 years. The search terms (in English) used were: „varicose veins”, „chronic venous insufficiency”, „hemodynamic disorders in chronic venous insufficiency”, „types of hemodynamic disorders”, „chronic venous disease - quality of life”, „techniques of treatment for varicose veins”, „preservation of saphenous veins”, „CHIVA”, „ASVAL”.

Conclusions. Basing on the type of hemodynamic disorders and the patient's clinical profile, it becomes possible to select a suitable surgical strategy, specific to each individual case - with or without preservation of the saphenous trunk, which will ensure long-term therapeutic efficacy in patients with chronic venous disease.

Keywords: chronic venous disease, hemodynamic disorders, reflux, preservation of saphenous veins

Introducere

Boala venoasă cronică (BVC) a membrilor inferioare este una din cele mai răspândite patologii vasculare la nivel mondial [1]. Multiple cercetări științifice în domeniu au

demonstrat că BVC reprezintă o problemă actuală de sănătate publică datorită prevalenței sale ridicate, a costurilor înalte și a impactului negativ asupra calității vieții [2]. Prevalența estimată a varicelor membrilor inferioare variază între 5-30%

la populația adultă, cu o frecvență mai mare la femei (3:1). În pofida faptului că majoritatea pacienților prezintă boala în stadiul incipient, totuși, circa 10% dintre ei se află în stadii avansate la momentul adresării [3]. Conform sondajului internațional *Vein Consult Program* (VCP), realizat de Uniunea Internațională de Flebologie în 20 de țări, incidența BVC a constituit la nivel mondial 83,6%. Totodată, a fost demonstrată importanța screening-ului adecvat la pacienții cu BVC, în special la cei cu grad scăzut de severitate [4]. Pe lângă toate, există dovezi că BVC, până în prezent, rămâne o patologie sub-diagnosticată și sub-tratată [5].

La baza etiopatogeniei BVC stau atât factori genetici, cât și expunerea prelungită la factorii de risc extrinseci, care împreună conduc la modificări biofizice și biochimice importante în sistemul venos și generează un răspuns vascular complex [6]. În contextul clasificării CEAP (Clinică, Etiologică, Anatomică, Fiziopatologică), spectrul manifestărilor BVC este extrem de variabil - de la boală asimptomatică, doar cu manifestări cosmetice, până la simptome severe. Tabloul clinic poate include telangiectaziile, venele reticulare, varicele, edemul, pigmentarea, eczema, lipodermatoscleroza, atrofia albă și ulcerarea venoasă [7]. În același timp, este necesară aprecierea extinderii anatomice a refluxului venos patologic prin scanarea Doppler Duplex și determinarea etiologiei și fiziopatologiei venelor varicoase [8]. Deși examenul Doppler Duplex reprezintă standardul de aur pentru diagnosticul BVC și determinarea sistemului venos afectat - superficial, profund sau perforant, uneori pot fi necesare investigații suplimentare pentru a stabili diagnosticul definitiv, în special dacă este implicat sistemul venos profund și în cazurile de boală recurentă după tratamentul operator [2, 9].

Tradițional, tratamentul chirurgical al BVC constă în îndepărtarea trunchiului safenian incompetent, pe cale deschisă sau, din ce în ce mai frecvent, prin metode endovenoase. Însă, conform viziunilor actuale, modalitățile de tratament minim invaziv cu preservarea trunchiului safenian, cum ar fi CHIVA (*Ambulatory Conservative Hemodynamic Treatment of Venous Insufficiency*) și ASVAL (*Ambulatory Selective Varices Ablation under Local Anesthesia*), pot avea, de asemenea, un rol important în tratamentul pacientului cu boală varicoasă [10].

Material și metode

Au fost analizate publicații științifice care se referă la descrierea și sistematizarea dereglărilor hemodinamice în boala varicoasă și metodele chirurgicale de corecție a lor, accentul fiind pus pe tehnicile ce presupun preservarea venelor safene. În calitate de surse de căutare au fost utilizate bazele de date Google Scholar, PubMed, HINARI și ResearchGate. Termenii de căutare (în limba engleză) utilizați au fost: „*varicose veins*”, „*chronic venous insufficiency*”, „*hemodynamic disorders in chronic venous insufficiency*”, „*types of hemodynamic disorders*”, „*chronic venous disease - quality of life*”, „*techniques of treatment for varicose veins*”, „*preservation of saphenous veins*”, „CHIVA”, „ASVAL”. Nu au fost stabilite limite de limbă, dar au fost prioritare articolele în limba engleză, publicate după anul 2009. Au fost incluse

lucrările științifice care au abordat principiile dereglărilor hemodinamice în boala varicoasă și strategiile chirurgicale cu preservare safeniană la pacienții cu diferite grade de BVC. Au fost excluse raportări de caz sau serie de cazuri și articole originale ce vizau intervențiile chirurgicale cu înlăturarea sau distrugerea venelor safene prin operații deschise sau metode endovenoase de tratament.

Rezultate și discuții

Ca rezultat al studierii surselor bibliografice, au fost identificate principalele teorii ale dezvoltării refluxului venos patologic, tipurile dereglărilor hemodinamice și principiile de clasificare ale acestora în BVC, care ar avea un impact asupra selecției tacticii chirurgicale la pacienții cu varice.

Teoriile dezvoltării și progresiei refluxului venos patologic

La momentul actual fiziopatologia BVC nu este încă suficient elucidată. Există două școli, care încearcă să explice dezvoltarea și propagarea refluxului venos patologic drept un proces „ascendent”, și, respectiv, „descendent”. În conformitate cu „teoria descendentă”, BVC reprezintă o consecință a afectării proximale, adică se datorează unui eșec anatomo-funcțional al componentelor proximale ale sistemului venos superficial: valvele de la nivelul joncțiunii safeno-femorale (JSF) sau safeno-poplitee (JSP). Datorită incompetenței valvulare la nivel proximal apare un reflux patologic în venele safene, ce duce la creșterea presiunii venoase și a stresului asupra valvelor distale. Acest fenomen produce o incompetență valvulară distală progresivă cu dilatare venoasă și formare de varicozități. Teoria descendentă prevede eliminarea refluxului venos la nivelul zonei primare de incompetență, adică deconectarea JSF sau JSP, fiind pe larg acceptată, în special când se planifică înlăturarea sau obliterarea endovenoasă a trunchiului safenian [11]. De menționat că există numeroase publicații bazate pe rezultate detaliate ale scanărilor Doppler Duplex, care contestă teoria progresiei descendente și care insistă asupra posibilității unei evoluții distale ale BVC, locale sau multifocale, uneori „ascendente” sau „anterograde”. Conform acestor cercetări, valva ostială este frecvent competentă (> 50% cazuri), chiar și atunci când există reflux în trunchiul safenian [12, 13].

În conformitate cu „teoria ascendentă”, dezvoltarea procesului patologic are loc în partea periferică a sistemului venos superficial al membrului inferior, cu propagare cranială de-a lungul trunchiului safenian. Această teorie are la bază studiile, care demonstrează, prin evaluarea Doppler Duplex, că refluxul poate urma un model multifocal, ce nu include întotdeauna incompetența JSF sau JSP [13, 14]. Un studiu realizat recent, care a cuprins 1882 de membre cu BVC, a pus în evidență diferite tipuri de reflux, care nu totdeauna au corespuns unui model „clasic” - incompetența JSF, reflux în trunchiul safenian, reflux în tributare varicoase. În baza rezultatelor obținute la examenul Doppler Duplex, susținătorii teoriei ascendente au elaborat o clasificare detaliată a tipurilor de reflux în sistemul venos superficial, bazată pe câteva principii - competența JSF, prezența tributarelor varicoase și extinderea distală a refluxului [15]:

Tipurile de dereglări hemodinamice în sistemul venei

safene magna (VSM) (S.Chastanet, P.Pittaluga, 2013)

Tipul 1: tributare varicos dilatate cu JSF și VSM competente

Tipul 2: reflux în VSM, fără prezența varicelor

Tipul 2a: JSF competentă, refluxul în VSM nu se răspândește până la nivelul maleolar

Tipul 2b: JSF competentă, refluxul în VSM se răspândește până la nivelul maleolar

Tipul 2c: JSF incompetentă, refluxul în VSM nu se răspândește până la nivelul maleolar

Tipul 2d: JSF incompetentă, refluxul în VSM se răspândește până la nivelul maleolar

Tipul 3: tributare varicos dilatate cu reflux în VSM, dar JSF competentă

Tipul 3a: refluxul în VSM nu se răspândește până la nivelul maleolar

Tipul 3b: refluxul în VSM se răspândește până la nivelul maleolar

Tipul 4: tributare varicos dilatate cu reflux în VSM și JSF incompetentă

Tipul 4a: refluxul în VSM nu se răspândește până la nivelul maleolar

Tipul 4b: refluxul în VSM se răspândește până la nivelul maleolar

Tipul 5: JSF incompetentă, reflux într-un afluent al JSF cu VSM competentă.

Bazate pe teoria ascendentă, recomandările terapeutice în BVC sunt orientate spre redirecționarea circulației venoase prin intervenții minim invazive, insistând asupra faptului că deconectarea VSM cu scopul de a trata incompetența JSF nu trebuie privită ca unica opțiune terapeutică standard. În acest caz, tratamentul ar trebui să înceapă cu îndepărtarea „rezervorului venos” (varice) și păstrarea trunchiului safen. Totodată, sunt menționate rolul fiziologic al venei safene, eficacitatea hemodinamică și clinică a acestor intervenții la fel de bună ca și după cele „clasice”, precum și posibilitatea păstrării venei safene ca material potențial pentru un bypass arterial coronarian sau periferic în viitorul pacientului [9, 15].

Conceptul de șunt venos

În funcție de sursa de reflux și căile de drenaj, C.Franceschi a dezvoltat conceptul de șunt venos. Șuntul reprezintă o cale venoasă, care transportă nu numai drenajul fiziologic, ci și sângele deviat patologic (o derivație veno-venoasă). Acesta începe într-un punct de pornire a refluxului (*escape point*) și se termină în așa-numitul punct de reintrare al acestuia (*re-entry point*). Deoarece pot fi create mai multe căi de reflux de-a lungul sistemului venos superficial, a fost propusă o clasificare comprehensivă specifică.

Conform principiilor elaborate de C.Franceschi, venele membrului inferior sunt împărțite în patru grupuri anatomice, în funcție de poziția lor față de fascii, cu abrevierea N (de la *network* - rețea). Autorul definește următoarele patru rețele anatomice venoase:

Rețeaua „N1” – toate venele localizate în compartimentul profund, delimitat de fascia musculară (cu alte cuvinte – venele profunde și venele perforante);

Rețeaua „N2” – toate venele, care se află direct pe fascia

musculară și sub stratul membranos (fascia safeniană), sau așa numitele, vene interfasciale (trunchiurile venelor safene, vena intersafeniană Giacomini, segmentul proximal al venei safene accesorii anterioare);

Rețeaua „N3” – toate venele, care se află între fascia superficială și piele: tributarele safeniene și toate venele reticulare minuscule, capilarele și teleangiectaziile;

Rețeaua „N4” – acestea sunt vene de tip N3 (adică vene epifasciale), care asigură conexiunea între venele din rețeaua N2. Rețeaua N4 se sub-clasifică în două tipuri: N4 longitudinală – conexiuni între segmentele aceiași vene N2 (spre exemplu o tributară subcutanată care unește două puncte ale trunchiului VSM) și N4 transversală – conexiuni între 2 vene diferite din rețeaua N2 (spre exemplu o tributară epifascială ce face legătura între VSM și vena safena parva – VSP). Alte vene relevante pentru descrierea șunturilor venoase patologice sunt considerate venele supraînghinale, notate ca „P”, menționând sursa de reflux pelvin.

Bazându-se pe clasificarea anatomică prezentată, în condiții fiziologice fluxul venos sangvin are următoarele direcții:

- N3 → N1: tributarele epifasciale se drenează direct în venele profunde;

- N3 → N2: tributarele epifasciale se drenează în trunchiul venelor safene;

- N2 → N1: venele safene se drenează în venele profunde.

Direcția de reîntoarcere venoasă de la extremitate este de la rețeaua N3 spre rețeaua N2 și apoi spre rețeaua N1. În cazul perturbării acestei ordini, apare un flux venos patologic, numit „reflux”, cu inversarea direcției fluxului de la venele profunde spre cele superficiale (N1 → N2 sau N1 → N3) sau de la venele safene spre tributare (N2 → N3).

În acest context, un șunt venos este definit ca o variantă patologică de flux sangvin cu orice subversiune a ordinii ierarhice a drenajului venos prezentată mai sus. Supraîncărcarea circulației venoase în interiorul șuntului duce la un exces de presiune transmurală și la consecințele clinice aferente BVC [16, 17].

Conform principiilor și terminologiei elaborate de către C.Franceschi, șunturile sunt clasificate în 6 tipuri, în funcție de originea, traiectul, rețelele venoase implicate și punctele de reintrare (*re-entry points*). Din punct de vedere hemodinamic, sunt descrise trei categorii principale de șunturi, în funcție de anatomie și caracteristica dereglărilor circulației venoase:

- Șunturi închise – *closed shunts* (CS)

- Șunturi deschise deviate – *open deviated shunts* (ODS)

- Șunturi deschise de ocolire – *open bypassing shunts* (OBS) sau, conform publicației originale a lui Franceschi, – *open vicarious shunt*) [16, 17].

Categoria I. Șunturi închise. Șunturile închise formează un „scurt-circuit” între punctul de pornire a refluxului (de regulă JSF incompetentă) și punctul de reintrare (în majoritatea cazurilor – o venă perforantă a gambei). În timpul relaxării pompei musculare a gambei, un șunt închis este supraîncărcat cu flux venos sangvin de la un compartiment mai adânc la unul mai superficial. Majoritatea cazurilor de insuficiența venoasă primară, care implică

rețelele anatomice N2 și N3, sunt determinate de dereglările circulației caracteristice șunturilor închise [16, 17].

Categoria II. Șunturi deschise deviate. Șunturile deschise deviate nu sunt asociate cu fenomenul de recirculație, iar sângele venos, care schimbă compartimentul anatomic (de la N2 spre N3), nu revine la originea sa, dar se descarcă într-o altă venă din rețeaua N2 sau direct în N1 printr-o venă perforantă *re-entry*. Un șunt deschis deviat este activ numai în „diastola” musculară; în timpul „sistolei” musculaturii gambei toate venele implicate asigură circulație în direcția fiziologică, respectând regulile de ierarhie a compartimentelor anatomice [16, 17].

Categoria III. Șunturi deschise de ocolire. Șunturile deschise de ocolire reprezintă un bypass natural la bolnavii cu obstrucții venoase profunde (sindromul posttrombotic, compresie venoasă extrinsecă), deci deviază fluxul sangvin într-o venă din rețea mai superficială pentru a ocoli obstacolul. De obicei, punctul de „ieșire” este situat distal de zona obstrucției, iar punctul de reintrare – în apropierea obstacolului. Astfel, din punct de vedere clinic, acest șunt reprezintă un mecanism compensator și, respectiv, nu trebuie să fie deconectat chirurgical [16, 17]. Cu scop de sistematizarea comprehensivă a multiplelor variante de reflux venos patologic la bolnavii cu boala varicoasă și pentru a oferi suportul în selectarea argumentată a volumului optim de intervenție chirurgicală, cele trei categorii de șunturi au fost divizate în 6 tipuri.

Șunt venos „tip 0”

Șuntul de „tip 0” este reprezentat de un segment de venă safenă incompetentă (de diferită lungime), cu originea refluxului dintr-un afluent safenian și re-intrarea în sistemul venos profund printr-un perforant direct. Indiferent de lungimea segmentului incompetent al venei safene, șunturile de „tip 0” sunt benigne din punct de vedere hemodinamic și nu sunt asociate cu dezvoltarea insuficienței venoase cronice. Șuntul „tip 0” ar putea fi definit prin consecutivitatea rețelelor venoase ca N3 → N2 → N1. Datorită faptului că nu există salturi compartimentale patologice, definiția șuntului venos patologic, de fapt, nu este îndeplinită. Dar, deoarece este îndeplinită definiția refluxului (flux diastolic în direcție opusă fluxului fiziologic), care durează mai mult de 0,5-1 s, această situație a fost definită ca șunt de „tip 0” (figura 1).

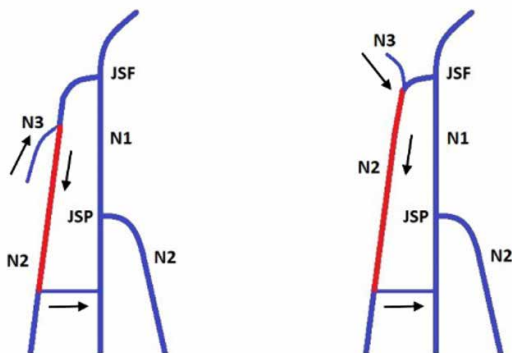


Figura 1. Șunt „tip 0”. Tributarele VSM (N3) cu direcția fiziologică a fluxului sangvin se drenează în segmentul incompetent al VSM (N2) cu răspândirea ulterioară a refluxului în sens distal și re-intrarea sângelui printr-un perforant în venele profunde (N1).

Cantitatea de sânge este exact cea, pe care VSM este capabilă să o dreneze, venind din tributare și direcționată spre venele profunde printr-un perforant. Este important faptul că, în funcție de lungimea segmentului afectat, un șunt de „tip 0” ar putea fi un precursor al unui șunt de „tip 2” (descries în continuare).

Șunt venos „tip 1”

Acest tip al dereglărilor de circulație venoasă afectează întotdeauna venele safene (N2), sursa refluxului fiind sistemul venos profund (saltul compartimental N1 → N2). Un șunt de „tip 1” apare atunci când JSF este incompetentă, refluxul se extinde de-a lungul trunchiului safenian și re-intră în sistemul profund printr-o venă perforantă (N1 → N2 → N1), (figura 2). O sursă alternativă de reflux poate fi vena perforantă incompetentă în regiunea canalului femural adductor. Astfel, în acest tip de șunt are loc recirculația sângelui din sistemul venos profund și înapoi, fără devierea refluxului printr-o tributară incompetentă din rețeaua N3.

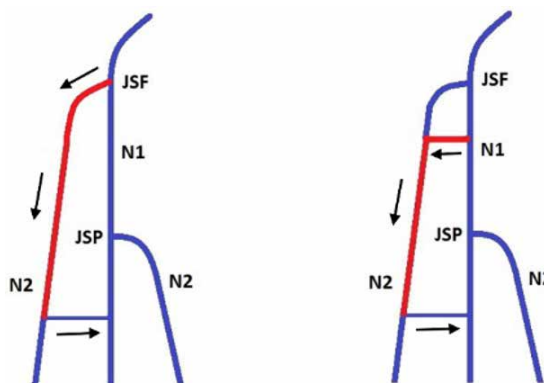


Figura 2. Șunt „tip 1”. Prin JSF sau vena perforantă a canalului adductor, sângele venos se revarsă din vena femurală comună sau vena femurală superficială (N1) în trunchiul incompetent al VSM (N2), se scurge în sens distal și re-intră în venele profunde (N1) printr-un perforant direct de la vena safenă. Nu se găsesc tributare incompetente.

Șunt venos „tip 2”

Șuntul de „tip 2” se caracterizează printr-un salt compartimental patologic N2 → N3. În majoritatea cazurilor șunturile de „tip 2” sunt șunturi deviate deschise (fără fenomenul de recirculare), cu drenarea refluxului într-o venă

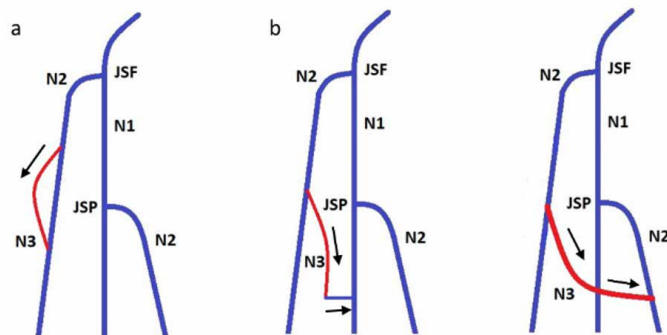


Figura 3. Șunt de „tip 2” închis (a): sângele din VSM competentă (N2) încarcă o tributară subcutanată cu reflux (N3), care se drenează din nou în aceeași venă safenă (N2 → N3 → N2). Șunt de „tip 2” deschis (b): sângele se revarsă din VSM (N2) competentă într-o tributară cu reflux (N3), care, ulterior, se drenează în VSP (N2) sau în venele profunde (N1) prin intermediul unui perforant.

perforantă (figura 3b) sau în cealaltă venă safenă (VSM → VSP, VSP → VSM). În șunturile deschise de „tip 2”, sistemul venos al membrului inferior, de regulă, nu este supraîncărcat din cauza absenței unei recirculări, însă pacienții pot acuza defect estetic, cauzat de prezența unei vene subcutanate varicoase [17].

Șuntul de „tip 2” poate fi, de asemenea, de tip închis. În acest caz, sursa de reflux provine dintr-o venă safenă (N2) cu flux normal anterograd. Aceasta încarcă o tributară (N3), care, mai distal, se re-unește cu trunchiul safenian (figura 3a). Acest tip de șunt se întâlnește rar.

La rândul său, șunturile de „tip 2” sunt clasificate în trei grupuri:

- **A** – nu se găsește reflux în vena safenă deasupra tributării incompetente (figura 3a);
- **B** – nu se găsește punctul de pornire a refluxului în vena safenă, însă trunchiul safenian deasupra tributării cu reflux este incompetent. Nu poate fi identificat niciun perforant direct de drenare ce leagă trunchiul safenian cu sistemul venos profund (figura 4a);
- **C** – nu se găsește punctul de pornire a refluxului în vena safenă, iar trunchiul safenian deasupra tributării cu reflux este incompetent și pe traiectul venei safene se găsește un perforant de drenaj (figura 4b).

