

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
INSTITUȚIA PUBLICĂ UNIVERSITATEA DE STAT
DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE „NICOLAE TESTEMIȚANU”**

Cu titlu de manuscris
CZU: 616.366-003.7-06-07-08

STRELȚOV LIUBA

**OPȚIUNI ÎN DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL COLEMIEI COLESTATICE ÎN
COMPLICAȚIILE LITIAZEI BILIARE**

321.13 – chirurgie

Autoreferatul tezei de doctor în științe medicale

CHIȘINĂU, 2023

Teza a fost elaborată în cadrul Catedrei Chirurgie nr.1 „Nicolae Anestiadi” a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova (baza clinică – IMSP Spitalul Clinic Municipal „Sf. Arhanghel Mihail”, Chișinău).

Conducător științific: Rojnoveanu Gheorghe, dr. hab. șt. med., profesor universitar

Referenți oficiali:

Ferdohleb Alexandru, dr. hab. șt. med., conferențiar universitar

Țurcanu Adela, dr. hab. șt. med., conferențiar universitar

Componența consiliului științific specializat:

Ungureanu Sergiu, președinte, dr. hab. șt. med., profesor universitar

Gurghiș Radu, secretar, dr. șt. med., conferențiar cercetător

Gudumac Valentin, membru, dr. hab. șt. med., profesor universitar

Pitel Eleferii, membru, dr. șt. med.

Raba Tatiana, membru, dr. hab. șt. med., conferențiar universitar

Susținerea va avea loc la 19 decembrie 2023, orele 14.00 (biroul 204) în ședința Consiliului științific specializat D 321.13-23-105 din cadrul Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” (Bd. Ștefan cel Mare și Sfânt 165, Chișinău, MD-2004, Republica Moldova).

Teza de doctor și rezumatul pot fi consultate la biblioteca Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, str. Testemițanu 29 și pe pagina web a ANACEC (www.cnaa.md).

Rezumatul a fost expedit la data de 17 noiembrie 2023.

Secretar științific al Consiliului științific specializat,

Dr. șt. med., conferențiar cercetător

Gurghiș Radu

Conducător științific,

Dr. hab. șt. med., profesor universitar

Rojnoveanu Gheorghe

Autor

Strelțov Liuba

© Strelțov Liuba, 2023

CUPRINS

Reperle conceptuale ale cercetării.	3
Conținutul tezei	8
1 Colemia colestatică – o complicație severă în litiaza biliară	8
2. Caracteristica materialului clinic și metode de cercetare	9
3. Opțiuni diagnostice în evaluarea colemiei colestatice litiazice.	14
3.1. Manifestări clinice în colemia colestatică produsă în complicațiile litiazei biliare	14
3.2. Diagnosticul instrumental al colemiei colestatice în complicațiile litiazei biliare	14
3.3. Diagnosticul de laborator al colemiei colestatice în complicațiile litiazei biliare asociate cu icter colestatic	17
4. Intoxicația endogenă hepatică și stresul oxidativ în complicațiile litiazei biliare asociate cu colemie colestatică	18
4.1. Stresul oxidativ și intoxicația endogenă hepatică în colemia colestatică litiazică	19
4.2. Influența decompresiei biliare asupra markerilor pro- și antioxidanți în colemia colestatică asociată complicațiilor litiazei biliare	21
5. Principii de tratament și tehnici operatorii în soluționarea litiazei biliare complicate asociate cu colemie colestatică	23
5.1. Opțiuni de tratament în colemia colestatică la pacienți cu litiază biliară cronică	24
5.2. Tratamentul secvențial la pacienți cu colecistită acută, colangită și colemie colestatică..	25
5.3. Tratament chirurgical secvențial în pancreatita acută biliară și colemie colestatică	26
Concluzii generale și recomandări practice.	28
Bibliografie	30
Lista lucrărilor științifice publicate la tema tezei.	32
Adnotare (română, engleză, rusă)	35