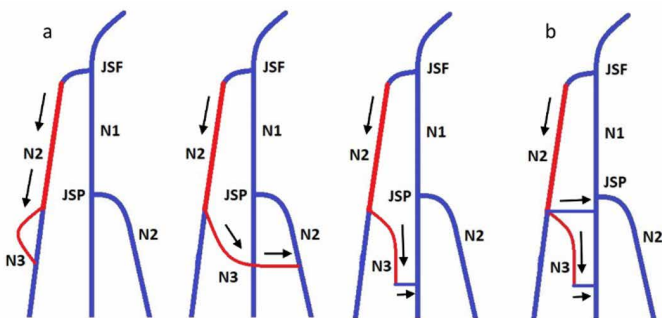


Figura 4. Șunt „tip 2B” (a): reflux în VSM nu are sursă identificabilă (escape point), însă încarcă o tributară incompetentă care se drenează înapoi în VSM (șunt închis); în altă venă safenă (șunt deviat deschis) sau într-o venă perforantă indirectă (șunt deviat deschis). Șunt „tip 2C” (b): refluxul în VSM fără sursă identificabilă, drenându-se printr-o venă perforantă directă din vena safenă în sistemul venos profund și printr-o tributară (șunt deviat deschis).

Șunt venos „tip 1 + 2”

Așa cum este descris mai sus, șuntul „tip 1” în forma sa „pură”, adică fără tributare incompetente, se întâlnește destul de rar. De cele mai multe ori, pe lângă refluxul care afectează trunchiul venei safene și se drenează printr-un perforant, se dezvoltă și tributarele varicoase incompetente. Această condiție poartă denumire de șunt „tip 1 + 2”, deoarece sunt prezente ambele configurații ale dereglărilor circulației venoase.

Șunt venos „tip 3”

Șuntul de „tip 3” este cel mai frecvent model de reflux întâlnit în practica clinică. Refluxul se pornește de la nivelul JSF incompetente, se extinde de-a lungul trunchiului safen, se descarcă într-o tributară, care, în cele din urmă, se drenează în sistemul venos profund printr-un perforant (N1 → N2 →

N3 – N1). Întregul volum de reflux sangvin trece în una sau mai multe tributare epifasciale (N3), ce reprezintă momentul cheie din punct de vedere al patogenezei insuficienței venoase cronice. Reîntoarcerea sângelui în sistemul venos profund se poate realiza în moduri diferite: printr-o venă perforantă indirectă (figura 5a), înapoi în trunchiul VSM mai distal (figura 5b și c), sau în VSP care, prin urmare, poate deveni incompetentă (figura 5d).

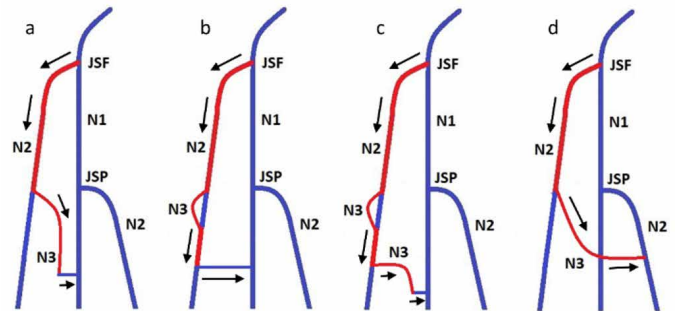


Figura 5. Șunt „tip 3”. Refluxul din vena femorală comună prin JSF incompetentă se extinde de-a lungul VSM și se drenează printr-o tributară înapoi în sistemul venos profund. Segmentul VSM imediat distal de tributară cu reflux este competent.

Șunt de „tip 4”

În cazul șuntului „tip 4” sursa de reflux cel mai frecvent reprezintă venele pelviene sau, mai rar, o venă perforantă, care încarcă vena safenă prin intermediul unei tributare subcutanate. În acest tip de șunt nu există reflux prin JSF incompetentă sau la nivelul unei vene perforante directe ale coapsei. Re-întrarea fluxului venos retrograd în sistemul profund are loc printr-un perforant de drenaj pe vena safenă. În varianta izolată, acest tip de reflux este diagnosticat ocazional, iar pacienții, de regulă, se adresează după asistența medicală la apariția varicelor vizibile cauzate de dezvoltarea șuntului „tip 4+2” (figura 6).

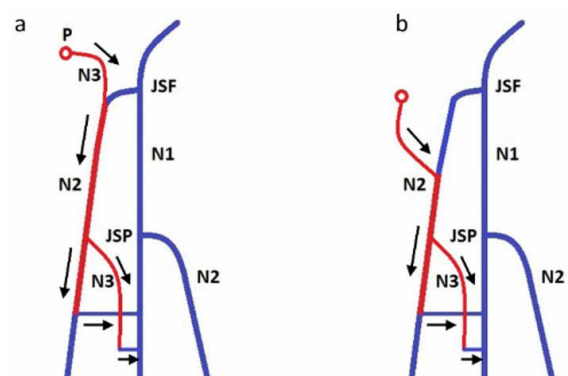


Figura 6. Șunt „tip 4+2”: (a) subtip pelvin – refluxul în VSM are ca sursă un afluent inghinal al crosei safeniene (P → N2 – N1), (b) subtip perforant – sursa refluxului în VSM este un perforant incompetent perineal, inghinal sau gluteal (N1 → N3 – N2 – N1).

Șunt venos „tip 5”

În șuntul de „tip 5”, sursa de reflux este aceeași ca și în șuntul de „tip 4”. Cu toate acestea, re-întrarea este diferită. Spre deosebire de șuntul de „tip 4”, nu există un perforant re-entrance, dar apare o tributară la capătul inferior al segmentului incompetent de VSM, care asigură drenajul refluxului.

Există multe surse posibile de reflux în tipurile de șunt pelvin „4” și „5”:

- Refluxul pătrunde în VSM prin afluenții crosei safeniene și poate începe imediat sub confluența safeno-femurală (într-o valva terminală și pre-terminală).

- Refluxul vine din venele labiale printr-o rețea venoasă reticulară pe partea inferioară a coapsei, se revarsă în vena safenă accesorie posterioară și apoi în VSM. Rețea reticulară varicoasă de regulă poate fi observată pe partea posterioară a coapsei.

- Refluxul dintr-un afluent al crosei încarcă venele safene accesorii anterioare sau posterioare, care, ulterior, derivă refluxul printr-o tributară în unul din cele două trunchiuri safeniene. VSM este cel mai comun trunchi implicat.

Șunt venos „tip 6”

Toate celelalte variante de reflux fără implicarea venelor safene pot fi definite ca un șunt de „tip 6” (figura 7), [17, 18].

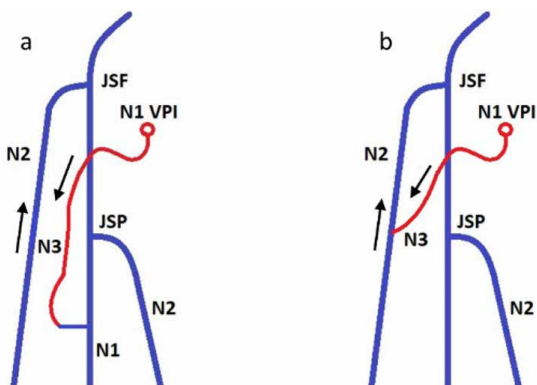


Figura 7. Șunt „tip 6”: Reflux din venele profunde printr-un perforant incompetent într-o tributară subcutanată. Călea de drenare poate fi un alt perforant (a) sau o venă safenă competentă (b).

Șunturi combinate

Conform statisticilor, de cele mai multe ori, coexistă două tipuri diferite de șunturi: un șunt închis cu un punct de reflux de la N1 la N2 și un punct de reintrare de la N2 la N1, care, la rândul său, este asociat unui șunt deviat deschis cu un punct de reflux de la N2 la N3 și un punct de re-intrare de la N3 la N1. Pentru alegerea strategiei terapeutice, ambele șunturi trebuie să fie identificate corect în timpul examenului ultrasonografic.

Tipurile de șunt „1” și „3” reprezintă cele mai frecvente tipuri de dereglări hemodinamice, reprezentând aproximativ 60% din cazuri dintre pacienții cu boala venoasă cronică. În aceste tipuri de șunt, venele safene sunt încărcate cu o undă retrogradă de flux sangvin, care provine direct din venele profunde. Tipurile de șunt „4” și „5” sunt următorul grup frecvent (aproximativ 25% din cazuri), urmat de tipul de șunt „2” (aproximativ 15% din cazuri). Șunt „tip 6” este diagnosticat destul de rar [19].

Diferențierea dintre cele mai comune tipuri de șunturi („1” și „3”) și cele mai puțin frecvente tipuri de șunturi („4” și „5”) are implicații terapeutice clare. Acest lucru se datorează importanței tributarei sau tributarelor incompetente (tipurile de șunt „3” și „5”) ca punct de re-intrare a refluxului. În

opinia specialiștilor care practică strategia de tratament chirurgical cu preservare safeniană, diferențierea dintre o venă safenă refluxivă drenată de un perforant și drenată de o tributară are importanță majoră în selectarea volumului intervenției. Diferențierea se realizează, utilizând în timpul examenului Doppler Duplex, al unui test special, cunoscut ca „test de eliminare a refluxului” (*reflux elimination test – RET*), [16, 17]. În poziție ortostatică a bolnavului, în timpul examenului Doppler Duplex, se va efectua o compresie digitală a tributarei cu reflux pentru a aprecia dacă acest lucru modifică refluxul în VSM (figura 8). În cazul în care refluxul în VSM persistă, RET se consideră negativ, ceea ce presupune existența unui perforant de drenaj al VSM. Testul este pozitiv dacă în timpul compresiei digitale a tributarei refluxul din VSM dispare [20].



Figura 8. Test de eliminare a refluxului RET (*reflux elimination test*). Reflux venos patologic în VSM, demonstrat cu Doppler Duplex (dreapta sus). Compresie digitală a tributarei incompetente pe coapsă (din stânga). Dispariția refluxului în VSM după compresia digitală a tributarei incompetente (dreapta jos).

Multitudinea variantelor hemodinamice ale refluxului venos la pacienții cu BVC explică apariția și implementarea în practica flebologică a numeroaselor tehnici de lichidare a acestui reflux, care nu neapărat se limitează la distrugerea completă a trunchiului venos principal. În funcție de profilul clinic al pacientului se identifică tehnica cea mai potrivită, reieșind din avantajele și dezavantajele fiecăreia. Înlăturarea refluxului venos axial pentru a reduce supraîncărcarea venoasă este factorul decisiv în tratamentul cu succes al varicelor. Metoda clasică – ablația chirurgicală a trunchiului safenian, este de regulă considerată ca standardul de aur. Totodată, abordările chirurgicale moderne sunt minim invazive, atrăgătoare din punct de vedere cosmetic, utilizează anestezie locală și sunt efectuate sub controlul ultrasonografic. Aceste intervenții chirurgicale pot fi realizate ambulator și demonstrează rezultate bune pe termen lung, similare sau chiar superioare metodelor chirurgicale deschise tradiționale.

Deși terapiile ablative endovenoză sunt preferate atât de pacienți, cât și de medici, datorită potențialelor sale avantaje, cum ar fi durerea mai mică, durata scurtă a spitalizării, recuperarea mai rapidă, simplitatea tehnică și timpul scurt al procedurii, tehnicile chirurgicale deschise au încă un rol esențial și indicații definitive în arsenalul tehnicilor chirurgicale contemporane [19, 21]. Selecția tratamentului depinde în continuare de mulți factori, în special de particularitățile anatomice individuale și stadiul bolii [10]. Există și tehnici chirurgicale alternative, care însă se bazează pe principii fundamentale diferite. CHIVA și ASVAL sunt două strategii terapeutice caracterizate prin tratamentul BVC fără distrugerea sau îndepărtarea trunchiului safenian [11].

CHIVA este o tehnică chirurgicală minim invazivă pentru tratamentul varicelor. Scopul CHIVA este eliminarea șunturilor veno-venoase, păstrând vena safenă și drenajul venos normal al țesuturilor moi ale membrului [22]. Ca rezultat, venele safene ale multor pacienți își pot recâștiga competența după întreruperea tributării incompetente. Acest lucru poate fi observat după CHIVA și ASVAL [19]. În baza rezultatelor cercetărilor efectuate în contextul metodei CHIVA, a fost demonstrat că recidivele BVC sunt mai puțin frecvente, dacă venele safene sunt păstrate în timpul intervenției chirurgicale. Astfel, abordarea „organo-menajantă” ar trebui să fie luată în considerație în flebologie, ca și în toate celelalte domenii chirurgicale [17].

O altă tehnică chirurgicală, care se limitează la ablația tributarelor varicoase, este ASVAL. Această metodă asigură preservarea principalelor vene ale sistemului venos superficial, este sigură și eficientă împotriva simptomelor de insuficiență venoasă cronică. Potențial, strategia ASVAL poate fi utilizată la un grup relativ larg de pacienți, cu mici excepții, detectate în urma aplicării unor criterii preoperatorii hemodinamice și clinice [20]. Conform rezultatelor obținute

de către autorii acestei tehnici, s-a observat reducerea gradului de reflux în VSM după flebectomie izolată a tributarelor varicoase și micșorarea semnificativă a diametrului VSM. Aceste date sugerează că, atât hipertensiunea venoasă, cât și refluxul în VSM pot fi semnificativ ameliorate sau abolite prin utilizarea unui tratament axat doar pe tributarele safeniene [15]. Prin urmare, tratamentul „destructiv” al unei vene safene incompetente nu în toate cazurile este unicul relevant [23]. Totodată, este necesară studierea mai avansată a acestor strategii chirurgicale, în special, prin studiile prospective realizate nu de autorii metodelor menționate, dar în centre medicale din exterior – cu scop de a obține o formulare mai clară a indicațiilor și contraindicațiilor, evaluarea modificărilor la nivelul VSM prezervate în perioada postoperatorie pe termen lung și pentru a identifica potențialele complicații evolutive și factori predictivi ai recurenței [18].

Concluzii

Dereglările circulației venoase la pacienții cu BVC se caracterizează prin varietatea extrem de mare și complexitatea avansată a configurațiilor anatomice. Implementarea în practica medicală a examenului imagistic vascular prin Doppler Duplex a permis evidențierea și sistematizarea multiplelor variante de reflux venos patologic și a demonstrat necesitatea utilizării metodelor de tratament personalizate. Analiza minuțioasă a surselor, căilor de răspândire și de drenaj a refluxului în fiecare caz individual asigură înțelegerea clară a patofiziologiei și are valoare critică în selectarea abordului curativ optim. Aplicarea în practica medicală a strategiilor chirurgicale de preservare a venelor safene trebuie să fie bazată pe implementarea concomitentă a sistemelor de clasificare a refluxului venos elaborate de către autorii acestor metode.

Bibliografie

1. Beebe-Dimmer JL, Pfeifer JR, Engle JS, Schottenfeld D. The epidemiology of chronic venous insufficiency and varicose veins. *Ann Epidemiol.* 2005;15(3):175-184. doi:10.1016/j.annepidem.2004.05.015
2. Zolotukhin IA, Seliverstov EI, Shevtsov YN, et al. Prevalence and Risk Factors for Chronic Venous Disease in the General Russian Population. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2017;54(6):752-758. doi:10.1016/j.ejvs.2017.08.033
3. Vuylsteke ME, Thomis S, Guillaume G, Modliszewski ML, Weides N, Staelens I. Epidemiological study on chronic venous disease in Belgium and Luxembourg: prevalence, risk factors, and symptomatology. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2015;49(4):432-439. doi:10.1016/j.ejvs.2014.12.031
4. Branisteanu DE, Feodor T, Baila S, Mitea IA, Vittos O. Impact of chronic venous disease on quality of life: Results of vein alarm study. *Exp Ther Med.* 2019;17(2):1091-1096. doi:10.3892/etm.2018.7054
5. Rabe E, Régnier C, Goron F, Salmat G, Pannier F. The prevalence, disease characteristics and treatment of chronic venous disease: an international web-based survey. *J Comp Eff Res.* 2020;9(17):1205-1218. doi:10.2217/ce-2020-0158
6. Ortega MA, Fraile-Martínez O, García-Montero C, et al. Understanding chronic Venous Disease: A Critical Overview of its Pathophysiology and Medical Management. *J Clin Med.* 2021;10(15):3239. Published 2021 Jul 22. doi:10.3390/jcm10153239
7. Youn YJ, Lee J. Chronic venous insufficiency and varicose veins of the lower extremities. *Korean J Intern Med.* 2019;34(2):269-283. doi:10.3904/kjim.2018.230
8. Lattimer CR, Rudolphi PB, Recke A, Geroulakos G, Kalodiki E, Kahle BK. Comparison of Four Haemodynamic Tests that Quantify Superficial Venous Insufficiency. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2019;57(4):570-577. doi:10.1016/j.ejvs.2018.10.003
9. Recek C. Hemodynamics-based treatment of varices: A therapeutic concept counteracting the intrinsic tendency of varicose veins to recur. *Phlebology.* 2016;31(10):704-711. doi:10.1177/0268355516664809
10. Lee BB, Nicolaidis AN, Myers K, et al. Venous hemodynamic changes in lower limb venous disease: the UIP consensus according to scientific evidence. *Int Angiol.* 2016;35(3):236-352.
11. Onida S, Davies AH. CHIVA, ASVAL and related techniques--Concepts and evidence. *Phlebology.* 2015;30(2 Suppl):42-45. doi:10.1177/0268355515591439

12. Bernardini E, De Rango P, Piccioli R, et al. Development of primary superficial venous insufficiency: the ascending theory. Observational and hemodynamic data from a 9-year experience. *Ann Vasc Surg.* 2010;24(6):709-720. doi:10.1016/j.avsg.2010.01.011
13. Chastanet S, Pittaluga P. Cosmetic Approach to Varicose Veins: The ASVAL Technique. In: Chaar C. (eds), *Current Management of Venous Diseases*. Cham: Springer International Publishing. 2017:177-183. doi:10.1007/978-3-319-65226-9_14
14. Mansilha A, Sousa J. Pathophysiological Mechanisms of Chronic Venous Disease and Implications for Venoactive Drug Therapy. *Int J Mol Sci.* 2018;19(6):1669. Published 2018 Jun 5. doi:10.3390/ijms19061669
15. Chastanet S, Pittaluga P. Patterns of reflux in the great saphenous vein system. *Phlebology.* 2013;28 Suppl 1:39-46. doi:10.1177/0268355513477021
16. Franceschi C, Zamboni P. Principles of venous hemodynamics. 2017:24-26. doi:10.1007/978-3-319-70638-2
17. Zamboni P. Historical Background and Rationale. *Saphenous Vein-Sparing Strategies in Chronic Venous Disease.* 2018:3-7. doi:10.1007/978-3-319-70638-2_1
18. Pittaluga P, Chastanet S, Rea B, Barbe R. Midterm results of the surgical treatment of varices by phlebectomy with conservation of a refluxing saphenous vein. *J Vasc Surg.* 2009;50(1):107-118. doi:10.1016/j.jvs.2008.12.067
19. Zamboni P, Mendoza E, Giancesini S. Book. *Saphenous Vein-Sparing Strategies in Chronic Venous Disease.* 2018:121-125. doi:10.1007/978-3-319-70638-2
20. Zamboni P, Giancesini S, Menegatti E, Tacconi G, Palazzo A, Liboni A. Great saphenous varicose vein surgery without saphenofemoral junction disconnection. *Br J Surg.* 2010;97(6):820-825. doi:10.1002/bjs.7022
21. Bellmunt-Montoya S, Escribano JM, Dilme J, Martinez-Zapata MJ. CHIVA method for the treatment of chronic venous insufficiency. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(6):CD009648. Published 2015 Jun 29. doi:10.1002/14651858.CD009648.pub3
22. Mowatt-Larssen E, Shortell CK. Treatment of primary varicose veins has changed with the introduction of new techniques. *Semin Vasc Surg.* 2012;25(1):18-24. doi:10.1053/j.semvascsurg.2012.02.002
23. Pittaluga P, Chastanet S, Locret T, Barbe R. The effect of isolated phlebectomy on reflux and diameter of the great saphenous vein: a prospective study. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2010;40(1):122-128. doi:10.1016/j.ejvs.2010.03.031

Recepționat – 20.04.2022, acceptat pentru publicare – 13.07.2022

Autor corespondent: Luminița Vescu, e-mail: luminita.vescu@usmf.md

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

Declarația de finanțare: Autorii declară lipsa de finanțare.

Citare: Vescu L, Casian D. Tipuri și sisteme de clasificare ale refluxului venos în boala venoasă cronică: sinteză narativă de literatură [Types and classification systems of venous reflux in chronic venous disease: narrative synthesis of literature]. *Arta Medica.* 2022;83(2):32-39.



DOI: 10.5281/zenodo.6850835

UDC: 616.329/.33-002-089

EVOLUȚIA CORECȚIEI CHIRURGICALE A BOLII DE REFLUX GASTROESOFAGIAN

EVOLUTION OF SURGERY FOR GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

Evghenii Guțu¹, dr. hab. șt. med., prof. univ., șef Catedră de chirurgie generală și semiologie nr.3; **Vladimir Iacub**¹, dr. șt. med., conf. univ., Catedra de chirurgie generală și semiologie nr.3; **Vasile Guzun**², dr. șt. med., șef blocului operator; **Serghei Cumpătă**¹, asist.univ., Catedra de chirurgie generală și semiologie nr.3

¹ IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

² IMSP Spitalul Clinic Municipal „Gheorghe Paladi”, Chișinău, Republica Moldova

Rezumat

Boala de reflux gastroesofagian este o patologie comună și bine-cunoscută în prezent. Cu toate acestea, pe parcursul ultimului secol evoluția viziunilor asupra fiziopatologiei și tratamentului a bolii au suferit modificări semnificative. Aceasta din urmă s-a schimbat de la corectare chirurgicală a defectelor pur anatomice, cum este cazul herniilor hiatale (procedurile Soresi și Harrington), primele presupuneri despre influența tulburărilor funcționale (Allison, Barrett, Lortat-Jacob), și până la înțelegerea profundă a relației dintre anomaliile anatomice și modificările fiziologice ale joncțiunii esofagogastrice (Nissen, Belsey, Hill, Collis, Toupet). Probabil, că evaluarea prudentă și obiectivă a rezultatelor imediate și tardive, ținând cont de fundamentele fiziologice ale refluxului gastroesofagian, posibila apariție a unor noi idei chirurgicale sau modificarea celor existente, să permită standardizarea abordărilor curative și îmbunătățirea rezultatelor tratamentului pacienților cu reflux gastroesofagian.

Cuvinte cheie: hernie hiatală, boala de reflux gastroesofagian, intervenții chirurgicale, proceduri laparoscopice

Summary

Gastroesophageal reflux disease is a common and well-known condition nowadays. However, the evolution of views on the pathophysiology and treatment of the disease have undergone significant changes during the last century. The latter has shifted from surgical correction of purely anatomical defects, such as hiatal hernias (Soresi and Harrington procedures), early assumptions about the influence of functional disorders (Allison, Barrett, Lortat-Jacob), and a deep understanding of relationships between anatomical abnormalities and physiological disturbances of the esophagogastric junction (Nissen, Belsey, Hill, Collis, Toupet). It is likely that a thorough and objective assessment of immediate and late results, taking into account the physiological foundations of gastroesophageal reflux, the possible appearance of new surgical ideas or changes to existing ones, will standardize curative approaches and improve treatment outcomes in patients with gastroesophageal reflux.

Keywords: hiatal hernia, gastroesophageal reflux disease, surgery, laparoscopic procedures

Metode chirurgicale inițiale empirice

Primele operații care pot fi atribuite tratamentului bolii de reflux gastroesofagian (BRGE) din poziții contemporane au avut ca scop suturarea hiatusului esofagian al diafragmei în hernii gigantice, de obicei paraesofagiene. Primul raport privind corectarea herniei hiatale a fost publicat de chirurgul american Angelo Soresi în 1919 [1]. Pe lângă faptul că Soresi a fost primul care a descris caracteristicile radiologice ale herniilor diafragmatice și gradul de prolabare gastrică, el a propus și metode chirurgicale de corectare a acestora. Trebuie avut în vedere că diagnosticul de BRGE în acele vremuri a fost stabilit pe baza unei evaluări, în mare măsură, intuitive, a datelor clinice și radiologice. Operația prezentată a constat în reducerea organelor herniare în cavitatea abdominală și închiderea orificiului diafragmal, evitând, în același timp, comprimarea excesivă a organelor vitale (esofag, vena cavă și aortă).

Următorul pas în evoluția tratamentului chirurgical au devenit lucrările lui Stuart Harrington de la Clinica Mayo [2]. Acesta din urmă a operat doar acei pacienți, care au avut o asociere a simptomelor patologice, cu confirmare radiografică a herniei hiatale. Operația a fost, de obicei, efectuată transabdominal și a fost similară ca tehnică cu procedeul Soresi. Când defectul diafragmatic era atât de mare încât nu putea fi suturat, Harrington efectua o procedură „paliativă”: sutura fundusului stomacului la peretele abdominal pentru prevenirea reapariției herniei. Mai târziu, pentru situații de acest gen, el a introdus neurectomia diafragmatică pentru a induce paralizia hemidiafragmului stâng și a facilita închiderea orificiului diafragmal extrem de lărgit. Deși metoda a câștigat o oarecare popularitate, ea a fost ulterior abandonată din cauza numărului mare de complicații imprevizibile [3].

Astfel, operațiile inițiale au vizat doar corectarea defec-

tului anatomic al diafragmei, fără a înțelege relația fiziologică dintre hernia hiatală și BRGE. Drept urmare, în multe cazuri, restabilirea completă și cu succes a integrității anatomice nu a fost însoțită de dispariția simptomelor.

Treptat, până la mijlocul secolului al XX-lea, în mediul chirurgical a început să prevaleze opinia că simptomele caracteristice ale BRGE sunt asociate în primul rând cu refluxul conținutului gastric în esofag pe fondalul insuficienței mecanismelor antireflux. Totodată, cauza incompetenței joncțiunii esofagogastrice poate fi o hernie a orificiului esofagian al diafragmei.

Apariția tehnicilor chirurgicale antireflux

Se consideră că începutul chirurgiei antireflux este direct legat de numele unui chirurg britanic din Oxford, Phillip Allison. Pentru început, Allison a împărțit herniile hiatale în două tipuri: glisante și paraesofagiene, descriind pentru prima dată diferențele cardinale în manifestările lor clinice și eventualele complicații [3]. Într-un articol publicat în 1951 [4], Allison a susținut că simptomele BRGE și esofagita de reflux sunt rezultatul insuficienței joncțiunii esofagogastrice, care se dezvoltă ca urmare a alunecării „obișnuite” a unei hernii gastrice prin orificiul esofagian al diafragmei în mediastinul posterior. Astfel, el în premieră a sugerat că boala se bazează pe tulburări funcționale, în care mecanismele fiziologice joacă un rol mai semnificativ decât anomaliile anatomice vizibile. Allison a considerat că principalul mecanism antireflux sunt fibrele musculare ale crurelor diafragmale, care, la contracție, funcționează ca o clemă și previne refluxul patologic. Intervenția chirurgicală propusă de el a inclus două componente obligatorii: (1) Repunerea sigură a porțiunii prolabate a stomacului în cavitatea abdominală; și (2) Sutura crurelor diafragmatice posterior de esofag, denumită „crurorafie posterioară” și considerată ca etapă de rutină în orice procedeu chirurgical contemporan pentru BRGE în asociere cu o hernie hiatală glisantă (Figura 1). De subliniat că, spre deosebire de tehnicile anterioare, s-a recomandat conectarea fibrelor musculare posterior de esofag cu așa-numitele suturi „ușoare” pentru a le păstra capacitatea de contractare.

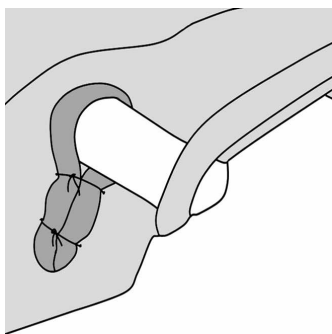


Figura 1. Crurorafia posterioară

După mobilizarea completă a esofagului și coborârea joncțiunii esofagogastrice fără tensiune în cavitatea abdominală, defectul diafragmului este închis. Această manevră se realizează prin conectarea crurelor drepte și stângi ale diafragmei. Sutura crurelor posterior de esofag se începe cât mai jos posibil pentru a reduce tensiunea fiecărei suturi ulterioare. Asistentul retrage esofagul, ridicându-l ventral și spre stânga. Sutura se leagă cu noduri intracorporale sau extracorporale.

Cu toate acestea, puțin mai târziu a devenit evident că refluxul gastroesofagian patologic a persistat la mulți pacienți care au suportat operație Allison. Acest fapt a permis unui alt chirurg renumit din Anglia, Norman Barrett, să sugereze că alte mecanisme sunt implicate în patofiziologia refluxului acid și să propună restabilirea unui unghi acut al joncțiunii esofagogastrice (unghiul His), ca element critic în corectarea problemelor de reflux [5]. Ideea principală a fost restabilirea orientării normale a pliurilor mucoasei în zona joncțiunii esofagogastrice, care trebuia să funcționeze ca o supapă. Barrett a susținut, de asemenea, opinia privind necesitatea coborârii fiabile a stomacului în cavitatea abdominală și îngustarea dozată a orificiului esofagian al diafragmei, astfel încât fundusul stomacului să păstreze stabil forma unei cupole. Vorbind despre meritele lui Norman Barrett, este imposibil să nu menționăm lucrările sale clasice despre epitelizare columnară a esofagului și complicațiile sale ulcerative, acum universal denumite „esofagul Barrett” și „ulcerul Barrett” [3].

Cea mai apropiată de tehnica Barrett folosită până acum este metoda dezvoltată de Jean-Louis Lortat-Jacob în Franța (Figura 2). Pe lângă crurorafia posterioară, operația presupune restabilirea minuțioasă a unghiului His la un unghi acut [6], care poate preveni într-o oarecare măsură refluxul acid. Cu toate acestea, experiența practică a demonstrat rezultate fiziologice și clinice nu foarte bune asociate cu utilizarea operației.

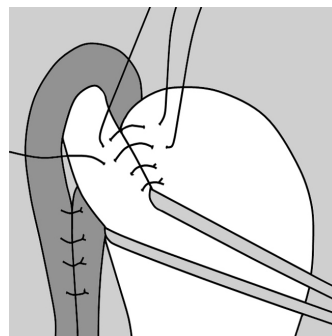


Figura 2. Operația Lortat-Jacob

Operația începe cu mobilizarea extinsă a esofagului distal, cardiei, fundusului gastric și a crurei drepte și stângi a diafragmului. După efectuarea crurorafiei posterioare, unghiul lui His este reconstruit prin fixarea înaltă a marginii drepte a fundului stomacului la marginea stângă a esofagului cu mai multe suturi.

Începutul erei contemporane a chirurgiei antireflux

Treptat, în rândul chirurgilor a crescut înțelegerea tot mai mare că, pentru eliminarea efectivă a manifestărilor clinice ale BRGE, intervenția chirurgicală ar trebui să vizeze nu numai corecția anomaliilor anatomice, cât și corectarea tulburărilor fiziologice care provoacă refluxul acid.

Vestitul chirurg german de origine evreiască, Rudolf Nissen, a elaborat în 1956 „fundoplicția” - o metodă utilizată pe scară largă și probabil cea mai reușită componentă antireflux a tratamentului chirurgical BRGE [7]. Istoria ideii este următoarea: în 1933, Nissen, temându-se de persecuția naziștilor, a emigrat de la Berlin la Istanbul, unde a fost acceptat ca șef al Clinicii Universitare de chirurgie [8]. Aici a trebuit să opereze un pacient cu ulcer peptic penetrant al

esofagului inferior, care s-a dezvoltat ca urmare a refluxului gastroesofagian acid. Nissen a rezecat cardia, a conectat esofagul distal cu stomacul și, pentru siguranță, a acoperit linia anastomozei cu fundul gastric, înfășurând-o în jurul esofagului, similar cu tehnica de gastrostomie Witzel. Ulterior, la pacient s-a constatat nu doar rezultatul imediat favorabil al operației, ci și dispariția completă a simptomelor de reflux [9]. În următoarele două decenii Nissen a operat pacienți cu BRGE utilizând tehnica dominantă atunci a gastropexiei cu accentuarea unghiului His, dar treptat a devenit deziluzionat de rezultatele obținute. Mai departe, în 1955, deja la Basel, el a folosit tehnica aprobată în Istanbul de înfășurarea stomacului în jurul segmentului abdominal al esofagului, dar de data aceasta fără rezecția esofagului [7]. În același timp, Nissen a încetat să considere gastropexia ca o componentă obligatorie a procedurii antireflux. Interesant este că autorul a numit elementul de intervenție chirurgicală pe care l-a dezvoltat pentru BRGE „gastroplificație”, iar termenul de „fundoplicație”, acceptat în prezent, a fost introdus în lexiconul medical puțin mai târziu (Figura 3).

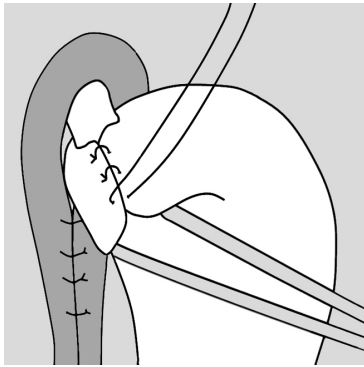


Figura 3. Fundoplicația Nissen

După mobilizarea completă a esofagului distal și a stomacului proximal (incluzând de obicei divizarea vaselor gastrice scurte), crurele diafragmale sunt apropiate pentru a îngusta orificiul hiatal până la dimensiunile necesare. Porțiunea proximală a fundului gastric este înfășurată în jurul esofagului distal din posterior, iar o parte a fundului este trecută anterior de esofag. Cele două margini ale stomacului sunt suturate împreună pentru a crea o fundoplicație totală la 360°.

O modificare importantă a operației lui Rudolf Nissen a fost descrisă de elevul său Mario Rossetti din Basel la hotarul anilor '70 și '80 ai secolului XX. Până la acel moment, detaliile relației dintre cardia și hiatus, rolul trunchiurilor și ramurilor laterale ale vagusului, peristaltismul și clearance-ul esofagului, precum și funcțiile sfincterului esofagian inferior, au devenit mai clare [10].

Deosebirea principală a tehnicii antireflux modificate, numită operația Nissen-Rossetti, a fost crearea unei fundoplicații folosind doar peretele anterior al fundului gastric (Figura 4). Scopul intervenției propuse a fost nu numai simplificarea tehnicii chirurgicale, eliminând necesitatea mobilizării extensive a fundului gastric și ligamentului gastrosplenic, dar și păstrarea maximală a inervației normale a zonei respective și a conexiunilor anatomice retroperitoneale ale peretelui fundului gastric posterior. În plus, Rossetti a insistat asupra reducerii lungimii manșonului-fundoplicației de la 4-6 cm, acceptată atunci la 1,5 cm.

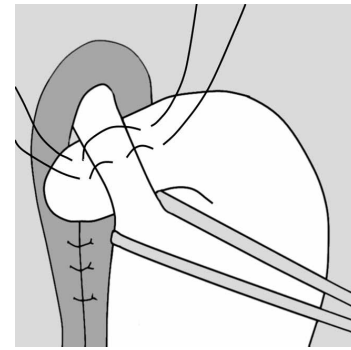


Figura 4. Modificarea Nissen-Rossetti

După mobilizarea esofagului terminal și a cardiei, peretele anterior al fundului gastric este trecut posterior de esofag. În majoritatea cazurilor nu este necesară dezunirea vaselor gastrice scurte, dar manevra poate fi utilă la pacienții cu obezitate sau fundul gastric imobil. Suturele sero-musculare sunt plasate între fundul stomacului situat retroesofagian și peretele gastric anterior.

Aproximativ în aceeași perioadă, Ronald Belsey din Anglia pentru prima dată a utilizat abordarea endoscopică pentru studierea cauzelor BRGE. Folosind esofagogastroscoapie rigidă disponibilă la acel moment, el a presupus că cauza patologiei a fost incompetența anatomică și funcțională a cardiei [3]. În baza datelor obținute, el a sugerat că coborârea cardiei sub diafragm ar trebui să contribuie la funcționarea normală a sfincterului esofagian inferior. El a numit-o operația sa recunoscută Mark IV, subliniind astfel evoluția viziunilor și existența unei serii de metode anterioare denumite Mark I, II și III. La fel ca mulți dintre predecesorii săi, Belsey credea că accesul transtoracic era obligator, deoarece doar aceasta permite mobilizarea largă și reducerea fără tensiune a segmentului abdominal al esofagului. În cele din urmă, operația Belsey Mark IV a constatat într-o fundoplicație parțială de 270°, cu suturi de fixare în formă de U prin diafragmă pentru a poziționa cu siguranță cardia și fundoplicația în cavitatea abdominală (Figura 5).

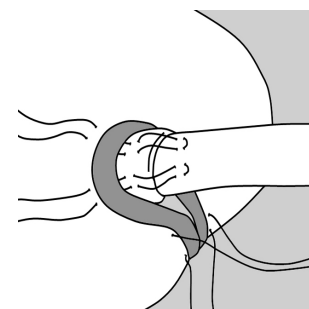


Figura 5. Operația Belsey Mark IV

Fundoplicația Belsey Mark IV se realizează printr-un abord toracic. După mobilizare, stomacul se suturează la esofag la 1 cm deasupra joncțiunii esofagogastrice, acoperind circumferința esofagului cu 270°. Al doilea rând de suturi este trecut secvențial prin diafragmă, stomac și esofag, iar apoi în ordine inversă prin aceleași țesuturi, formând astfel suturi în formă de U. Manșeta de fundoplicație se fixează sub diafragm, apoi se efectuează crurorafia.

Într-un articol publicat în 1967, Ronald Belsey a prezentat rezultatele pe termen lung ale utilizării tehnicii sale chirurgicale propuse la 1030 de pacienți cu hernie hiatală [11]. Cu o perioadă minimă de urmărire de 5 ani, 85% dintre

pacienți nu au prezentat simptome de reflux, ceea ce confirmă eficiența destul de înaltă a metodei. Totodată, din cauza dificultății de reproducere corectă a tehnicii chirurgicale și a toracotomiei obligatorii, operația Belsey Mark IV nu a devenit la fel de răspândită ca fundoplicția Nissen.

O mare parte din viziunile actuale ale fiziologiei și anatomiei joncțiunii esofagogastrice, orificiului esofagian diafragmal și fiziopatologiei a BRGE este strâns legată cu lucrările lui Lucius Hill din Seattle, Statele Unite ale Americii (SUA). Pentru studierea mecanismelor și confirmării diagnosticului de reflux gastroesofagian, precum și pentru evaluarea rezultatelor operației, Hill în primieră a utilizat manometria și măsurarea acidității în esofag pe baza pH-metriei [3]. Ca rezultat al cercetărilor, Hill în 1967 a elaborat o operație pe care a numit-o „gastropexie posterioară” [12]. Acesta din urmă a inclus câteva componente cheie: crurorafie posterioară, fundoplicția medială parțială de 180° și fixarea manșetei la ligamentul arcuat (circumferința anterioară a orificiului aortic al diafragmei) (Figura 6).

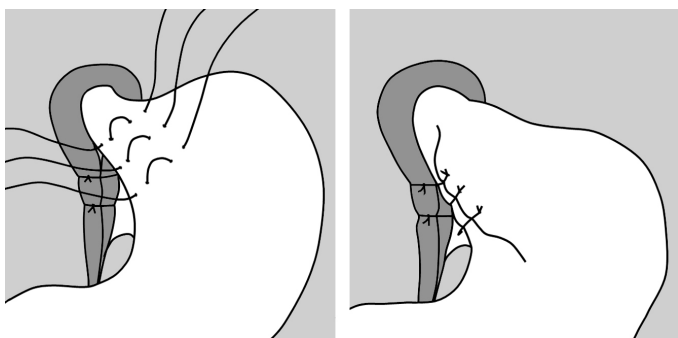


Figura 6. Fundoplicția și gastropexia Hill

Fundoplicția parțială prin acces toracic sau abdominal. După crurorafia posterioară și mobilizarea esofagului distal se efectuează o fundoplicție medială parțială de 180° cu trei suturi. Suturile implică, de asemenea, ligamentul arcuat situat deasupra aortei. Suturile sunt legate sub controlul manometriei intraoperatorii, efectuând astfel o gastropexie posterioară.

La începutul aprobării metodei, pacienții în perioada postoperatorie au avut o frecvență destul de înaltă a disfației. De aceea Hill a efectuat ulterior operația sub controlul manometriei intraesofagiene, măsurând, în mod repetat, presiunea în sfincterul esofagian inferior, și anume, după ligaturarea fiecărei suturi [12, 13]. Fără îndoială, principalele dezavantaje ale operației au fost complexitatea tehnică și riscurile potențiale de fixare „posterioară” a fundoplicției, precum și necesitatea utilizării manometriei intraoperatorii pentru calibrarea presiunii create.

Concomitent cu recunoașterea largă a rolului important al operației de fundoplicție în tratamentul pacienților cu BRGE, au apărut lucrări care vizează corectarea chirurgicală a așa-numitei scurtări a esofagului („brahiesofag”). Definiția și chiar existența sa până în prezent rămân controversate. Totuși, din punct de vedere chirurgical, esofagul scurt ar trebui considerat în situația când, la o mobilizare adecvată, acesta din urmă nu poate fi coborât în cavitatea abdominală din mediastinul posterior. Principalele motive sunt atribuite existenței de lungă durată a unei hernii diafragmatice glisante, scurtării mușchilor longitudinali ai esofagului și

inflamației periezofagiene.

În 1957 Leigh Collis din Birmingham, Anglia, a publicat o descriere a noii sale tehnici chirurgicale pentru tratamentul problemei specifice a unei combinații de hernie hiatală ireductibilă, esofagită și strictură peptică [14]. Scopul principal al operației a fost evitarea rezecțiilor foarte dificile și riscante ale esofagului recomandate la acel moment în astfel de circumstanțe. Collis însuși a caracterizat operația ca „nu prea dezorganizează tractul gastrointestinal al pacientului și care este ușor suportabilă chiar și de către persoane în vârstă și cu comorbidități serioase”. El a propus alungirea esofagului prin separarea longitudinală a fundului stomacului, respectiv, formând un tub din curbura gastrică mică în continuarea esofagului distal. După finalizarea acestei etape, gastroplastia este tratată ca și cum ar fi esofagul distal. Următoarea componentă a tehnicii chirurgicale este crearea unui unghi ascuțit între fundul gastric nou format și neoesofag, ca o condiție necesară pentru prevenirea refluxului. Cu toate acestea, în curând s-a dovedit că rezultatele îndepărtate ale operației nu au îndeplinit așteptările autorului și la mulți pacienți nu au fost însoțite de dispariția manifestărilor clinice ale esofagitei de reflux.