REPERE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

Actualitatea temei. Din gama patologiilor chirurgicale ale organelor planșeului hepato-bilio-pancreatic, cele mai dificile în abordare sunt considerate cele asociate cu prezența sindromului de icter mecanic. Litiaza biliară este una dintre maladiile localizate în această zonă, cu o incidență de 10-15% în populația adultă, care în faza de complicații poate asocia sindromul icteric. Conform diferitor studii gama de complicații în litiaza biliară variază cu prevalența colecistitei acute în 10-15% cazuri, litiazei căii biliare principale, pancreatitei, colangitei, hepatitei-satelit fiind atribuite o incidență mai redusă – de 2-10% [1, 2, 3]. Prezența sindromului de icter mecanic în diverse complicații ale litiazei biliare este raportată în 10-15% cazuri [4, 5, 6]. Conform literaturii icterul colestatic instalat este o complicație severă, ce generează în timp dereglări morfofuncționale, în unele cazuri ireversibile, cu un prognostic nefavorabil [2]. Un alt aspect important al problemei este că, sindromul icteric poate surveni atât la pacienți cu un teren biologic neagravată, cât și la cei cu tare severe concomitente, moment care cauzează manifestări diferite clinice și evolutive, cât și dificultăți în diagnostic și management [7]. Deși în ultimii ani s-au înregistrat progrese semnificative în diagnosticul și tratamentul sindromului de icter mecanic, există însă multe neclarități și provocări [1, 3, 8]. Statisticile relevă că prețul investigațiilor și tratamentului unui bolnav cu patologii asociate cu icter mecanic este destul de mare. Din aceste considerente problema unui pacient icteric este importantă atât social, cât și economic pentru Republica Moldova.

Descrierea situației în domeniul de cercetare și identificarea problemei de cercetare. Datele de literatură relevă, că colestaza asociată simultan complicațiilor litiazei biliare, provoacă dereglări profunde ale homeostazei cu un impact evolutiv imprezvizibil și dificultăți de management medico-chirurgical. În pofida numeroaselor studii la subiect, nu există o tactică acceptată, care ar clarifica termenii optimali ai intervenției chirurgicale și volumul operator în cazul coleemiei litiazice dependent de complicația prezentă. De asemenea, analiza literaturii relevă puține studii cu referință la rolul intoxicației endogene în apariția și menținerea stresului oxidativ sistemic și implicațiile fiziopatologice ale intoxicației endogene hepatice în devierile stresului oxidativ în diferite complicații ale litiazei biliare. Nu sunt studiate decalajele sistemelor pro- și antioxidant în diverse complicații asociate cu coleemie, nu este evidențiat impactul acestor devieri în aprecierea termenelor optimali de intervenție chirurgicală în caz de utilizare a tratamentului secvențial la acești pacienți. Aceste constatări argumentează necesitatea unei cercetări complexe ale aspectelor patofiziologice, clinice, diagnostice și de tactică medico-chirurgicală la pacienții cu litiază biliară în faza de complicații și coleemie colestatică asociată.

Gradul de studiere a problemei evidențiate. Încadrat în cele 5 sindroame întâlnite cel mai frecvent în practica chirurgului, sindromul de icter mecanic este elucidat în literatura de specialitate sub denumirea de icter chirurgical, fiind prezentat drept o urgență medico-chirurgicală, ce solicită o abordare cât mai precoce [6, 9]. Practica relevă, că obiectivele principale ale unei intervenții chirurgicale la un pacient cu litiază biliară complicată și icter colestatic asociat sunt: decompresia tractului biliar, obținută ideal prin suprimarea obstacolului cu reintroducerea bilei în tranzit și soluționarea definitive a litiazei biliare [10]. Dezvoltând subiectul, Taylor T. (2018) a menționat, că tactica ideală de rezolvare a litiazei biliare complicate la pacienți ce prezintă icter, ar trebui să fie minim invazivă, „ușoară” pentru specialist și pacient, cu un număr mic de complicații și tehnică accesibilă pentru toate

instituțiile medicale [11]. Opțiunile actuale de intervenție cunoscute sunt destul de diversificate: abordare clasică unimomentană, abord laparoscopic unimomentan, abord secvențial în ordinea endoscopie-laparoscopie, abord secvențial în ordinea laparoscopie-endoscopie, abord simultan laparo-endoscopic [12, 13, 14, 15]. Întrebarile ce solicită permanent un răspuns sunt: care dintre aceste tehnici chirurgicale sunt efective în diferite complicații ale litiazei biliare asociate cu icter mecanic și în ce termeni necesită a fi realizate?

Studiile prezintă informații, că intervențiile chirurgicale laborioase efectuate la apogeul perioadei „icterice” pentru restabilirea fluxului biliar, au demonstrat o evoluție cu un număr semnificativ de complicații postoperatorii și o mortalitate de 15-40% [16, 18], astfel deschizând un câmp larg pentru tratamentul chirurgical secvențial, care reprezintă un tratament etapizat, având drept scop principal decompresia biliară în prima etapă și rezolvarea definitivă a litiazei biliare în etapa a doua [19, 20]. Implementarea tehnicilor miniinvazive în rezolvarea problemei a facilitat micșorarea complicațiilor în patologie, contribuind la utilizarea pe scară largă a tratamentului secvențial etapizat. Desi, literatura prezintă informații, că în anumite condiții de perturbări severe existente homeostatice, decompresia biliară efectuată prin metode miniinvazive, induce o agravare a stării pacientului cu instalarea unor complicații evolutive grave [12, 13].