Totodată, realizând potențialul înalt al acestei idei chirurgicale, în următorii ani, mulți chirurghi l-au folosit și îmbunătățit în propunerile lor inovatorii. Probabil cea mai reușită modificare a operației a fost elaborată în 1978 de Mark Orringer și Herbert Sloan din SUA, care au propus completarea esofagogastroplastiei Collis cu un component antireflux: fundoplicție totală Nissen 360°, utilizând fundusul gastric nou creat [15]. De atunci, această tehnică chirurgicală pentru BRGE complicată de un esofag scurt a fost numită operația Collis-Nissen. Ulterior au apărut relatări de utilizare a gastroplastiei „netăiate”, efectuată cu dispozitive liniare pentru sutură mecanică, în combinație cu fundoplicție în cazul distrugerii complete a anatomiei unghiului His și reflux sever [16] (Figura 7).

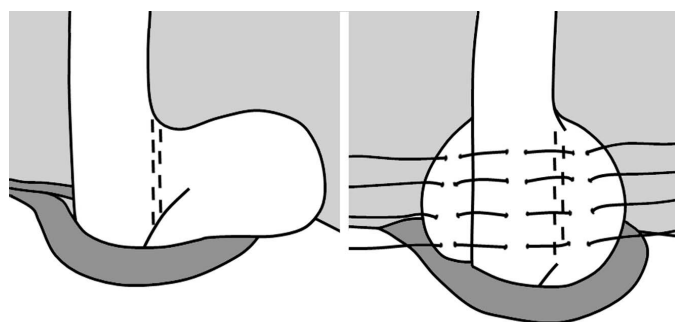


Figura 7. Gastroplastia Collis-Nissen

Gastroplastia se efectuează fie prin toracotomie, fie prin laparotomie. După mobilizarea extinsă a esofagului și a stomacului proximal, o sondă (bougie) de diametru 52 Fr (17 mm) este introdusă prin esofag în stomac. Acesta din urmă servește drept carcasă și ghid pentru formarea neoesofagului. După aceea, esofagul este prelungit prin separarea longitudinală a fundului stomacului, respectiv, formând un tub din curbura mică în continuarea esofagului distal. În cazul unui esofag de lungime normală, adică nu scurt, se utilizează tehnică „netăiată” (așa cum se arată în figură). Apoi se efectuează o fundoplicție Nissen.

În anii '70 ai secolului XX, fundoplicatura Nissen combinată cu închiderea hiatusului esofagian s-a răspândit pe larg în întreaga lume și a devenit cea mai populară operație antireflux. Inițial, operația a fost întâlnită cu mare entuziasm din partea pacienților, gastroenterologilor, medicilor de familie și înșiși chirurgilor. Cu toate acestea, numărul raportărilor de disfație postoperatorie, flatulență, incapacitatea de a eructa și a vomita ulterior a crescut. Pentru descrierea acestor tulburări în medicină a apărut un termen nou: „sindrom post-fundoplicatură” [10].

Cu scopul minimizării efectelor adverse ale fundoplicaturii Nissen, au fost elaborate mai multe modificări, care sunt grupate sub denumirea de „fundoplicatură parțială”. O caracteristică comună a acestor operații este că fundul stomacului acoperă esofagul doar parțial (mai puțin de 360°), și nu de-a lungul întregii circumferințe. Cele mai cunoscute sunt variantele propuse de chirurgii francezi Jean Dor și Andre Toupet.

Fundoplicatura parțială (180°) anterioară Dor, în realitate nu a fost concepută pentru a preveni refluxul gastroesofagian, ci pentru a proteja zona de cardiomiectomie Heller efectuată pentru acalazia cardiacă [17]. Din punct de vedere tehnic, această modificare a fundoplicaturii este mult mai simplă, nu necesită mobilizarea suprafeței posterioare a stomacului și poate acoperi eventualele leziuni nerecunoscute ale mucoasei esofagiene (Figura 8).

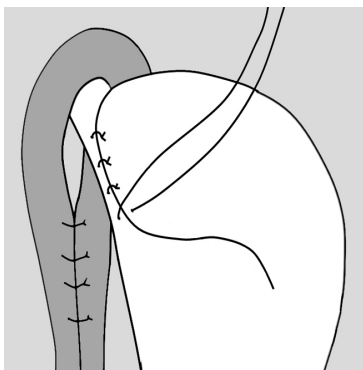


Figura 8. Fundoplicatură Dor

Fundoplicatură parțială anterioară de 180° pentru reflux gastroesofagian cu divizarea vaselor gastrice scurte. Fundusul stomacului este atașat secvențial cu suturi întrerupte la peretele stâng și apoi – la peretele drept al esofagului.

Dimpotrivă, scopul fundoplicaturii parțiale posterioare Toupet (270°) a fost în tocmai reducerea simptomatologiei adverse postoperatorii, care uneori însoțesc fundoplicatura Nissen [18] (Figura 9).

Când Toupet a dezvoltat acest concept la începutul anilor '60 ai secolului XX, el a fost criticat dur, în special în cadrul Societății Naționale de Chirurgie a Franței, unde adversarul său nu era altul decât Jean-Louis Lortat-Jacob [19]. Cu toate acestea, în epoca dezvoltării chirurgiei laparoscopice, comunitatea chirurgicală a acordat atenție și a apreciat foarte mult ambele metode de fundoplicatură parțială (Toupet și Dor). În prezent metodele sunt utilizate activ și își au adepții printre chirurgii operatori.

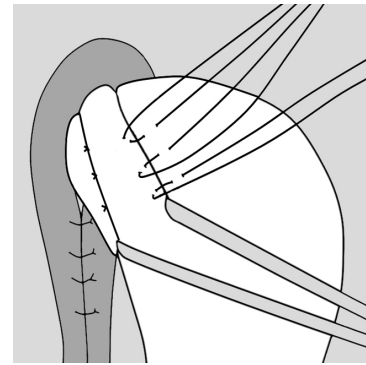


Figura 9. Fundoplicatură Toupet

Fundoplicatură parțială Toupet prevede mobilizarea fundului stomacului, a suprafeței posterioare a esofagului și crearea ferestrei retroesofagiene. Partea fundică a stomacului este trecută și plasată posterior de esofag. Apoi sunt aplicate suturi întrerupte, care fixează stomacul de esofag din anterior și de crura diafragmală dreaptă – din lateral. După acesta segmentul gastric stâng este suturat la esofagul anterior, completând înfășurarea la 270°.

Metode protetice

Probabil, ar trebui de menționat și metodele chirurgicale mai puțin tradiționale, elaborate pentru corectarea BRGE. Astfel, Jean-Pierre Angelchick și Rafael Cohen, în 1979, la Phoenix, SUA, au propus întărirea sfîcterului esofagian inferior cu o proteză inelară de silicon instalată în jurul joncțiunii esofagogastrice [20]. Proteza Angelchick a fost considerată o alternativă sigură a tratamentului chirurgical pentru BRGE refractar. Proteza constă dintr-o carcasă semiinelară de silicon umplută cu gel de silicon vulcanizat. Implantul este plasat chirurgical în jurul esofagului distal la joncțiunea esofagogastrică și fixat cu bandă din Dacron. Acesta din urmă este radioopac și permite, în continuare, verificarea radiografică a locației corecte a protezei (Figura 10).

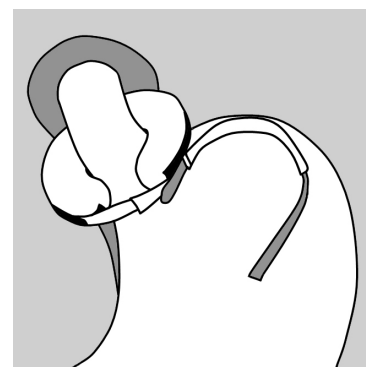


Figura 10. Implant anti-reflux Angelchick

Proteza Angelchick este un dispozitiv antireflux format dintr-un inel de silicon în formă de C, plasat în jurul joncțiunii esofagogastrice și fixat cu bandă din Dacron radioopac.

Un avantaj important teoretic al metodei a fost considerat reducerea duratei și a riscului intervenției chirurgicale, deoarece dispărea necesitatea în fundoplicatură, gastropexie și, deseori, crurorafie. În plus, utilizarea protezei la om a fost aprobată de FDA (Food and Drug Administration) din SUA.

În ciuda unei reacții negative imediate din partea comunității chirurgicale, protezele Angelchick s-au răspândit

rapid, cu peste 25.000 de implanturi instalate într-o perioadă de aproximativ 10 ani, majoritatea în SUA. Cu toate acestea, mai târziu s-a dovedit că prezența unui corp străin în zona joncțiunii esofagogastrice provoacă rezultate slabe pe termen lung și un număr mare de complicații asociate cu disfagia necontrolată și eroziunea sau migrarea protezei [21]. Ca urmare, majoritatea chirurgilor cu experiența plasării dispozitivului au considerat această procedură nedorită și nerecomandată, iar, în prezent, dispozitivul Angelchick nu mai este utilizat, la fel ca și alte metode similare. Evident, că zona joncțiunii esofagogastrice are caracteristici fiziologice și anatomice prea delicate, iar tehnologiile brutale de implantare nu sunt capabile să rezolve problema BRGE.

Chirurgie laparoscopică antireflux

Prima fundoplicație laparoscopică a fost efectuată în 1991, adică la numai 4 ani de la prima colecistectomie laparoscopică. Autorul operației a fost Bernard Dallemagne de la Spitalul Universitar din Liege, Belgia [22]. Metodele chirurgicale minim invazive de corectare a refluxului gastroesofagian patologic au aceleași avantaje cunoscute față de operațiile prin acces transabdominal sau transtoracic: traumatizare redusă, timp de spitalizare scurt, costuri de tratament mai mici și recuperare rapidă a pacienților.

Tolerabilitatea bună a intervențiilor chirurgicale minim invazive, rata scăzută de complicații, rezultatele fiziologice favorabile pe termen lung și îmbunătățirea vădită a calității vieții pacienților au condus la introducerea pe scară largă a chirurgiei laparoscopice a joncțiunii esofagogastrice ca alternativă eficientă a intervențiilor deschise. Ca urmare, într-o perioadă scurtă de timp, marea majoritate a operațiilor de fundoplicație primară de pretutindeni au început să fie efectuate laparoscopic [23].

Succesul a fost atât de impresionant încât algoritmul de tratament pentru BRGE s-a schimbat în conștientizarea chirurgilor, gastroenterologilor și chiar a pacienților, iar numărul operațiilor antireflux a crescut dramatic. În prezent, fundoplicația laparoscopică este efectuată la un număr mult mai mare de pacienți decât anterior fundoplicația deschisă. Astfel, în America de Nord și Europa, numărul operațiilor de fundoplicație a crescut de cel puțin trei ori [23].

Viitorul chirurgiei antireflux

Actualmente, în pofidă acordului comun asupra principalelor obiective ale operațiilor antireflux, există încă diferențe de opinie cu privire la anumite condiții și cerințe tehnice. Iată doar câteva dintre ele:

- Care ar trebui să fie curba de învățare a chirurgilor în chirurgia antireflux deschisă și laparoscopică, și dacă aceste operații trebuie efectuate doar în centre chirurgicale

specializate sau și în spitale generale.

- Care ar trebui să fie abordarea chirurgicală optimă (laparoscopică, transabdominală deschisă, transtoracică) în circumstanțe clinice specifice (de exemplu, reoperații, obezitate morbidă, hernii paraesofagiene mari).

- Trebuie clarificate unele detalii tehnice controversate ale operației: necesitatea dezunirii vaselor gastrice scurte pentru asigurarea mobilității adecvate a fundului gastric; circumferința optimă și localizarea fixării fundoplicației; gradul de îngustare la închiderea orificiului esofagian al diafragmei și metode de determinare a acestuia; necesită sau nu manșeta de fundoplicație fixare în cavitatea abdominală și în ce mod [24].

- Este un adaos necesar la suturarea simplă întărirea orificiului esofagian al diafragmei cu o plasă sintetică sau biologică, în special în herniile paraesofagiene.

Probabil, că evaluare prudentă și obiectivă a rezultatelor imediate și tardive, ținând cont de fundamentele fiziologice ale refluxului gastroesofagian, posibila apariție a unor noi idei chirurgicale sau modificarea celor existente, să ofere răspunsuri la întrebările nerezolvate și să permită standardizarea abordărilor curative și îmbunătățirea rezultatelor tratamentului pacienților cu BRGE.

Concluzii

Istoricul dezvoltării și introducerii în practică a noilor metode de corecție chirurgicală a BRGE demonstrează, în mod convingător, necesitatea unei evaluări inițiale vigilențe și a testării îndelungate pentru a identifica cu atenție toate dezavantajele și efectele adverse posibile. Multe tehnici, acceptate inițial cu mare entuziasm de chirurgi, au fost, ulterior, fie complet abandonate, fie au păstrat o nișă foarte îngustă pentru aplicare. În acest sens, nu există nici o îndoială că fundoplicația totală Nissen la 360° pentru controlul refluxului rămâne unul dintre puținele procedee care a trecut testul timpului. Operația se caracterizează printr-o tehnică relativ simplă și reproductibilă, iar rezultate excelente și bune pot fi așteptate la peste 90% dintre pacienți. Cu toate acestea, este demonstrat, în mod convingător, că rezultatele fundoplicației Nissen sunt cele mai bune la pacienții tineri, cu reflux sever, funcție motorică a esofagului păstrată și simptome clasice de BRGE. Probabil, că evaluare prudentă și obiectivă a rezultatelor imediate și tardive, ținând cont de fundamentele fiziologice ale refluxului gastroesofagian, posibila apariție a unor noi idei chirurgicale sau modificarea celor existente, să ofere răspunsuri la întrebările nerezolvate și să permită standardizarea abordărilor curative și îmbunătățirea rezultatelor tratamentului pacienților cu BRGE.

Bibliografie

1. Soresi AL. Diaphragmatic hernia: its unsuspected frequency: its diagnosis: technic for radical cure. *Ann Surg.* 1919;69(3):254-270. doi:10.1097/0000658-191903000-00005
2. Harrington SW. Diaphragmatic hernia. *Arch Surg.* 1928;16:386-415.
3. Stylopoulos N, Rattner DW. The history of hiatal hernia surgery: from Bowditch to laparoscopy. *Ann Surg.* 2005 Jan;241(1):185-193. doi:10.1097/01.

sla.0000149430.83220.7f

4. Allison PR. Reflux esophagitis, sliding hiatal hernia, and the anatomy of repair. *Surg Gynecol Obstet.* 1951 Apr;92(4):419-431.
5. Barrett NR. Hiatus hernia: a review of some controversial points. *Br J Surg.* 1954 Nov;42(173):231-243. doi:10.1002/bjs.18004217303
6. Lortat-Jacob JL, Robert F. Les malpositions cardio-tubérositaires. [Malpositions of the cardia and greater curvature]. *Arch Mal Appar Dig Mal Nutr.* 1953 Jun;42(6):750-774.
7. Nissen R. Eine einfache Operation zur Beeinflussung der Refluxoesophagitis. [A simple operation for control of reflux esophagitis]. *Schweiz Med Wochenschr.* 1956;86(Suppl 20):590-592. (German)
8. Batirel HF, Yüksel M. Rudolf Nissen's years in Bosphorus and the pioneers of thoracic surgery in Turkey. *Ann Thorac Surg.* 2000 Feb;69(2):651-654. doi:10.1016/s0003-4975(99)01480-0
9. Nissen R. Die transpleurale Resektion der Kardialia. *Dtsch Z Chir.* 1937;249:311-316. (German)
10. Rossetti ME, Liebermann-Meffert D, Brauer RB. Nissen fundoplication for gastroesophageal reflux disease: The 'Rossetti' modification of the Nissen fundoplication - technique and results. *Dis Esophagus.* 1996;9(4):251-257. doi:10.1093/dote/9.4.251
11. Skinner DB, Belsey RH. Surgical management of esophageal reflux and hiatus hernia. Long-term results with 1,030 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1967 Jan;53(1):33-54.
12. Hill LD. An effective operation for hiatal hernia: an eight year appraisal. *Ann Surg.* 1967 Oct;166(4):681-692. doi:10.1097/00000658-196710000-00015
13. Hill LD. Surgery and gastroesophageal reflux. *Gastroenterology.* 1972 Jul;63(1):183-185.
14. Collis JL. An operation for hiatus hernia with short oesophagus. *Thorax.* 1957 Sep;12(3):181-188.
15. Orringer MB, Sloan H. Combined Collis-Nissen reconstruction of the esophagogastric junction. *Ann Thorac Surg.* 1978 Jan;25(1):16-21. doi:10.1016/s0003-4975(10)63479-0
16. Bingham JA. Hiatus hernia repair combined with the construction of an anti-reflux valve in the stomach. *Br J Surg.* 1977 Jul;64(7):460-465. doi:10.1002/bjs.1800640703
17. Dor J, Humbert P, Dor V, Figarella J. L'interet de la technique de Nissen modifiée dans la prevention de reflux apres cardiomyotomie extramuqueuse de Heller. *Mem Acad Chir (Paris).* 1962;88:877-883. (French)
18. Toupet A. Tehnique d'oesophago-gastroplastie avec phrenicogastropexie appliquee dan la cure radicale des hernias hiales et comme complement de l'operation d'Heller dans les cardiospasmes. *Mem Acad Chir (Paris).* 1963;89:394-399. (French)
19. Katkhouda N, Khalil MR, Manhas S, et al. André Toupet: surgeon technician par excellence. *Ann Surg.* 2002 Apr;235(4):591-599. doi:10.1097/00000658-200204000-00019
20. Angelchik JP, Cohen R. A new surgical procedure for the treatment of gastroesophageal reflux and hiatal hernia. *Surg Gynecol Obstet.* 1979 Feb;148(2):246-248.
21. Varshney S, Kelly JJ, Branagan G, Somers SS, Kelly JM. Angelchik prosthesis revisited. *World J Surg.* 2002 Jan;26(1):129-133. doi:10.1007/s00268-001-0192-3
22. Dallemagne B, Weerts JM, Jehaes C, Markiewicz S, Lombard R. Laparoscopic Nissen fundoplication: preliminary report. *Surg Laparosc Endosc.* 1991 Sep;1(3):138-143.
23. Finlayson SR, Laycock WS, Birkmeyer JD. National trends in utilization and outcomes of antireflux surgery. *Surg Endosc.* 2003 Jun;17(6):864-867. doi:10.1007/s00464-002-8965-9
24. Lundell L. Anti-reflux surgery in the laparoscopic era. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2000 Oct;14(5):793-810. doi:10.1053/bega.2000.0125

Recepționat – 04.06.2022, acceptat pentru publicare – 13.07.2022

Autor corespondent: Evghenii Guțu, e-mail: evghenii.gutu@usmf.md

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

Declarația de finanțare: Autorii declară lipsa de finanțare.

Citare: Guțu E, Iacub V, Guzun V, Cumpătă S. Evoluția corecției chirurgicale a bolii de reflux gastroesofagian [Evolution of surgery for gastroesophageal reflux disease]. *Arta Medica.* 2022;83(2):40-46.



DOI: 10.5281/zenodo.6850878

UDC: 615.2.035/.036

TRATAMENT MEDICAMENTOS PERVERTIT ȘI/SAU INEFICIENT PERVERTED AND/OR INEFFICIENT DRUG TREATMENT

Victor Ghicavii, Tatiana Chiriac, Ecaterina Stratu, Ina Pogonea

Catedra de farmacologie și farmacologie clinică, IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

Rezumat

Obiective. Scopul articolului a fost de a analiza sursele existente de literatură referitor la fenomenele apariției și posibilitățile de prevenire a tratamentului medicamentos pervertit și/sau ineficient.

Material și metode. Au fost studiate un număr de publicații științifice și științifico-didactice ce prezintă informații referitoare la momentele ce contribuie la apariția irraționalității prescrierii medicamentelor și diverselor complicații ale tratamentului medicamentos, manifestate și prin ineficiența acestuia. În calitate de surse au fost utilizate publicații naționale și internaționale prin intermediul platformelor on-line Google Scholar și PubMed. Cuvintele cheie folosite la căutare au fost: „autotratament (automedicație), contrafăcut (falsificat), interacțiuni medicamentoase, efecte adverse”.

Rezultate. Au fost identificate 31 publicații ce relevă informații actuale referitor la tactica utilizării raționale a medicamentelor și posibilitățile de prevenire a reacțiilor adverse și complicațiilor medicamentoase cu majorarea eficacității și inofensivității farmacoterapiei în domeniul chirurgical.

Concluzii. Prevenirea tratamentului medicamentos pervertit și/sau ineficient trebuie să se bazeze pe respectarea mai multor recomandări semnificative, printre care și neprescrierea medicamentelor în absența indicațiilor clare pentru utilizarea acestora și de a nu face de sine stătător abuz de medicamente din lista medicamentelor pasibile spre eliberare din farmacie fără rețetă (Lista OTC). Important este de a preciza și alte medicamente, fitopreparate și suplimente alimentare, inclusiv cele utilizate în automedicație, care deja au fost administrate de către pacient, pentru a evita prescrierea concomitentă a mai multor medicamente, interacțiunea cărora este inevitabilă. În permanență pacienții, în special cei vârstnici, trebuie informați referitor la modul de selectare și administrare corectă a medicamentelor prin respectarea obligatorie a instrucțiunilor respective, și avertizați de posibilitatea apariției, în sistemul de distribuție, a medicamentelor contrafăcute și a reacțiilor adverse respective, provocate de utilizarea acestora.

Cuvinte cheie: medicament, farmacoterapie, efect advers, inofensiv, prescriere, polipragmazie

Summary

Objectives. The main purpose of the article was to create literature review regarding the phenomenon of occurrence and the preventing measures of perverted and/or inefficient drug treatment.

Material and methods. A number of scientific and didactic-scientific publications have been studied, which provide information regarding the moment that contribute to the irrationality of drug prescription and a large number of complications of the drug treatment and its inefficiency. International publications via online platforms such as Google Scholar and PubMed have been used. The keywords used for the search were: self-medication, counterfeit, drug interactions, side effects.

Results. There have been found 31 publications that reveal information on rationally tactics of drug use and the opportunities to prevent the side effects and complications related to medication administration, with the increasing of efficacy and pharmacotherapeutic harmlessness in surgical field.

Conclusions. The prevention of ineffective drug treatment should be based on several important recommendations, including non-prescription of the drug in the absence of evident indications and not to abuse drug applications for Over-the-Counter (OTC) drugs on their own. It is very important to identify other drugs, phytotherapeutic medicines and food supplements, including those used in self-medication, which the patient has already administered, in order to avoid the simultaneous prescription of several drugs, whose interaction is unavoidable. All patients, especially the elderly ones, should be informed on the correct selection and administration of medicines, following the instructions and warning them of the counterfeit drugs that may appear in the distribution system, and inform them about the side effects caused by the administration of these drugs.

Keywords: drug, pharmacotherapy, side effect, harmless, prescription, polypragmasy

Introducere

Conform principiilor medicinei bazate pe dovezi, prin utilizarea rațională a medicamentelor, în primul rând se subînțelege selectarea și utilizarea lor corectă, eficacitatea și inofensivitatea clinică fiind bine argumentate, adică asigurarea folosirii corecte și efective terapeutice și economice a medicamentelor de către lucrătorii medicali și consumatori [1, 2, 3]. Totodată, aceasta presupune și argumentarea științifică a administrării medicamentelor în diferite maladii,

în funcție de caracteristicile individuale ale pacientului – medicina și farmacoterapia personalizată. Această activitate are o importanță deosebită, deoarece ea poate fi adecvată doar printr-o analiză minuțioasă a proprietăților farmacodinamice și farmacocinetice ale medicamentului, inclusiv în funcție de maladiile și starea patologică a pacientului. O astfel de utilizare rațională a medicamentelor sau tratamentul medicamentos de calitate, în mare măsură, se datorează capacității medicului de a evidenția momentele cheie în evoluția bolii pacientului,

urmată de o prescriere corectă a medicamentului, selectare sau substituie eficientă a preparatului (medicamentul-P), respectarea cerințelor și recomandărilor protocoalelor și standardelor clinice, cu cooperarea pacientului în respectarea schemelor tratamentului declanșat (tratamentul-P), prevenirea posibilelor fenomene adverse nefavorabile ale incompatibilităților, inclusiv cele provocate de interacțiunea medicamentelor, precum și prevenirea dublării neargumentate a substanțelor medicamentoase, prin excluderea polipragmaziei și politerapiei [2, 3] utilizării medicamentelor falsificate și, în general, revocarea tuturor provocărilor și consecințelor iraționale ale acestora în diminuarea responsabilității medicilor practicieni [4, 5, 6].

Material și Metode

Au fost analizate farmacologic mai multe publicații științifice și științifico-didactice ce prezintă informații referitoare la momentele ce contribuie la apariția iraționalității prescrierii medicamentelor și diverselor complicații ale tratamentului medicamentos, manifestate și prin ineficiența acestuia. În calitate de surse au fost utilizate publicații naționale și internaționale prin intermediul platformelor online Google Scholar și PubMed. Cuvintele cheie utilizate la căutare au fost: „autotratament (automedicație), contrafăcut (falsificat), interacțiuni medicamentoase, efecte adverse”.

Rezultate și Discuții

Practica medicală mondială distribuie și utilizează medicamente cu mai mult de 50.000 de denumiri cu activitate biologică înaltă. Industria farmaceutică mondială, actualmente, produce zeci de mii de preparate medicamentoase prezentate în diferite forme farmaceutice de înaltă tehnologie. Medicul contemporan dispune de un arsenal enorm de medicamente pentru profilaxia și tratamentul celor mai diverse afecțiuni. Mai mult de 5.000 de medicamente, sub multiple denumiri, sunt înregistrate și autorizate pentru utilizarea în practica medicală și în Republica Moldova [2, 3]. Anual lista medicamentelor se completează cu 200-300 unități. Totodată, anual se exclud, din lista celor permise pentru utilizarea clinică, aproximativ 100-200 preparate, mai frecvent din motivul toxicității înalte. În rezultat, s-a

creat un volum științific, farmacologic și medicamentos enorm, dar, cu regret, nu toate aceste medicamente sunt de o eficacitate sporită, nu toate își găsesc utilizare largă și deja s-a demonstrat că administrarea rațională a acestora nu este chiar atât de simplă, deoarece:

- medicilor le revine să selecteze, acele medicamente, care, în cea mai mare măsură, corespund etiologiei, patogenezei și tabloului clinic al bolii, adică pe cele mai potrivite pentru tratarea pacientului concret;
- grupele farmacologice de medicamente actualmente se prezintă prin mai multe preparate, apropiate după proprietățile farmacodinamice, dar foarte diferite după cele farmacocinetice, toleranță și alți parametri;
- actualmente medicamentele sintetice sau de altă origine sunt mult mai active, posedă mai multe proprietăți farmacologice, mecanisme de acțiune, precum și reacții adverse, sunt utile în mai multe scopuri farmacoterapeutice (de exemplu, beta-adrenoblocantele; antagoniștii Ca^{++} – ca hipotensive, antiaritmice, antianginoase; glucocorticoizii – antiinflamatoare, imunosupresive, anti alergice, antișoc, etc);
- un șir de probleme stringente prezintă și interacțiunile medicamentoase, posibile la administrarea concomitentă a mai multor medicamente, precum și influența lor asupra diferitor parametri biochimici și de laborator;
- posibilitatea de a procura liber medicamente, neprescrierea rețetelor, nerespectarea ordinelor cu privire la prescrierea medicamentelor, care, concomitent, sunt și motivele principale ale autotratamentului;
- pacienții pot reacționa în mod diferit la unul și același medicament.

Totodată, e de menționat că iraționalitatea prescrierilor și utilizarea ineficace a medicamentelor, (adică prescriere indiferent de indicații sau contraindicații): provoacă daună sănătății pacientului; sporește cheltuielile financiare atât ale pacientului, cât și a instituției medicale, pentru a înlătura consecințele tratamentului incorect; contribuie la apariția „bolii medicamentoase”; grevează în mod inutil costul tratamentului; crește rezistența microorganismelor la antibioticoterapia irațională și letalitatea bolnavilor din cauza bolilor infecțioase grave; determină, de regulă, o creștere a frecvenței reacțiilor adverse și complicațiilor



Figura 1. Grupe de medicamente și reacții adverse

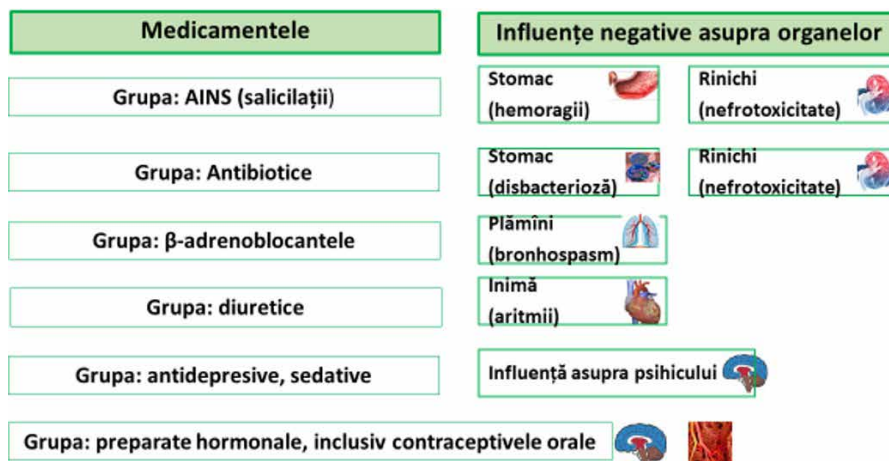


Figura 2. Grupe de medicamente și organele mai des afectate de ele

tratamentului medicamentos (Figura 1). E de menționat că și aparenta economie a mijloacelor financiare la substituirea necorespunzătoare a preparatelor originale cu cele generice poate avea consecințe imprevizibile pentru pacient, prin majorarea frecvenței efectelor adverse și reducerea calității vieții pacienților, precum și prin atragerea după sine a creșterii considerabile a cheltuielilor [1, 7, 8, 9, 10].

Deci, suntem astăzi în perioada unde stringente sunt problemele utilizării raționale a medicamentelor, deoarece situația este destul de complicată. Așa, în baza analizei a 420 de fișe de boală din secțiile de profil terapeutic ale spitalelor (republicane și raionale), au fost depistate cele mai des întâlnite lacune: polipragmazia – 71%, politerapia – 42%, prescrierea ineficace a medicamentelor – 40%, neconsiderarea contraindicațiilor – 32%, cazuri de administrare concomitentă a medicamentelor incompatibile terapeutic (farmacodinamic – antagoniste sau intensificarea efectelor adverse) – 15% [2, 11, 12].

Așadar, important și logic, în farmacoterapia rațională, destul de dorită, dar totodată și lipsită de urmări neplăcute, ar fi cunoașterea și informarea cu privire la momentele cele mai importante apărute în procesul de utilizare a medicamentelor, posibilele măsuri de prevenire a acestora și, în special, cum și din ce motive deseori medicamentele obișnuite și eficiente devin periculoase sau nu-și exercită acțiunile.

E bine cunoscut faptul că practic nu există medicament absolut nedăunător și inofensiv (Figura 2), deoarece acesta nu posedă acțiune absolut selectivă. Orice medicament – o substanță biologic activă, de regulă, este un xenobiotic pentru organism, indiferent de proveniență sintetică, vegetală, animală, entomologică, nimerind în „țintă”, concomitent influențează și alte structuri, organe, sisteme ale organismului – crește riscul reacțiilor adverse. Totodată, creșterea volumului medicamentelor utilizate de către populație, de asemenea, contribuie la apariția diverselor reacții adverse și a complicațiilor tratamentului medicamentos [11, 13, 14, 15].

Este stabilit că, în medie, reacțiile adverse neprevăzute apar la $\approx 10-20\%$ dintre pacienții spitalizați; în țările avansate $\approx 30-40\%$. Pacienții spitalizați din cauza reacțiilor adverse constituie de la 3-5% până la 28% din numărul total al pacienților spitalizați [3, 5, 16].

Reacțiile adverse grave cu sfârșit letal, cauzate de

medicamente – constituie 0,1%, iar din cauza intervențiilor chirurgicale – 0,01%.

Mortalitatea cauzată de acțiunea adversă a medicamentelor (cu excepția erorilor medicale și a abuzului) ocupă locul 5 după: afecțiunile cardio-vasculare, cancer, afecțiunile pulmonare, traume, iar din 100 complicații farmaceutice: 50% au fost cele greu de prevăzut; 30% – erori (greșeli) medicale+farmaceutice; 9% – controlul insuficient; 9% – autotratament [3, 8, 17, 18].

Principalele motive de apariție a reacției adverse neprevăzute sunt: implementarea în practica medicală a preparatelor noi; polipragmazia; utilizarea irațională a medicamentelor; erorile medicale și farmaceutice; sporirea sensibilității populației față de substanțe biologic active și chimice; utilizarea preparatelor falsificate, ineficace și necalitative, etc.; factorii genetici – enzimopatiile și modificările funcționale ale transportorilor de medicamente – glicoproteina-P [5, 13, 18, 19, 20].

Cauzele reacțiilor adverse la Medicamente pot fi direcționate:

a) din partea medicamentului

1. Medicamente posesoare, de rând cu acțiunea de bază, a multor efecte nedorite (secundare), inclusiv și dezvoltarea dependenței față de ele [5, 11, 12, 21].

2. Medicamentele necercetate multilateral și nedepistarea unor efecte nocive pe care le posedă.

3. Medicamente necalitative. Calitatea joasă a medicamentelor și condițiile de păstrare a medicamentelor (în încăperi nepotrivite pentru aceasta sau împreună cu alte substanțe nocive).

4. Excipienți necalitativi sau în stare să provoace reacții adverse.

5. Numărul mare de medicamente dubioase.

6. Medicamentele contrafăcute.

7. Medicamente cu termen de valabilitate expirat [6, 8, 22].

b) din partea pacientului

1. Variabilitatea reacțiilor pacienților la medicament.

2. Nesuportul unor medicamente.

3. Motivele genetice – enzimopatiile și modificările funcționale ale transportorilor de medicamente- glicoproteina-P.

4. Utilizarea medicamentelor cu termen de valabilitate

expirat.

5. Autotratamentul [5, 8, 13].

c) din partea medicului

1. Utilizarea nerațională a medicamentelor.

2. Complanța necorespunzătoare a bolnavului (45%).

3. Erori de posologie (supradozare) și modul de administrare (42%).

4. Selecția incorectă și utilizarea inadecvată a medicamentelor (22%).

5. Întârzierea nejustificată a tratamentului (14%).

6. Utilizarea asociată a medicamentelor, interacțiunile medicamentoase (8%). Polipragmazia (chiar și în condițiile financiare grele – din conținutul pacientului).

7. Lipsa de competență a personalului medico-sanitar (5%).

8. Abuzul de medicamente noi, puțin studiate în clinică, însă destul de popularizate (© Herbalife International of America, Inc, picăturile Beriș).

9. Limitarea medicului și farmacistului numai la instrucțiunea prezentată de către firma farmaceutică, care nu întotdeauna obiectiv reflectă informația despre reacțiile adverse.

10. Folosirea medicamentelor retrase din utilizare în alte țări.

11. Prescrierea medicamentelor din ajutoarele umanitare cu termeni expirați.

12. Utilizarea medicamentelor inutile, destul de reclamate la TV, radio, mass-media.

13. Insistența și interesul de a prescrie pacientului medicamentele anumitor firme (medici cu comision de la vânzătorii de medicamente) [1, 3, 16, 18].

Factorii predispozanți care determină o frecvență crescută a apariției efectelor adverse ale medicamentelor: polipragmazia; automedicația empirică; imaturitatea enzimatică (la copii) sau reducerea activității enzimatică (la vârstnici); stări patologice preexistente sau coexistente administrării medicamentelor (afecțiuni renale, digestive, hepato-biliare, cardiovasculare, defecte ale unor căi metabolice); prezența unor factori toxici: alcool, tutun, noxe din mediu; malnutriție, reactivitate și sensibilitate individuală la un medicament (enzimopatii genetice sau dobândite); medicamente expirate ca termen sau păstrate în condiții necorespunzătoare [3, 5, 9, 11, 15].

Posibilitatea de a procura liber medicamente, eliberarea lor fără rețete, nerespectarea ordinilor și dispozițiilor cu privire la prescrierea și livrarea medicamentelor sunt motivele principale ale autotratamentului. Conform Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) – autotratamentul este administrarea cu rațiune de către pacient a medicamentelor, aflate în libera achiziționare, cu scop profilactic sau de tratare a dereglărilor ușoare ale sănătății, până la acordarea asistenței medicale profesionale. În sistemul de sănătate contemporan problema autotratamentului este una din cele mai importante, iar în Moldova – încă și cea mai puțin elaborată și cultivată [1, 2, 12, 21].

Există tratament empiric și responsabil. E cunoscut că majoritatea oamenilor preferă de a se trata de sine stătător. Dar necalitatea și erorile în selectarea medicamentelor

deseori duc la tergiversarea tratamentului și agravarea stării pacientului. Din aceste considerente este foarte greșit de a te conduce și de a fi influențat de așa mituri referitoare la medicament cum sunt: „medicament nou – mai inofensiv și eficient, decât cel vechi”, „cu cât mai multe medicamente administrez, cu atât mai repede te vei vindeca”, „cu cât medicamentul este mai scump, cu atât acesta este mai eficient”, „dacă medicamentul a ajutat altora, el îmi va ajuta și mie”, etc. Mai mult ca atât, deseori, în părerea personală a omului se stipulează că mai mult de 30% din arsenalul medicamentos al țării sunt medicamente care nu acționează [1, 2, 3, 10, 11].

Cele mai importante motive de apariție a Conceptului de autotratament: creșterea duratei vieții populației și, respectiv, apariția numărului considerabil de oameni suferinzi de afecțiuni cronice; creșterea cerințelor populației către calitatea vieții; implementarea tehnologiilor curativ-diagnostice noi și creșterea numărului de medicamente autorizate; creșterea cheltuielilor statului în sistemul de sănătate; nesatisfacția populației de calitatea acordării asistenței medicale, în special la nivelul primar al sistemului de sănătate; sporirea nivelului educațional al părții majoritare a populației; creșterea numărului de persoane, dispuși la primirea de sine stătătoare a deciziilor referitor la ocrotirea sănătății; intensificarea influenței informaționale asupra populației referitor la problemele legate de profilactica și tratamentul bolilor; reclama activă a substanțelor medicamentoase, adaosurilor biologic active, a altor metode de profilaxie și tratament [1, 7, 8].

Implementarea autotratamentului în viața socială permite de a rezolva aceste probleme și a obține următoarele rezultate: a reduce sarcina financiară asupra bugetului diferitor niveluri; a reduce supraîncărcarea instituției curativ-profilactice în general, și a medicilor în special; mărirea rolului instituțiilor farmaceutice și profitul lor; stimularea activității normative în domeniul ocrotirii sănătății; creșterea responsabilității cetățenilor față de ocrotirea sănătății sale [2, 3, 8, 13].

Autotratamentul poate provoca și un șir de fenomene negative. Cele mai principale dintre ele: creșterea riscului de cronicizare a bolilor; mărirea numărului reacțiilor adverse nedorite, ce contribuie la creșterea cheltuielilor; lărgirea posibilităților de realizare a medicamentelor falsificate și a adaosurilor biologic active; introducerea pe piață a substanțelor medicamentoase fără prescripție medicală și lipsite de eficacitatea argumentată; creșterea polipragmaziei și politerapiei [3, 7, 13].

Acestea pot fi mai multe, deoarece multe riscuri depind de numeroși factori subiectivi ai specialistului și pacientului, de acțiunile neadecvate ale lucrătorului farmacist fără instruirea necesară în domeniul diagnosticării și farmacoterapiei raționale. Pentru micșorarea momentelor negative în realizarea conceptului autotratamentului responsabil se cere respectarea condițiilor obligatorii referitoare la consumator, specialistul sistemului de sănătate, legislatori, puterea executivă, mass-media, instituțiile educaționale ale instruirii generale și profesionale. Recomandările și momentul de conduită în aceste situații pot fi obținute prin examinarea atentă a rezultatelor cercetărilor clinice și comportamentul

în continuu al medicamentelor, a datelor nesatisfăcătoare ale polipragmaziei, prin argumentele că genericele, fiind și mai ieftine, ajută nu mai rău, decât cele originale scumpe și faptul că același medicament la diferiți oameni poate acționa în mod diferit [10, 23, 24, 25, 26].

E de știut că orice medicament înregistrat este un preparat cu eficacitatea demonstrată. Cele inutile sau dăunătoare sunt înlăturate din fabricare. Consumatorul are posibilități de sine stătător să-și determine medicamentul maximal eficient. Astfel, pe lângă faptul înregistrării oficiale a preparatului și existența informației despre acesta în Registrul de Stat al substanțelor medicamentoase, unde sunt expuse datele cercetărilor clinice, mai există și alte modalități, ce contribuie la relevarea/constatarea preparatelor reale, care acționează. Un astfel de reper poate servi „Lista – model a medicamentelor esențiale a OMS” sau „Lista Națională a medicamentelor esențiale”. În aceste liste sunt incluse numai preparatele cu eficacitate înaltă și garanție calitativă [4, 6, 8, 25, 27]. Alte repere de orientare pot servi multiplele tratate, compendii cu recomandări referitoare la utilizarea clinică a medicamentelor. Este important că nu trebuie administrate, pe rând, toate medicamentele pe care le propun și recomandă rudele, cunoscuții sau lucrătorii farmaciilor – este scump și nu prea eficient. Nu se recomandă de folosit medicamente în lipsa indicațiilor respective, că în rezultat este necesară prescripția medicului [2, 5].