În literatură, icterul colestatic instalat în litiaza biliară este considerat drept un proces patogenetic multifactorial. Acest sindrom evaluat patofiziologic reprezintă o stare de *colemie colestatică*, ce semnifică creșterea cantității de bilirubină și a altor compuși biliari în sânge prin trecerea bilei în circuitul sangvin [21]. Colemia survenită crește riscul unei evoluții trenante, imprevizibile. Majoritatea autorilor, în studii ce vizează suprimarea activității metabolice a ficatului în icterul mecanic, asociază severitatea stării pacientului cu severitatea icterului, estimând această stare de colemie prin valori elevate ale bilirubinei sanguine, care desigur este un marker important [10, 22, 23, 24]. Cu toate acestea, luarea în calcul a unui singur indicator nu este suficientă pentru a evalua modificările complexe ce apar atunci când există o întrerupere a pasajului biliar. Tulburările funcționale grave induse de colestaza obstructivă provoacă inhibarea sistemului imunitar și a mecanismelor de hemostază, reduce în timp funcția de excreție a rinichilor și limitează funcția de barieră a tractului digestiv [25]. Aceste date servesc drept argument, că severitatea stării patologice este determinată de o verigă comună, formată din sindromul de intoxicație endogenă care este caracteristic tuturor grupelor de complicații ale litiazei biliare și apariția în aceste condiții a unui stres oxidativ sistemic [26, 27]. Există mai multe publicații în ultima perioadă, care asociază schimbările metabolice hepatice în icter cu mecanismul universal de leziune celulară – stresul oxidativ [28, 29, 30]. În opinia mai mulți cercetători, noțiunea de stres oxidativ cuprinde toate deteriorările oxidative produse de radicalii liberi ai oxigenului, fiind definit ca dezechilibrul dintre radicalii liberi – sistemele prooxidante și cele antioxidante, în condițiile în care oxidanții sunt mai mulți și prezintă un potențial distructiv asupra organismului uman [28]. Altfel spus, stresul oxidativ este declanșat de dezechilibrul dintre cantitatea de oxigen reactiv produs în organism și capacitatea acestuia de a-l elimina [31].

Intoxicația endogenă poate fi apreciată prin evaluarea a mai mulți parametri biochimici și corelațiilor acestora, utile în definirea unor perturbări homeostatice într-o stare specifică patologică. Însă, actualmente există un concept unanim, indiferent de starea patologică evaluată, drept biomarker universal al intoxicației endogene este considerat nivelul de

„molecule cu masă medie” [32]. Moleculele cu masă medie sunt componente cu o activitate biologică ridicată și un spectru polifuncțional de acțiune ce se formează la intensificarea proteolizei nonenzimatică, inclusiv a proteolizei proteice sangvine. O caracteristică esențială negativă a moleculelor cu masă medie este capacitatea crescută biologică a compușilor acestui grup, acțiunea cărora agravează și mai mult tulburările existente, inducând formarea continuă a acestora cu apariția unui „cerc vicios”. Severitatea intoxicației endogene reflectă dezechilibrul dintre formarea de endotoxine și capacitățile organismului de transformare și eliminarea biologică a acestora [32, 33].

Ipoteza cercetării: Pacienții cu suferință biliară și sindrom icteric constituie un contingent permanent ce se spitalizează în toate instituțiile medicale, frecvent prezentând dificultăți în diagnostic și tratament. În inițierea cercetării s-a presupus existența unor diferențe în evoluția clinică și atitudinea terapeutică la bolnavii cu complicații benigne ale litiazei biliare și colemie colestatică asociată. De asemenea, s-a presupus existența unei corelații între intoxicația endogenă, caracteristică diferitor complicații ale litiazei biliare și activitatea sistemelor pro- și antioxidant, cu evaluarea impactului acestora în selectarea tratamentului și momentul intervențiilor chirurgicale de etapă la acești pacienți.

Scopul cercetării: Ameliorarea rezultatelor tratamentului chirurgical secvențial la pacienții cu litiază biliară complicată și colemie colestatică asociată, prin evaluarea eficacității metodelor de investigație și estimare a modalităților optime tehnico-tactice.