În tratamentul unor maladii medicul, deseori, recurge la asocierea mai multor medicamente, administrate bolnavului concomitent. Administrarea simultană a două sau mai multe medicamente poate determina modificări în intensitatea și tipul efectelor terapeutice sau a efectelor secundare, determinând, în consecință, rezultate terapeutice favorabile sau, de multe ori, nefavorabile. Prescrierea științifică argumentată și rațional combinată a remediilor medicamentoase constituie partea pozitivă în realizarea farmacoterapiei contemporane. Medicul, ținând cont de diagnostic, evoluția bolii, combină rațional remediile terapiei etiologice, patogenetice și simptomatice. Totodată, urmărește scopul de a intensifica și prelungi acțiunea terapeutică asupra diferitor verigi etiologice și patogenetice, atingerea complexului de efecte pozitive constituit din particularitățile de acțiune a diferitor medicamente. Farmacoterapia asociată permite micșorarea dozei unor preparate, înlăturarea sau corijarea substanțială a proprietăților toxice nedorite, intensificarea acțiunii terapeutice a medicamentelor, excluderea toleranței, etc. Necesitatea în tratamentul asociat crește în prezența a două și mai multe procese patologice, fiecare impunând efectuarea farmacoterapiei. Numeroase asocieri sunt utile în sensul că ameliorează efectul terapeutic și pot reduce efectele adverse. Din aceste considerente, astăzi medicii solicită mai insistent, în tratamentul unor afecțiuni, elaborarea, fabricarea și administrarea medicamentelor contemporane sub forme fixe, care asigură o eficiență mai calitativă, de mai lungă durată și inofensivitate pronunțată [3, 7, 10, 14, 28]. Dar, totodată, studiile în clinică au demonstrat că pacientul, în medie, primește 6-8 medicamente, rar 1-2, iar uneori 10-12 și mai multe preparate. În afară de aceasta, industria chimico-farmaceutică livrează în rețeaua

farmaceutică mai mult de cinci mii de denumiri de preparate medicamentoase, dintre care multe sunt combinate. Toate acestea, în mod inevitabil, conduc la apariția reacțiilor determinate de acțiunea simultană a preparatelor indicate. Cu părere de rău, în cazurile de farmacoterapie combinată, nu întotdeauna se iau în considerare interacțiunile complicate ale substanțelor medicamentoase, ce se dezvoltă în organism la prescrierea simultană. Cunoașterea insuficientă a rezultatelor finale de utilizare a câtorva preparate deseori constituie cauza erorilor la selectarea acestora. Deseori prescrierile de medicamente, insuficient argumentate, complică evoluția afecțiunii de bază, aduc prejudicii întregului complex de tratament sau nu oferă efectul terapeutic dorit. De aceea, interacțiunea medicamentoasă poate fi considerată ca unul din factorii principali în etiologia apariției reacțiilor adverse medicamentoase, iar incidența și gravitatea reacțiilor adverse cresc în raport cu numărul de medicamente asociate [8, 9, 13, 15].

Așadar, în practica medicală este necesar de a ține cont de interacțiunile medicamentoase din următoarele motive:

- fiecare pacient administrează câteva preparate (4-5 sau uneori 10-12);
- multe preparate sunt combinate (2 sau mai mulți componenți);
- o parte din bolnavi, în condiții de ambulator, li se administrează un șir de preparate (laxative, analgezice, hipnotice, etc.), despre care medicul poate afla întâmplător după o anamneză riguroasă;
- un șir de pacienți pot consulta mai mulți medici, fără a informa despre recomandările făcute de alții;
- pacienții de vârstă înaintată deseori necesită utilizarea câtorva preparate, însă ei sunt mult mai predispuși la reacțiile adverse [3, 5, 10, 11].

Interacțiunea medicamentelor este un fenomen de creștere sau diminuare a efectului terapeutic ce apare la administrarea concomitentă sau succesivă a 2 sau mai multe preparate și desfășoară un efect care semnificativ se deosebește de efectul fiecăruia din ele în parte [2, 3, 11, 13, 17, 18].

Noțiunea de interacțiune medicamentoasă subînțelege modificarea calitativă și/sau cantitativă a efectelor unui sau mai multor medicamente sub influența unuia sau altor preparate.

În funcție de rezultatul manifestat, interacțiunile medicamentelor pot fi:

- cu efect pozitiv, când crește eficacitatea și inofensivitatea farmacoterapiei, ce stă la baza asocierilor raționale ale medicamentelor;
- cu efect negativ, când se reduce eficacitatea farmacoterapiei – asocierile raționale ale medicamentelor;
- cu efect potențial periculos, când se reduce inofensivitatea farmacoterapiei cu dezvoltarea unor reacții adverse periculoase pentru pacient – asocieri potențial periculoase ale medicamentelor [4, 15, 18, 19, 21].

Majoritatea reacțiilor determinate de interacțiunea medicamentoasă au acțiune terapeutică pozitivă. De exemplu, administrarea combinată a spasmoliticelelor, β -adrenoblocantelor și diureticelor, în tratamentul hipertensiunii arteriale, este eficientă și mai bine tolerată decât administrarea

în parte a remediilor din grupele respective în doze mult mai mari, necesare pentru acest scop. Acțiunea sinergică se folosește și în alegerea combinației medicamentelor antibacteriene cu scop de majorare a efectului terapeutic. Ușurarea captării aminoglicozidelor de către microorganisme în prezența inhibitorilor sintezei peretelui celulei bacteriene este important pentru administrarea lor concomitentă cu antibioticele beta-lactamice și glicopeptide [1, 15, 28, 29]. Însă, paralel cu efectele pozitive, în procesul de interacțiune a medicamentelor administrate simultan este posibilă dezvoltarea fenomenelor opuse și chiar a reacțiilor neprevăzute. Frecvența dezvoltării reacțiilor nedorite e direct proporțională cu numărul remediilor medicamentoase administrate simultan. Uneori la prescrierea combinată a medicamentelor se pot dezvolta crize hipertensive, sindrom hemoragic, paralizia respirației, hipoglicemia, aritmii cardiace, efect ototoxic și altele. Mai puțin dramatică este slăbirea sau lipsa totală a efectului unuia din preparate, dar această variantă de interacțiune, de asemenea, este nedorită, deoarece, în acest caz, practic se exclude valoarea terapeutică a medicamentelor și farmacoterapiei efectuate în general. În urma interacțiunii medicamentelor administrate simultan

se modifică farmacocinetica, farmacodinamia și activitatea farmacologică a preparatelor, ceea ce, în consecință, se pot manifesta prin acțiuni mai puternice sau să nu exercite influențe [2, 7, 10, 14, 19, 21].

Interacțiunile medicamentoase mai des întâlnite se clasifică în funcție de nivelul desfășurării lor, mecanismul și valoarea clinică a interacțiunii. Nivelurile de desfășurare a interacțiunii medicamentelor pot fi: tehnologia farmaceutică; lumenul și peretele intestinal; metabolismul hepatic; procesul de legare și deplasare de pe proteinele plasmatic; sistemul transportor celular; receptorii; excreția renală, etc. Așadar, interacțiunile sunt de două tipuri:

a) interacțiuni și incompatibilități farmaceutice, care se produc *in vitro*, mai ales în cazul asocierilor în soluție a 2 sau mai multe medicamente;

b) interacțiuni farmacologice care se produc în organism. Unele din aceste interacțiuni măresc pericolul medicamentelor sau le lipsesc de acțiune. Astfel de interacțiuni farmacodinamice la nivelul organelor efectoare sunt prezentate în Tabelul 1 și indică necesitatea de a evita administrarea concomitentă a substanțelor medicamentoase ce provoacă acțiune toxică asupra aceluiași organ [9, 18, 30].

Tabelul 1

Substanțele medicamentoase ce posedă efecte organotoxice

Hepatotoxicitate	Nefrotoxicitate	Ototoxicitate	Hematotoxicitate	Ulcerogenă
Alcool, Grizeofulvină, Fenitoină, Isoniazid, Inhibitorii MAO, Itraconazol, Fluconazol, Cloramfenicol, Metotrexat, Mercaptopurin, Cloralhidrat, Oxacilină, Paracetamol, Fenotiazine, Rifampicină, Tetraciline, Fenacetină	Aminoglicozide Fenilbutazonă Grizeofulvină Sulfamide Fenacetină Furosemid Cefalosporine	Aminoglicozide Furosemid Acid etacrinic	Derivații pirazolonei Tiamazol Cloramfenicol Ticlopidină Fenotiazine Citostatice	Glucocorticoizi Antiinflamatoare nesteroidiene Rezerpină

Așadar, teoretic și clinic, aspectele interacțiunii remediilor medicamentoase sunt foarte actuale, din care motiv, în ultimii ani, s-au întesit comunicările despre interacțiunea lor, sunt descrise mai multe cazuri de apariție a complicațiilor, uneori chiar cu sfârșit letal. În practica medicală aceste probleme sunt mai rare, deoarece majoritatea preparatelor sunt livrate sub forme industriale și ele se rezolvă până preparatul ajunge în farmacie. Totuși, astfel de interacțiuni pot fi comise de medici la prescrierea formelor magistrale, iar de farmaciști la prepararea lor [1, 2, 3, 17, 18, 23].

Interacțiunea farmacologică a medicamentelor administrate simultan poate interesa toate efectele unui medicament sau numai efectele terapeutice ori adverse [1, 3, 7]. După mecanismul de dezvoltare, interacțiunea farmacologică a medicamentelor se împarte în 2 grupe:

1. Interacțiunea farmacocinetică, unde unele medicamente influențează procesele farmacocinetice ale altor medicamente. În urma acestei interacțiuni se modifică procesul de absorbție a preparatelor din tractul gastrointestinal sau legarea lor cu proteinele plasmatic, biotransformarea sau excreția medicamentelor. Ca rezultat, are loc modificarea

concentrației substanțelor medicamentoase în plasma sangvină și, prin urmare, în regiunea moleculelor-țintă specifice (receptori, enzime, canale ionice).

2. Interacțiunea farmacodinamică, când un medicament influențează activitatea farmacologică a altui preparat administrat concomitent. Concentrația preparatelor în sânge poate să nu fie modificată.

Așadar, în interacțiunea de tip farmacocinetic, un preparat modifică activitatea și metabolismul altui preparat. În interacțiunea de tip farmacodinamic a două sau mai multe preparate administrate concomitent, acestea acționează direct asupra țesuturilor organului-țintă [3, 9, 10, 21, 28]. Practica arată, că complicațiile de tip farmacocinetic apar pe neașteptate și sunt mult mai greu de prevăzut. Complicațiile, ce se dezvoltă în urma acțiunii farmacodinamice directe a preparatului asupra receptorilor, pot fi prevăzute și preîntâmpinate mult mai ușor.

Luând în considerare că omul, practic mereu, întrebuințează diverse xenobiotice (conservanți, remedii cosmetice, suplimente alimentare, cafeină, hidrocarburați policiclici), ce influențează esențial asupra farmacocineticii

și interacțiunii medicamentelor, actualmente e destul de clară necesitatea de a acorda o atenție înaltă și deosebit de semnificativă problemei altor interacțiuni medicamentoase. Astfel, în continuarea descrierii situațiilor când medicamentul devine periculos sau nu acționează, prezintă și interacțiunile medicamentelor cu alimentele, băuturile, fitopreparatele și componentele fumului de tutun, administrarea medicamentelor în dependență de timpul luării meselor, deoarece este cunoscut faptul că efectul terapeutic optim al remediilor medicamentoase depinde de mai mulți factori, printre care și caracterul alimentației, prezența pasiunii față de fumat, alcool, cafea și alte băuturi.

Caracterul alimentației, hrana, componentele ei, pot să manifeste influențe semnificative asupra farmacocineticii, farmacodinamiei, precum și asupra proprietăților toxice posibile ale medicamentului. Din aceste considerente, deseori, se prezintă întrebarea: **ce este necesar de a folosi la început – medicamentele sau alimentele?** Există anumite recomandări: pe nemâncate, după mese, în timpul mesei, etc [23, 24, 25]. Cu regret, indicațiile medicului referitor la consecutivitatea administrării medicamentelor și alimentelor, ca regulă, nu se respectă. Dar, prescrierea corectă a medicamentelor, respectarea dietei corespunzătoare cu luarea în considerare a timpului de administrare a preparatului contribuie la sporirea eficacității medicamentului și evitarea acțiunii adverse, ce se observă uneori prin lipsa totală a ei sau a unui efect deosebit de exprimat a preparatului farmacologic. Pentru aceasta, obligatoriu, este de a consulta și respecta cele indicate în instrucțiunea medicamentului, referitor la modul de administrare a lui în dependență de timpul alimentării, cu respectarea meselor, și de administrat medicamentul întotdeauna la aceeași oră, de altfel medicamentul va fi ineficient sau periculos [17, 23, 25, 26].

Astfel, când e mai favorabilă administrarea medicamentelor? S-a stabilit că activitatea diferitor preparate semnificativ oscilează în dependență de timpul zilei. O atenție deosebită la acest compartiment merită preparatele hormonale. Așa, nivelul cortizonului în organism atinge maximum între orele 6 și 9 dimineața. Din această cauză administrarea acestor medicamente este indicată pentru orele matinale (ora 8). Astmaticii mai des suportă accese de sufocare seara, de aceea preparatele bronhodilatatoare sunt recomandate pentru administrarea la orele 21-22. Pacienții ce suferă de gastrită cronică și boală ulceroasă trebuie să administreze preparatele ce reduc activitatea gastrică pe parcursul zilei și obligatoriu seara, iar omeprazolul, ce inhibă secreția acidului clorhidric, trebuie administrat dimineața. În anemie, preparatele fierului trebuie administrate în a doua jumătate a zilei, deoarece fierul mai bine se absoarbe și se asimilează în orele de seară [3, 9, 26, 29].

Tot atât de importantă este și problema cu ce se beau medicamentele? Administrarea orală a medicamentelor trebuie însoțită de folosirea lichidelor. Apa, laptele, cafeaua, ceaiul, sucurile și compoturile sunt deseori folosite cu acest scop. Însă, nu toate băuturile sunt compatibile cu medicamentele și pot influența asupra farmacocineticii, activității și toxicității medicamentelor. E de dorit de a folosi apa. Celelalte băuturi, așa-zisele „incorecte”, pot

exercita acțiuni de diminuare sau intensificare a efectelor medicamentelor, inclusiv de supradozare [3, 4, 17, 20, 23, 25]. Dacă în instrucțiune nu este indicată băutura concretă, atunci cel mai potrivit este apa obișnuită, la temperatura camerei. Sucurile citrice și, în special de grapefruit, conțin substanțe care de mai multe ori măresc acțiunea medicamentelor prin:

- creșterea gradului de asimilare a medicamentelor în organism și contribuie la supradozarea medicamentelor utilizate în tratamentul afecțiunilor cardiace și hipertensiunii arteriale, antibioticelor, hormonilor și a multor alte preparate, sporind esențial absorbția acestora din intestin;
- flavonoizii sucului de grapefruit inhibă izoenzima citocrom P-450 3A4. Un pahar de acest suc micșorează clearance-ul nifedipinei de 2 ori, ceea ce poate contribui la o hipotensiune arterială pronunțată și tahicardie [4, 20, 24, 25, 26].

Alcoolul poate iniția cu substanțele medicamentoase interacțiuni farmacocinetice și farmacodinamice. Interacțiunea medicamentelor cu alcoolul are câteva niveluri și provoacă reacții adverse grave. Îndeosebi de strict, în asociere cu alcoolul, necesită administrarea antidepressivelor, antibioticelor, analgezicelor și antipireticelor. Așa, paracetamolul în combinație cu alcoolul este foarte toxic pentru ficat [3, 9, 18]. Astfel, alcoolul, modificând farmacocinetica sau activitatea medicamentelor, este factorul care contribuie la apariția reacțiilor adverse a acestora.

Se dușmănesc comprimatele – suferim noi

Este demonstrat, că administrarea simultană a trei medicamente diferite provoacă reacții adverse în 18% de cazuri, iar a șase medicamente – 80% de cazuri [1, 2, 3, 10].

În farmacoterapia cu medicamentele enumerate e necesar de a preveni pacientul despre inadmisibilitatea administrării băuturilor și formelor medicamentoase ce conțin alcool pe parcursul perioadei de tratament și următoarele 3 zile după terminarea lui. Așadar, medicamentele și alcoolul sunt incompatibile!

La efectuarea tratamentului medicamentos, medicul trebuie să țină cont de posibilitatea utilizării de către pacient și a fitopreparatelor. Interacțiunea medicamentelor cu fitopreparatele poate fi de ordin farmacocinetic și farmacodinamic, și poate evolua la diverse niveluri [4, 20, 23, 24, 25].

E de menționat că majoritatea fitopreparatelor, îndeosebi „comprimate pentru slăbire”, conțin plante medicinale purgative (sena, sabur, crușin, verigar), de aceea, la administrarea lor, din cauza intensificării peristaltismului intestinal, e posibilă micșorarea absorbției multor substanțe medicamentoase și, în consecință, diminuarea eficacității farmacoterapiei.

Prezintă interes și posibilitățile de a provoca interacțiuni potențial periculoase și a produselor ce se află la hotarul dintre medicamente și alimente – a suplimentelor alimentare care sunt de origine vegetală, animalieră, minerală sau combinate, destinate persoanelor sănătoase care necesită un aport exogen mai ridicat datorită unor cerințe nutriționale specifice și menite ameliorării stării fizice și intelectuale prin creșterea rezistenței, concentrației, capacității și randamentului muncii, și, desigur, a calității vieții. Sporirea interesului față de suplimentele alimentare și consumului

tot mai abuziv și necontrolat, impun o atitudine tot mai riguroasă din partea autorităților de reglementare și control a elaborării, producerii, autorizării și promovării acestei categorii de produse, eficacitatea cărora deseori rămâne discutabilă, pe când pericolul asociat cu administrarea necontrolată și abuzivă a suplimentelor este cât se poate de real. Suplimentele alimentare naturale conțin în compoziție diverse substanțe chimice care pot declanșa un șir de reacții adverse grave, precum și interacțiuni medicamentoase potențial periculoase [3, 4, 20, 23, 24, 25, 26].

Așadar, interacțiunile dintre suplimentele alimentare și medicamente există și pot avea consecințe clinice grave. Pentru evitarea pericolelor ascunse la administrarea suplimentelor alimentare, de rând cu multe alte măsuri esențiale, medicul se va informa dacă pacientul utilizează suplimente alimentare, înainte de prescrierea unui tratament medicamentos. Totodată, se va ține cont de posibilitatea apariției reacțiilor adverse, în special în cazul administrării concomitente a mai mult de 4-5 suplimente alimentare. Utilizarea necontrolată a acestor doze inadecvate, cure nelimitate, etc., crește considerabil riscul apariției reacțiilor adverse și interacțiunilor supliment - medicament potențial periculoase. Numai respectarea tuturor rigorilor față de această categorie de produse poate garanta rezultatul scontat [2, 18].

Interacțiunea substanțelor medicamentoase cu componentele fumului de tutun

Există numeroase interacțiuni medicamentoase cu fumul de țigară. Fumatul este foarte răspândit în Moldova și constituie pentru populația masculină – 63%, iar cea feminină – 9%. Fumul de țigară, prin compoziția sa chimică, poate afecta modul de dispunere a unui medicament sau poate modifica răspunsul și condițiile medicale ale pacienților. Interacțiunile fum de țigară - medicament sunt de ordin farmacocinetic, farmacodinamic și farmacocinetic / farmacodinamic, ceea ce este necesar de ținut cont în realizarea farmacoterapiei la pacienții care fumează:

- hidrocarburi aromatice policiclice ale fumului de tutun sunt inductori ai izoenzimelor citocromului P450 1A1 (în plămâni) și 1A2 (în ficat), intensifică metabolismul substraturilor acestei izoenzime- teofilinei, cafeinei, propranololului, estradiolului, unor preparate psihotrope cu reducerea concentrației lor în sânge și, respectiv, diminuarea acțiunii lor.

- nicotina micșorează acțiunea hipotensivă și antianginoasă a β -adrenoblocanților în rezultatul stimulării N-colinoreceptorilor stratului medular al suprarenalelor și eliminării adrenalinei.

- benzopirina – inductor enzimatic [1, 3, 4, 11, 15, 18].

Altfel de interacțiuni cu alte medicamente pot reduce eficacitatea acestora și aduce rezultatul terapiei în zona imprevizibilului. Prin urmare, fumătorii care urmează un tratament medicamentos pot necesita doze mai mari decât nefumătorii. Și invers, la încetarea fumatului, fumătorii pot necesita o reducere a dozei unui medicament care interacționează cu fumatul. Ajustarea dozelor la fumători și la cei care renunță la fumat este necesară [4, 17, 25].

La ce pacienți mai frecvent se desfășoară reacțiile

interacțiunilor medicamentoase?

Riscul apariției interacțiunilor medicamentoase periculoase depinde de mai mulți factori:

- vârsta pacientului – la bătrâni și nou-născuți – se datorează particularităților farmacocinetice ale medicamentelor la aceste grupe de vârstă (imperfecțiunea proceselor de absorbție, metabolizare, distribuire și eliminare a substanțelor medicamentoase la nou-născuți și modificările de vârstă ale funcțiilor tractului gastro-intestinal, ficatului, rinichilor la senili). La cei vârstnici, de regulă, sunt mai multe boli intercurrente și, respectiv, lor li se prescriu un număr mai mare de medicamente (polipragmazia);

- afecțiuni concomitente – șir de afecțiuni (insuficiența cardiacă cronică, afecțiuni ale ficatului, rinichilor, TGI) și alte boli cronice (epilepsia, diabetul zaharat, tuberculoza, etc.);

- în polipragmazia neargumentată (administrarea concomitentă a mai multor preparate);

- în utilizarea substanțelor medicamentoase cu marja terapeutică mică (diapazonul terapeutic mic);

- în polimorfismul genetic al metabolismului medicamentelor [3, 9, 19, 22,].

Mai frecvent interacțiuni medicamentoase nedorite sunt caracteristice pentru următoarele grupe de medicamente: anticoagulante orale, glicozide cardiace, xantine (aminofilină/teofilină), citostatice, antidepresante, neuroleptice, etc [1, 2, 3, 11, 28,].

Complicațiile cauzate de utilizarea medicamentelor care nu exercită acțiune benefică sau aceasta este lipsită (utilizate irațional și nu tratează). Cauze, în urma cărora medicamentul „nu lucrează” sunt multiple, dintre care cele mai frecvente și tipice sunt: administrarea medicamentului nu conform indicațiilor; nerespectarea schemelor de administrare a medicamentelor; utilizarea medicamentelor cu termen expirat; neconsiderarea posibilităților interacțiuni ale alimentelor și băuturilor asupra medicamentului; toleranță la medicamentul administrat [1, 2, 3, 21, 26].

Important este și cunoașterea existenței medicamentelor falsificate și a pericolului utilizării acestora.

Medicament falsificat este considerat preparatul care, premediat și în scopuri frauduloase, este furnizat cu o marcă falsă referitoare la autenticitatea și/sau sursa de proveniență a lui [1, 5, 6].

Cauzele apariției medicamentelor falsificate sunt:

- obținerea profitului;
- neconformitatea bazei legislative ce reglementează preparatele medicamentoase;
- aplicarea neefectivă a legislației în vigoare;
- absența organului național de reglementare a preparatelor medicamentoase sau insuficiența imputernicirii lui;
- neconformitatea pedepsei aplicate pentru nerespectarea legislației în domeniul circulației preparatelor medicamentoase;
- prezența unui număr mare de intermediari pe piața farmaceutică;
- prețuri neadecvat de mari pentru medicamente;
- colaborarea neefectivă dintre organul național de reglementare a medicamentelor, poliție, serviciul vamal și organele judecătorești;

- posibilitatea de perfecționare a producerii ilegale a medicamentelor (accesibilitatea utilajului tehnologic modern, inclusiv a celui poligrafic) [5, 6, 18, 21].

Variante de medicamente contrafăcute sunt:

- preparatul nu conține substanțele active indicate în etichete – în 50% din cazuri;
- preparatul conține substanța activă indicată în etichetă, însă în alte cantități (mai mari sau mai mici), cu efectele respective ulterioare – în 11%;
- preparatul conține alte ingrediente active și nu cele indicate pe etichetă;
- preparatul conține substanța activă, care nu este indicată în etichetă și care nu trebuie să fie în preparat (preparat cu ingrediente incorecte) – 10%;
- preparatul, conține substanța activă conform componenței cantităților indicate, dar falsificarea ține de tehnologia fabricării;
- preparat cu ambalaj falsificat (aceiași serie ca preparatul original);
- imitarea medicamentului – ceai, bere, suc, etc [3, 5, 6, 13].

Medicamente cel mai frecvent falsificate în practica medicală sunt:

- preparatele sezoniere, substanțele antiinflamatoare, analgezice, benzodiazepinele nedeclarate în extracte vegetale, inhibitorii apetitului, pentru micșorarea masei corporale, anabolizantele în cluburile sportive, antidepresantele, antibioticele, preparatele hormonale – corticosteroizii nedeclarați și neindicați în eticheta unguentelor, cremelor, spray-urilor și comprimatelor, substanțele antineoplazice, medicamentele utilizate în tratamentul tractului gastrointestinal, substanțele metabolice .

Depistarea medicamentelor falsificate e posibilă prin: defectarea integrității ambalajului; necorespunderea codului de bare a țării producătoare; greșeli ortografice în instrucțiune; deosebiri în caractere; lipsa datelor fabricii producătoare; lipsa numărului de înregistrare; gravarea neclară; lipsa termenului de valabilitate; consultarea certificatului medicamentului; executarea expertizei independente [2, 5, 6, 8] .

Sfaturile cele mai importante în situațiile create pot fi de a: nu conta pe opinia persoanelor incompetente în domeniul medicamentului – cumpărați medicamentul numai conform prescripției medicului; procura medicamente în farmaciile mari și nu prin farmacii – internet (on-line), etc.; exclude omiterea administrării medicamentului; nu procura și nu utiliza medicamente cu termeni expirați; consultă la medicul cu privire la administrarea medicamentului în dependență de modalitățile alimentației și produselor ingerate; modifică tratamentul stabilit, fie acesta chiar și permanent (ex. în afecțiunile cardio-vasculare necesită treptat a fi modificat) [7, 10, 11, 15, 21].

Prevenirea reacțiilor adverse la medicament trebuie să se bazeze pe respectarea următoarelor recomandări:

- un medicament niciodată nu va fi prescris în absența indicațiilor clare pentru utilizarea lui;
- utilizarea medicamentelor la gravide este recomandată

numai în cazuri de urgență extremă;

- o analiză amănunțită a istoricului alergic este necesară pentru a preveni dezvoltarea reacțiilor alergice și idiosincrazice;

- medicii, care prescriu un anumit medicament, ar trebui să clarifice ce alte medicamente a administrat pacientul, inclusiv medicamente pentru automedicație, fitopreparate și suplimente nutritive. Este necesar să cunoaștem acest lucru, deoarece interacțiunea lor este posibilă, ceea ce duce la consecințe nedorite;

- medicii trebuie să acorde atenție vârstei pacientului, prezenței bolilor hepatice și renale, deoarece aceste condiții pot modifica metabolismul și excreția medicamentelor din organism, ceea ce, la rândul său, duce la necesitatea de a selecta o doză individuală de medicament. De asemenea, trebuie luată în considerare factorii genetici care pot fi responsabili pentru variabilitatea metabolismului medicamentelor;

- este necesar, dacă este posibil, să se evite prescrierea concomitentă a mai multor medicamente și să se consulte clar pacienții, în special cei vârstnici, cu privire la modul de administrare a medicamentelor, și să-i orienteze către respectarea strictă a instrucțiunilor de utilizare a acestora;

- o atenție deosebită trebuie acordată pacienților asupra posibilităților și neașteptatelor reacții adverse la prescrierea medicamentelor noi;

- pacienții trebuie avertizați cu privire la posibilitatea apariției reacțiilor adverse grave, informații despre care sunt disponibile în instrucțiunile de utilizare a medicamentelor. Din aceste considerente, actualmente, medicii propun medicamente contemporane sub formă de combinații fixe, capabile timp de 24 de ore, de exemplu, să mențină nivelul normal al tensiunii arteriale, să regleze nivelul de colesterol, să reducă evoluția complicațiilor cardio-vasculare. Dar psihologic, mult mai ușor este să administrezi un comprimat, decât 2-3 [1, 6, 18, 30, 31]. Acestea și multe altele vor permite medicului, în mod corespunzător, să sesizeze problema efectelor adverse a medicamentelor și să asigure utilizarea substanțelor medicamentoase mai inofensivă.

Care este medicamentul lor (acestora)?

Medicamentul și profilaxia tuturor acestor fenomene nedorite, numite mai sus, este cultura, responsabilitatea și respectarea tuturor cerințelor în conclucrarea cu medicamentul, ceea ce numim noi și este necesară astăzi de respectat – selectarea și utilizarea rațională a medicamentelor [9, 15, 19, 21, 31].

În mare măsură, și destul de important, contează și:

- ✓ excluderea autotratamentului necontrolat;

- ✓ reducerea polipragmaziei și polifarmacoterapiei.

Emeritul savant rus, fiziolog I.P.Pavlov scria: «Când văd o rețetă care conține trei sau mai multe medicamente, mă gândesc: Ce forță strașnică posedă ea?». Și atunci, când există divergență dintre rezultatele așteptate ale tratamentului adecvat a unei boli corect diagnosticate și rezultatele obținute – caută a treia forță dubioasă. E clar – acesta este setul mare de medicamente, prescris pacientului.

Așadar, în legătură cu cele expuse mai sus, uneori polipragmazia nu este alt ceva decât numai o relatare a incompetenței medicale sau a unei atârării neglijente față

Tabelul 2

Incompatibilități în prescrierea medicamentelor (analiza fișelor, Spital municipal Chișinău, profil chirurgical).

Nr.	Secția	Nr. fișelor de observație clinică	În mediu medicamente la un bolnav	Nr. fișelor de observație cu incompatibilități	Numărul de incompatibilități	În mediu incompatibilități, la bolnav	Administrări neîntemeiate și de lungă durată	Notă
1	Chirurgia generală	a) 50 b) 50	12 8-9	40 41	79 123	2 3	5 6	Pacienți după colecistectomie, rezecție gastrică, deschiderea și drenarea chistului pancreatic, hernioplastie
2	Gastro-chirurgia	50	13	44	132	3	18	
3	Cardio-chirurgia	50	16	16	17	1	8	
4	Chirurgia toracică	50	6,5	5	5	1	17	
5	Urologia	50	11	8	9	1	7	-

De rând cu incompatibilitățile caracteristice pentru toți (vit.B₁+B₆, B₁+C, B₆+B₁₂) s-au depistat și incompatibilități caracteristice secției respective (numerele 1-5 corespunde numărului de ordine al secției specificate în tabel):

Bolnavi cu 3 incompatibilități:

aminofilină+vit.C; vit.C+vit.B₁;
difenhidramină+aminofilină

1,2 aminofilină + strofantină – incompatibilitate chimică;
farmacologic - efect aritmogen.

1,2 aminofilină + strofantină + difenhidramină – incompatibilitate fizică; chimică; farmacologică.

1,2,5 aminofilină + difenhidramină – incompatibilitate fizică și chimică

1 vit B₁ + cafeina – reduce efectul cafeinei;

1 vit B₆ + cafeina – incompatibilă;

1 streptomycină + monomicină – asocierea toxicității;

2 difenhidramină + prednisolonă – reduce efectul prednisolonului

2 aminofilină + prednisolonă – antagonism

2 furosemid + dopamină – intensifică eliminarea altor

medicamente administrate concomitent

La metamizol + difenhidramină + vit.C + platifilină + glucoză + insulină:

metamizol + vit.C = incompatibilitate chimică;

metamizol + difenhidramină = incompatibilitate fizică;

difenhidramină + vit.C = incompatibilitate fizică

Bolnavi cu 5 incompatibilități:

vit.B₁+B₆, B₁+C;

difenhidramină+C; aminofilină+C;

aminofilină+B₆, vit.B₁+B₆;

vit.B₁+C; difenhidramină+C;

cafeină +B₁; cafeină + B₆.

Notă:

Vitaminele, de asemenea, necesită de a fi administrate rațional. Cu regret, mai puțini cunosc „taina groaznică” a comprimatei polivitaminice: în organismul omului au loc interacțiuni între componentele ei! Exemplu, calciul și fierul reduc asimilarea manganului și concurează atât între ei, cât și cu zincul. Cu vitamina C rău se obișnuiesc cuprul și vitaminele grupei B. Doi piloni ai sistemului nostru imunitar – fierul și vitamina E, de asemenea, nu se înțeleg între ei, etc [10, 11, 15, 18, 21, 26].

de obligațiunile sale, și anume la procesul de prescriere și utilizare a medicamentelor (Tabelul 2). O astfel de atitudine, urmată de numărul mare de medicamente administrate simultan, provoacă o daună sănătății pacientului, determină de regulă, o creștere a frecvenței reacțiilor adverse, contribuie la apariția „bolii medicamentoase”, grevează în mod inutil costul tratamentului, duce la mari cheltuieli financiare, atât a pacientului, cât și a instituției curative. În baza constatărilor și performanțelor farmacologiei clinice se cere ca toate specialitățile medicale într-un fel nou să interpreteze cele cândva spuse de Paracelsiu: „Toate medicamentele sunt toxine, otrăvă” sau de E.I. Votcial: „...trăim timpuri mai periculoase farmacologic, decât chirurgical” [1, 3, 9, 19, 21, 30].

Letalitatea din cauza intervențiilor chirurgicale este de ≈0,01%, din cauza medicamentelor ≈0,1%, deci de 10 ori mai mare [2, 8, 11].

Concluzii

Cauzele în urma cărora medicamentul „nu lucrează” sau provoacă diverse efecte neplăcute și complicații medicamentoase sunt multiple. Prevenirea tratamentului anevoios și ineficient trebuie să se bazeze pe respectarea mai multor recomandări semnificative printre care și neprescrierea medicamentelor în absența indicațiilor clare pentru utilizarea acestora și de a nu face de sine stătător abuz de medicamente pasibile spre eliberare din farmacia fără rețetă.

Important este de a preciza și alte medicamente, fitopreparate și suplimente alimentare, inclusiv și de cele utilizate în automedicație, care deja au fost administrate de către pacient, în măsură să se evite prescrierea concomitentă a mai multor medicamente, interacțiunea cărora este inevitabilă. În permanență pacienții, în special cei vârstnici, trebuie de informat referitor la modul de selectare și ad-

ministrare corectă a medicamentelor prin respectarea obligatorie a instrucțiunilor respective și avertizarea acestora spre posibilitatea apariției în sistemul de distribuire a

medicamentelor falsificate și a respectivelor reacții adverse provocate de utilizarea acestora.

Bibliografie

1. Ghicavii V. Medicamentul: beneficiu sau prejudiciu. Chișinău: Tipografia Centrală; 2009. (Romanian)
2. Ghicavii V, Stratu E. Selectarea rațională a medicamentului și a strategiei farmacoterapeutice – un imperative al timpului. *Arta Medica*. 2018;66(1):9-12 (Romanian)
3. Ghicavii V. Medicamentele – baza farmacoterapiei raționale. Chișinău: Tipografia Centrală; 2013. (Romanian)
4. Lucas C, Martin J. Smoking and drug interactions. *Aust Prescr*. 2013;36(3):102-104. doi:10.18773/austprescr.2013.037
5. Noi elemente de siguranță pentru medicamentele vândute în UE-Întrebări și răspunsuri, Brussels, 2019. Available from: https://ec.europa.eu/info/index_ro [Accessed February 1, 2022] (Romanian)
6. Produse medicale substandard și falsificate. OMS Available from: <https://www.who.int> [Accessed February 4, 2022] (Romanian)
7. Brunton L, Lazo JS, Parket K. Goodman & Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics. 11th ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2005.
8. Ghicavii V, Gușuică Gh, Bacinschi N. Autotratamentul și posibilele prejudicii. *Academos. Revistă de știință, inovare, cultură și artă*. 2014;2:74-81. (Romanian)
9. Katzung BG. Basic & Clinical Pharmacology. Tenth Edition. New York: Lange Medical Books, McGraw-Hill; 2007.
10. Петров ВИ. Клиническая фармакология и фармакотерапия в реальной врачебной практике мастер-класс. Москва: ГЭОТАР – Медиа; 2015. [Petrov VI. Klinicheskaia farmakologija i farmakoterapiia v real'noi vrachebnoi praktike master-klass. Moskva: GEOTAR – Media; 2015. (In Russ.)]
11. Ghicavii V, Turcan L, Podgurschi L. Medicina personalizată – medicina viitorului. *Academos. Revistă de știință, inovare, cultură și artă*. 2013;3(30):67-71. (Romanian)
12. Stratu E, Corețchi I. Farmacologia clinică națională (evenimente, realizări și imagini). Chișinău: Tipografia "Print-Caro"; 2019. (Romanian)
13. Ghicavii V, Bacinschi N, Gușuică Gh. Autotratamentul și medicamentele eliberate fără prescripție medicală. *Curier medical*. 2014;57:75-79. (Romanian)
14. Ghicavii V, Bacinschi N, Gușuică Gh. Farmacologie. Ed. A III-A (revizuită și completată). Chișinău: Tipografia "Print Caro"; 2019. (Romanian)
15. Чучалин АГ, Хохлов АЛ. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) Москва; 2017. [Chuchalin AG, Khokhlov AL. Federal'noe rukovodstvo po ispol'zovaniiu lekarstvennykh sredstv (formuliarnaia sistema) Moskva; 2017. (In Russ.)]
16. Directiva-FMD2011/62 UE. Available from: <https://op.europa.eu>. [Accessed February 1, 2022] (Romanian)
17. Anderson GD, Chan LN. Pharmacokinetic drug interactions with tobacco, cannabinoids and smoking cessation products. *Clin Pharmacokinet*. 2016;55(11):1353-1368. doi:10.1007/s40262-016-0400-9
18. Caban L. Ghidul pacientului "Interacțiuni medicamentoase". Brașov; 2017. (Romanian)
19. Cristea AN. *Tratat de Farmacologie*. București: Editura Medicală; 2005. (Romanian)
20. Fugh-Berman A. Herb-drug interactions. *Lancet*. 2000;355(9198):134-138. doi:10.1016/S0140-6736(99)06457-0
21. Кукес ВГ. Клиническая фармакология. Москва: ГЭОТАР – Медиа; 2004. [Kukes VG. Klinicheskaia farmakologija. Moskva: GEOTAR – Media; 2004. (In Russ.)]
22. Fulga I. *Farmacologie Ediția a II-a revizuită și adăugată*. București: Editura Medicală; 2017. (Romanian)
23. Barone GW, Gurley BJ, Ketel BL, Abul-Ezz SR. Herbal supplements: a potential for drug interactions in transplant recipients. *Transplantation*. 2001;71(2):239-241. doi:10.1097/00007890-200101270-00012
24. Gorban G, Florescu N. *Suplimente alimentare. Ghid*. București; 2013. (Romanian)
25. Gardiner P, Graham RE, Legedza ATR, Eisenberg DM, Phillips RS. Factors associated with dietary supplement use among prescription medication users. *Arch Intern Med*. 2006;166(18):1968-1974. doi:10.1001/archinte.166.18.1968
26. Ghicavii V, Pogonea I, Corețchi I, Podgurschi L. Farmacoterapia modernă a dereglărilor digestive. Chișinău: Tipografia Centrală; 2017. (Romanian)
27. Lista OTC. Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale. Available from: https://amdm.gov.md/ro/page/nomenclatorul_de_stat_amed. [Accessed February 1, 2022] (Romanian)
28. Stroeșcu V. *Bazele farmacologice ale practicii medicale, ed. a VI-a*. București: Editura Medicală; 2000. (Romanian)
29. Yoon JH, Lane SD, Weaver MF. Opioid Analgesics and Nicotine: More Than Blowing Smoke. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2015;29(3):281-289. doi:10.3109/15360288.2015.1063559
30. Машковский МД. Лекарственные средства, Издание шестнадцатое. Москва; 2012. [Mashkovskii MD. Lekarstvennye sredstva, Izdanie shestnadtsatoe. Moskva; 2012. (In Russ.)]
31. Nomenclatorul de Stat al medicamentelor, reactualizat la data de 15.02.2022. Available from: www.amdm.gov.md [Accessed February 3, 2022] (Romanian).

Recepționat – 29.03.2022, acceptat pentru publicare – 09.07.2022

Autor corespondent: Tatiana Chiriac, e-mail: tatiana.chiriac@usmf.md

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

Declarația de finanțare: Autorii declară lipsa de finanțare.

Citare: Ghicavii V, Chiriac T, Stratu E, Pogonea I. Tratament medicamentos pervertit și/sau ineficient [Perverted and/or inefficient drug treatment]. *Arta Medica*. 2022;83(2):47-57.



DOI: 10.5281/zenodo.6850909

UDC: 616.71-007.234:616.61-036.12

OSTEOPOROZA ÎN BOALA CRONICĂ DE RINICHI

OSTEOPOROSIS IN CHRONIC KIDNEY DISEASE

Costina Groza, student-doctorand

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

Rezumat

Obiective. Scopul lucrării prezente constă în evidențierea manifestărilor clinice ale afectării aparatului locomotor în cadrul bolii cronice de rinichi.

Material și metode. A fost efectuată o căutare în baza de date electronice PubMed, Scopus și HINARI, unde au fost luate în considerare articolele relevante, publicate în ultimii 20 de ani. Termenii de căutare utilizați (în limba engleză) au fost: "osteoporosis", "mineral bone disorder and chronic kidney disease", "pathogenesis of mineral bone disorder in chronic kidney disease", "diagnosis of osteoporosis and chronic kidney disease".

Rezultate. Osteoporoza asociată bolii cronice de rinichi este o boală complexă care conferă morbiditate și mortalitate ridicată pacienților cu boală renală. Pacienții cu boala cronică de rinichi au un risc crescut de fracturi osteoporotice. Fragilitatea osoasă nu este influențată doar de volumul și masa osoasă redusă, ci și de calitatea slabă a țesuturilor. Osteodensitometria prin absorbție duală de raze X este o metodă clinică foarte utilă în evaluarea rezistenței osoase, poate minimaliza riscul de fractură la pacienții cu boala cronică de rinichi. Calitatea osului și riscul de fractură la pacienții cu boală cronică de rinichi pot fi evaluate mai bine prin utilizarea noilor tehnologii, cum ar fi investigații imagistice de înaltă rezoluție.

Concluzii. Stabilirea diagnosticului corect și la timp a problemelor osoase ajută la prevenirea viitoarelor pierderi osoase și fracturi. Înțelegerea detaliată a patogenizei complexe a tulburărilor minerale osoase în cadrul bolii cronice de rinichi este cheia în dezvoltarea unei abordări eficiente de management.

Cuvinte cheie: tulburările minerale osoase, osteoporoza, boala cronică de rinichi

Summary

Objectives. The aim of this paper is to highlight the clinical manifestations of musculoskeletal disorders in chronic kidney disease.

Material and methods. A structured search was performed in the PubMed, Scopus and HINARI databases, where the relevant articles have been taken into account, published in the last 20 years. The search terms used (in English) were: "osteoporosis", "mineral bone disorder and chronic kidney disease", "pathogenesis of mineral bone disorder in chronic kidney disease", "diagnosis of osteoporosis and chronic kidney disease".

Results. Osteoporosis associated with chronic kidney disease is a complex disease that causes high morbidity and mortality in patients with kidney disease. Patients with chronic kidney disease have an increased risk of osteoporotic fractures. Bone fragility is not only affected by reduced bone volume and mass, but also by poor tissue quality. Dual absorption X-ray osteodensitometry is a very useful clinical method in assessing bone strength and can minimize the risk of fracture in patients with chronic kidney disease. Bone quality and fracture risk in patients with chronic kidney disease can be better assessed by using new technologies, such as high-resolution imaging investigations.

Conclusions. Establishing the correct and timely diagnosis of bone problems helps prevent future bone loss and fractures. A detailed understanding of the complex pathogenesis of bone mineral disorders in chronic kidney disease is the key to developing an effective management approach.

Keywords: mineral bone disorders, osteoporosis, chronic kidney disease

Introducere

Boala cronică de rinichi este o problemă de sănătate la nivel mondial și este asociată cu dezvoltarea tulburărilor minerale osoase, fracturilor de fragilitate și a osteoporozei. Tulburările minerale osoase în cadrul bolii cronice de rinichi prezintă o tulburare sistemică a metabolismului mineral și osos, care se manifestă prin una sau o combinație dintre următoarele: anomalii ale metabolismului calciului, fosforului, hormonului paratiroidian sau vitaminei D; anomalii în *turnover*-ul osos, mineralizare, volum, creștere linară sau rezistență; calcificarea vasculară sau a altor țesuturi moi [1]. Tulburările scheletice asociate tulburărilor minerale osoase în cadrul bolii cronice de rinichi sunt asociate cu pierdere osoasă și fracturi. Comparativ cu populația generală, ratele de incidență a fracturilor sunt de peste patru ori mai mari și

sunt asociate cu o morbiditate și mortalitate mai mare. Odată cu avansarea bolii cronice de rinichi, se inițiază o avalanșă de tulburări metabolice, remodelare osoasă anormală, ducând la osteoporoză și scăderea ulterioară a rezistenței osoase. Boala cronică de rinichi este un factor de risc al osteoporozei. Osteoporoza este o afecțiune a scheletului caracterizată prin rezistența osoasă compromisă care predispune la un risc crescut de fractură [2]. Osteoporoza este definită de către *National Institutes of Health (NIH) Consensus Development Panel on Osteoporosis* ca o tulburare a scheletului caracterizată prin rezistența osoasă compromisă care predispune la un risc crescut de fractură [3]. Organizația Mondială a Sănătății (OMS) definește osteoporoza ca un scor $T \leq -2,5$. Rezistența osoasă se caracterizează prin cantitatea și calitatea osului. Cantitatea de os poate fi evaluată prin

tomografia computerizată periferică cantitativă de înaltă rezoluție și micro-rezonanță magnetică nucleară (micro-RMN) are, în prezent, sunt folosite doar pentru cercetare. Determinarea densității minerale osoase cu ajutorul osteodensitometriei prin absorbție duală de raze X (DEXA) este preferabilă în diagnosticul osteoporozei. Calitatea osului se referă la proprietățile materialului osos și include *turnover*-ul osos, mineralizarea, proprietățile colagenului și microarhitectura trabeculară și corticală. Prevalența osteoporozei variază în funcție de stadiile bolii cronice de rinichi. Fracturile la pacienții cu boala cronică de rinichi în stadiul incipient (stadiile 1-3) sunt mai asemănătoare cu osteoporoza tradițională decât cu tulburările minerale osoase în cadrul bolii cronice de rinichi [4]. Cu toate acestea, majoritatea pacienților în stadiul 4 sau 5 prezintă un anumit grad de scădere a densității minerale osoase și un anumit nivel de afectare a tulburărilor minerale osoase în cadrul bolii cronice de rinichi [4].

Materiale 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, Scopus 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: "osteoporosis", "mineral bone disorder and chronic kidney disease", "pathogenesis of mineral bone disorder in chronic kidney disease", "diagnosis of osteoporosis and chronic kidney disease". Au fost selectate articole originale, meta-analize și reviuiri sistematice. Nu au fost stabilite limite de limbă, însă 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.

Rezultate și Discuții

După procesarea informației din bazele de date PubMed, Scopus și HINARI, conform criteriilor de căutare au fost selectate 180 articole privind osteoporoza în cadrul bolii cronice de rinichi. Bibliografia finală conține 36 surse relevante, care au fost considerate reprezentative pentru materialul publicat la tema acestui articol de sinteză. Conținutul publicațiilor care nu reflectau tema cercetată, precum și articolele care nu au fost accesibile pentru vizionarea liberă și prin baza de date HINARI, au fost excluse din listă.

Factorii implicați în osteoporoza asociată bolii cronice de rinichi

Klotho

După scindarea Klotho, la suprafața celulei de ADAM-10 și -17 în tubul renal distal, circulă ca hormon activ. Îmbinarea alternativă a transcriptului genei klotho produce o proteină solubilă cu un singur domeniu klotho cu funcție necunoscută [5]. Klotho clivat reglează excreția de calciu și fosfor în rinichi și participă la secreția de parathormon și factorul de creștere a fibroblastelor-23 [6, 7]. Klotho este redus în boala cronică de rinichi și este printre primele

tulburări minerale osoase [8]. Scăderea de Klotho provoacă rezistență la factorul de creștere a fibroblastelor (FGF23), ducând la creșterea factorului de creștere a fibroblastelor-23 [9]. Scăderea de Klotho reduce numărul osteoblastelor și osteoclastelor, și, totodată, crește activitatea osteoblastelor, afectând astfel *turnover*-ul osos [10, 11]. Creșterea factorului de creștere a fibroblastelor-23 în boala cronică de rinichi are un efect negativ asupra sănătății osoase prin dereglarea diferențierii osteoblastelor și a mineralizării osoase [12]. Reducerea de Klotho și creșterea factorului de creștere a fibroblastelor-23 duce la creșterea de hormon paratiroidian (PTH), reducerea de vitamina D și anomalii ale homeostaziei calciului și fosforului.

Factorul de creștere a fibroblastelor-23

Factorul de creștere a fibroblastelor-23 (FGF-23) este secretat de osteocite și osteoblaste și are legătură directă os-rinichi și os-paratiroide implicate în tulburările minerale osoase în cadrul bolii cronice de rinichi. Odată cu progresia bolii cronice de rinichi, crește și factorul de creștere a fibroblastelor-23. Este considerat un biomarker precoce în tulburările minerale osoase asociate bolii cronice de rinichi. Factorul de creștere a fibroblastelor-23 crește în funcție de homeostazia fosforului [13]. Odată cu scăderea ratei de filtrare glomerulară, producția compensatorie FGF-23 scade nivelul proteinei de transport fosfat dependent de sodiu (Npt) 2a și Npt2c în rinichi, ducând la creșterea excreției urinare de fosfat [14].

Calea de semnalizare WNT/ β -catenina

Calea de semnalizare WNT/ β -catenina (Wnt/ β -catenina) reglează osteogeneza și scade resorbția osoasă [15]. Activarea căii Wnt/ β -cateninei stabilizează β -catenina, care este un factor de transcripție ce are un rol important în producerea mai multor factori osteoblastici, cum sunt Runx2 și osterix care, crește activitatea osteoblastică și accelerează formarea osoasă [16]. Pentru activarea acestei căi, este necesar ca liganzii Wnt, Wnt1, Wnt3a și Wnt10b, să se lege cu 2 proteine transmembranare, proteina frizzled (Fz) și proteina 5/6 (Lrp5/6) legată de receptorul LDL, iar aceștia, la rândul lor, inițiază transcrierea genelor implicate în diferențierea osteoblastică [17]. La această legare se implică și o proteină dezordonată (Dvl) care, la rândul său, fosforilează Lrp5/6, ce duce la protecția β -cateninei de degradarea de către proteozom prin inactivarea fosforilării sale. β -catenina este apoi liberă să se mute în nucleu și devine un factor provocator pentru genele osteoblastice și diferențierea osoasă [18].

Inhibitori ai căii Wnt/ β -cateninei

Activator receptor al ligandului factorului nuclear k-B

Creșterea nivelului de parathormon, este asociată cu funcția osteoblastică anormală și stimularea osteocitelor cu activator receptor al producției de ligand (NFk β) - (RANK-L), ducând la un deficit de mineralizare în boala cronică de rinichi [19]. Descărcarea mecanică a osului stimulează producția de RANK-L de către osteoblaste și scade activarea căii Wnt/ β -cateninei, ceea ce va duce la creșterea resorbției osoase. Ulterior, osteocitele reglează producția osteoblastică de RANK-L care reglează osteoclastele [20].

Sclerostină

Este o proteină osteocitară care reglează masa osoasă [21].

Sclerostinul inhibă semnalizarea WNT/ β -cateninei prin legarea la proteina 5/6 legată de receptorul lipoproteinelor de densitate joasă (LRP5/6), care activează calea de semnalizare a β -cateninei [22], inhibând diferențierea osteoblastelor și provocând turnover osos scăzut.

Proteina-1 înrudită cu Dickkop

Proteina-1 înrudită cu Dickkop (Dkk1) este singurul inhibitor al căii Wnt/ β -cateninei în rinichi. Nivelurile de Dkk1 sunt crescute chiar din stadiile incipiente ale bolii cornice de rinichi, ce duce la repararea epiteliului tubular, apoi scade, stimulând fibroza renală [23].

Tulburări ale echilibrului de calciu

Hipocalcemia este frecvent întâlnită la pacienții cu boala cronică de rinichi și contribuie la creșterea secreției de parathormon și la remodelarea osoasă anormală. Nivelul de calciu seric scade datorită hiperfosfatemiei, scăderii concentrației de 1,25(OH)2D, scăderii absorbției intestinale de Ca [24]. Scăderea nivelului de calciu seric este percepută de un receptor specific de membrană care sesizează calciul (CaSR) pe glandele paratiroidice și este un stimul puternic pentru eliberarea de parathormon [25].

Tulburarea metabolismului fosforului

Retenția de fosfat începe în stadiile incipiente ale bolii cornice de rinichi și joacă un rol important în dezvoltarea hiperparatiroidismului secundar (SPTH) prin inducerea hipocalcemiei, scăderea sintezei de 1,25(OH)2D și creșterea expresiei genei parathormonului [26, 27]. Datorită reducerii resorbției tubulare proximale renale a fosfatului din cauza nivelurilor crescute de PTH și FGF-23, nivelurile serice de fosfat nu sunt de obicei crescute în stadiile incipiente ale bolii cornice de rinichi [28].

Tulburarea metabolismului hormonului paratiroidian

Scăderea nivelului de calcitriol induce hipocalcemie și apoi stimulează producția persistentă de parathormon, ceea ce duce la hiperparatiroidism secundar (SHPT). Hiperparatiroidism secundar și acumularea de toxină uremică accelerează *turnover*-ul osos prin activarea osteoclastogenezei și creșterea eliberării de calciu și fosfat din os. Prevalența hiperparatiroidismului secundar crește odată ce progresează boala cronică de rinichi [29]. Cauzele creșterii parathormonului sunt: retenția de fosfat, scăderea nivelului de calciu ionizat liber, scăderea nivelului de calcitriol, creșterea nivelului de FGF-23.

Tulburarea metabolismului vitaminei D

Un nivel seric de 25(OH)D (calcidiol) < 30 nmol/L indică deficiență de vitamina D [30, 31], care este des întâlnită la pacienții cu boala cronică de rinichi. Odată cu avansarea bolii cornice de rinichi, reducerile nivelurilor de calcitriol au loc mai devreme decât creșterile nivelurilor de parathormon [32]. Cauza principală pentru care nivelul de calcitriol scade este creșterea concentrației de FGF-23 [33].

Investigații instrumentale pentru aprecierea osteopo-

rozei asociată bolii cornice de rinichi

Osteodensitometriei prin absorbție duală de raze X (DEXA) rămâne cea mai importantă metodă pentru măsurarea densității minerale osoase. Deși este utilizată pe scară largă și este un test specific pentru apreciere cantitativă de os, DEXA nu detectează tipul de osteodistrofie renală la pacienții cu boala cronică de rinichi și nu poate evalua calitatea osului. Există limitări ale scanărilor DEXA care includ: artefacte osoase cauzate de osteoartrită, discuri degenerate, fracturi de compresie vertebrală și calcifiere aortică, care sunt frecvent întâlnite la pacienții cu boala cronică de rinichi, ce poate crește în mod fals valoarea densității minerale osoase.

Tomografia computerizată cantitativă

Avantajele tomografiei computerizate cantitative, în special la pacienții cu boala cronică de rinichi, este că nu este confundat cu prezența calciului extraosos, care poate fi o problemă cu scanările DEXA. De asemenea, identifică mai bine pierderea osoasă în timp comparativ cu DEXA, la pacienții cu hemodializă [34]. Dezavantajele acestei metode sunt expunerea ridicată la radiații și costul, și nu evaluează tipul de osteodistrofie renală.

Tomografie computerizată cantitativă periferică de înaltă rezoluție

Tomografia computerizată cantitativă periferică de înaltă rezoluție este un alt instrument care folosește o lățime și un câmp vizual mai îngust în comparație cu tomografia computerizată cantitativă. Este o metodă bună pentru evaluarea microarhitecturii osoase (porozitatea corticală și conectivitatea trabeculară) la locurile extremităților distale, cum ar fi radiusul distal și tibia. Acesta oferă informații mai detaliate despre microstructura osoasă decât tomografia computerizată cantitativă, care nu detectează grosimea trabeculară sau porozitatea corticală [35].

Imagistica prin rezonanță magnetică de înaltă rezoluție sau imagistica prin rezonanță micromagnetică

Imagistica prin rezonanță magnetică de înaltă rezoluție (HR-MRI) sau micro-RMN este o metodă neinvazivă și neionizantă pentru cuantificarea microarhitecturii osoase. În timp ce tomografia computerizată cantitativă periferică de înaltă rezoluție este limitată la locuri precum glezna și încheietura mâinii, HR-RMN poate măsura alte locuri, cum ar fi femurul proximal [36].

Concluzii

Anomaliile metabolismului osos la pacienții cu boala cronică de rinichi sunt complexe. Cunoașterea patogeniei leziunilor osoase în cazul bolii cronice de rinichi poate ajuta la alegerea terapiei eficiente. Evoluțiile terapeutice îndreptate spre îmbunătățirea calității oaselor la pacienții cu boală cronică de rinichi va duce la îmbunătățirea calității vieții și la scăderea mortalității la pacienții cu boală cronică de rinichi.

Bibliografie

1. Moe S, Drüeke T, Cunningham J, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2006;69(11):1945-1953. doi:10.1038/sj.ki.5000414
2. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA.*

- 2001;285(6):785-795. doi:10.1001/jama.285.6.785
3. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy, March 7-29, 2000: highlights of the conference. *South Med J*. 2001;94(6):569-573.
 4. Khairallah P, Nickolas TL. Updates in CKD-Associated Osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep*. 2018;16(6):712-723. doi:10.1007/s11914-018-0491-3
 5. Chen CD, Podvin S, Gillespie E, Leeman SE, Abraham CR. Insulin stimulates the cleavage and release of the extracellular domain of Klotho by ADAM10 and ADAM17. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(50):19796-19801. doi:10.1073/pnas.0709805104
 6. Sakan H, Nakatani K, Asai O, et al. Reduced renal α -Klotho expression in CKD patients and its effect on renal phosphate handling and vitamin D metabolism. *PLoS One*. 2014;9(1):e86301. doi:10.1371/journal.pone.0086301
 7. Smith RC, O'Bryan LM, Farrow EG, et al. Circulating α Klotho influences phosphate handling by controlling FGF23 production. *J Clin Invest*. 2012;122(12):4710-4715. doi:10.1172/JCI64986
 8. Hu MC, Shi M, Zhang J, Quiñones H, Kuro-o M, Moe OW. Klotho deficiency is an early biomarker of renal ischemia-reperfusion injury and its replacement is protective. *Kidney Int*. 2010;78(12):1240-1251. doi:10.1038/ki.2010.328
 9. Nakatani T, Sarraj B, Ohnishi M, et al. In vivo genetic evidence for klotho-dependent, fibroblast growth factor 23 (Fgf23) -mediated regulation of systemic phosphate homeostasis. *FASEB J*. 2009;23(2):433-441. doi:10.1096/fj.08-114397
 10. Kaludjerovic J, Komaba H, Lanske B. Effects of klotho deletion from bone during chronic kidney disease. *Bone*. 2017;100:50-55. doi:10.1016/j.bone.2017.02.006
 11. Komaba H, Kaludjerovic J, Hu DZ, et al. Klotho expression in osteocytes regulates bone metabolism and controls bone formation. *Kidney Int*. 2017;92(3):599-611. doi:10.1016/j.kint.2017.02.014
 12. Wang H, Yoshiko Y, Yamamoto R, et al. Overexpression of fibroblast growth factor 23 suppresses osteoblast differentiation and matrix mineralization in vitro. *J Bone Miner Res*. 2008;23(6):939-948. doi:10.1359/jbmr.080220
 13. Humalda JK, Lambers Heerspink HL, Kwakernaak AJ, et al. Fibroblast growth factor 23 and the antiproteinuric response to dietary sodium restriction during renin-angiotensin-aldosterone system blockade. *Am J Kidney Dis*. 2015;65(2):259-266. doi:10.1053/j.ajkd.2014.07.022
 14. Hori M, Kinoshita Y, Taguchi M, Fukumoto S. Phosphate enhances Fgf23 expression through reactive oxygen species in UMR-106 cells. *J Bone Miner Metab*. 2016;34(2):132-139. doi:10.1007/s00774-015-0651-9
 15. Rossini M, Gatti D, Adami S. Involvement of WNT/ β -catenin signaling in the treatment of osteoporosis. *Calcif Tissue Int*. 2013;93(2):121-132. doi:10.1007/s00223-013-9749-z
 16. Bisson SK, Ung RV, Mac-Way F. Role of the Wnt/ β -Catenin Pathway in Renal Osteodystrophy. *Int J Endocrinol*. 2018;2018:5893514. Published 2018 Apr 2. doi:10.1155/2018/5893514
 17. Krishnan V, Bryant HU, Macdougald OA. Regulation of bone mass by Wnt signaling. *J Clin Invest*. 2006;116(5):1202-1209. doi:10.1172/JCI28551
 18. Bernkopf D, Hadjihannas MV, Behrens J. Negative-feedback regulation of the Wnt pathway by conductin/axin2 involves insensitivity to upstream signaling. *J Cell Sci*. 2015;128(1):33-39. doi:10.1242/jcs.159145
 19. Meir T, Durlacher K, Pan Z, et al. Parathyroid hormone activates the orphan nuclear receptor Nurr1 to induce FGF23 transcription. *Kidney Int*. 2014;86(6):1106-1115. doi:10.1038/ki.2014.215
 20. Wijenayaka AR, Kogawa M, Lim HP, Bonewald LF, Findlay DM, Atkins GJ. Sclerostin stimulates osteocyte support of osteoclast activity by a RANKL-dependent pathway. *PloS One*. 2011;6(10):e25900. doi:10.1371/journal.pone.0025900
 21. Asamiya Y, Tsuchiya K, Nitta K. Role of sclerostin in the pathogenesis of chronic kidney disease-mineral bone disorder. *Ren Replace Ther*. 2016;2:1-8. doi:10.1186/s41100-016-0024-4
 22. Li X, Zhang Y, Kang H, et al. Sclerostin binds to LRP5/6 and antagonizes canonical Wnt signaling. *J Biol Chem*. 2005;280(20):19883-19887. doi:10.1074/jbc.M413274200
 23. Ren S, Johnson BG, Kida Y, et al. LRP-6 is a coreceptor for multiple fibrogenic signaling pathways in pericytes and myofibroblasts that are inhibited by DKK-1. [published correction appears in *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016 Nov 14;]. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(4):1440-1445. doi:10.1073/pnas.1211179110
 24. Iwasaki Y, Kazama JJ, Fukagawa M. Molecular Abnormalities Underlying Bone Fragility in Chronic Kidney Disease. *Biomed Res Int*. 2017;2017:3485785. doi:10.1155/2017/3485785
 25. Rodriguez M, Nemeth E, Martin D. The calcium-sensing receptor: a key factor in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2005;288(2):F253-F264. doi:10.1152/ajprenal.00302.2004
 26. Martin KJ, González EA. Metabolic bone disease in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(3):875-885. doi:10.1681/ASN.2006070771
 27. Hruska KA, Teitelbaum SL. Renal osteodystrophy. *N Engl J Med*. 1995;333(3):166-174. doi:10.1056/NEJM199507203330307
 28. Gutierrez O, Isakova T, Rhee E, et al. Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(7):2205-2215. doi:10.1681/ASN.2005010052
 29. Isakova T, Wahl P, Vargas GS, et al. Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease. *disease* [published correction appears in *Kidney Int*. 2012 Aug;82(4):498]. *Kidney Int*. 2011;79(12):1370-1378. doi:10.1038/ki.2011.47
 30. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(1):53-58. doi:10.1210/jc.2010-2704
 31. Lips P, Cashman KD, Lamberg-Allardt C, et al. Current vitamin D status in European and Middle East countries and strategies to prevent vitamin D deficiency: a position statement of the European Calcified Tissue Society. *Eur J Endocrinol*. 2019;180(4):P23-P54. doi:10.1530/EJE-18-0736
 32. Levin A, Bakris GL, Molitch M, et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney [published correction appears in *Kidney Int*. 2009 Jun;75(11):1237]. *Kidney Int*. 2007;71(1):31-38. doi:10.1038/

sj.ki.5002009

33. Gutierrez O, Isakova T, Rhee E, et al. Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(7):2205-2215. doi:10.1681/ASN.2005010052
34. Nickolas TL, Stein E, Cohen A, et al. Bone mass and microarchitecture in CKD patients with fracture. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(8):1371-1380. doi:10.1681/ASN.2009121208
35. Malluche HH, Porter DS, Pienkowski D. Evaluating bone quality in patients with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2013;9(11):671-680. doi:10.1038/nrneph.2013.198
36. Sharma AK, Toussaint ND, Elder GJ, et al. Magnetic resonance imaging based assessment of bone microstructure as a non-invasive alternative to histomorphometry in patients with chronic kidney disease. *Bone.* 2018;114:14-21. doi:10.1016/j.bone.2018.05.029

Recepționat – 15.05.2022, acceptat pentru publicare – 13.07.2022

Autor corespondent: Costina Groza, e-mail: groza.costina@mail.ru

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

Declarația de finanțare: Autorul declară lipsa de finanțare.

Citare: Groza C. Osteoporoza în boala cronică de rinichi [Osteoporosis in chronic kidney disease]. *Arta Medica.* 2022;83(2):58-62.

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** – trebui 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 оформarea 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