Obiectivele cercetării:

1. Studiarea premiselor de apariție, particularităților fiziopatologice, metodelor de diagnosticare a colemiei colestatice și managementul pacienților cu litiază biliară în fază de complicații și colemie asociată.
2. Aprecierea particularităților clinice, dereglărilor homeostatice și eficacității diferitor metode de investigație instrumentală în colemia colestatică la pacienții cu litiază biliară, în funcție de complicația existentă.
3. Studiarea comparativă a corelației intoxicației endogene și nivelului stresului oxidativ în diferite complicații ale litiazei biliare, cu aprecierea impactului acestora în selectarea termenilor și succesivității intervențiilor chirurgicale secvențiale.
4. Analiza randamentului diferitor tehnici de abordare și argumentarea eficacității tratamentului secvențial aplicat, în funcție de complicația existentă.
5. Elaborarea protocolului diagnostic-curativ specific diferitor complicații ale litiazei biliare asociate cu colemie colestatică.

Noutatea științifică a cercetării:

- A fost realizat un studiu clinic multilateral la pacienții cu litiază biliară în faza de complicații și colemie colestatică asociată, prin estimarea particularităților aspectelor clinice, imagistice, biochimice și metodelor de tratament;
- A fost efectuată o evaluare complexă sindromală a activității ficatului în complicațiile litiazei biliare asociate cu colemie colestatică cu demonstrarea impactului valorilor elevate ale parametrilor caracteristici sindroamelor de coleastă și de inflamație mezenchimală în evoluția dereglărilor hepatoprive și hepatocitolitice;

- A fost demonstrată o activitate marcată de lipoperoxidare și suprimare precoce a activității antioxidante în toate complicațiile litiazei biliare asociate cu icter colestatic;
- A fost evidențiată legătura liniară directă în corelația nivelului de intoxicație endogenă și activității prooxidante în toate complicațiile studiate, care s-a dovedit a fi mai accentuată în complicațiile infecțioase, servind drept un indiciu pentru o soluționare cât mai precoce;
- A fost demonstrată posibilitatea utilizării discordanțelor valorice ale sistemelor pro- și antioxidant în argumentarea patogenetică a amplorii intervenției chirurgicale și timpilor operatori;
- A fost elaborat și implementat în practică protocolul diagnostic-curativ specific diferitor complicații ale litiazei biliare asociate cu colemie.

Problema științifică soluționată în teză consistă în fundamentarea științifică a individualizării atitudinii terapeutice și tehnicilor chirurgicale în cazul abordării pacienților cu diferite complicații ale litiazei biliare asociate cu colemie colestatică și demonstrarea eficacității tratamentului secvențial în optimizarea managementului acestor pacienți, cu argumentarea etapelor și termenilor de intervenție.

Importanța teoretică și valoarea aplicativă a lucrării. Rezultatele cercetării completează studiile anterioare privind tratamentul sindromului de icter mecanic în litiaza biliară. Cercetarea prezintă a analizat detaliat manifestările clinice, biochimice și rezultatele investigațiilor instrumentale, cu evidențierea caracteristicilor particulare prezente în diferite complicații ale litiazei biliare asociate cu colemie colestatică. Analiza rezultatelor examenelor imagistice și endoscopice (USG, colangiografia IRM, TC, duodenoscopia și CPGRE) în diferite complicații a evidențiat semne specifice diagnostice pozitive, proprii fiecărei complicații, cu o importanță practică semnificativă. S-a demonstrat, că începând cu anamnezicul de debut și examenul clinic obiectiv, pacienții din diferite loturi prezintă particularități, care solicită modificări în tactica diagnostic-curativă cu aplicarea unor protocoale specifice complicației prezente. A fost studiată și stabilită corelația liniară dintre intoxicația endogenă, activitatea prooxidantă și suprimarea precoce a activității antioxidante în toate complicațiile litiazei biliare, cu dezvoltarea stresului oxidativ sistemic. A fost evidențiată și argumentată importanța decalajelor valorilor acestor parametri în selectarea timpilor operatori în tratamentul secvențial. Rezultatele cercetării permit optimizarea managementului pacienților cu litiază biliară complicată și colemie colestatică asociată.

Valoarea aplicativă a tezei de cercetare:

- Propunerea spre implementare a tacticii diferențiate de abordare a pacienților cu litiază biliară în fază de complicații și colemie colestatică asociată, prin elaborarea protocoalelor diagnostic-curative specifice, ajustate diferitor complicații;
- Propunerea spre implementare a utilizării variației parametrilor sistemelor pro- și antioxidant în corelație cu intoxicația endogenă pentru aprecierea timpilor intervențiilor etapizate în diferite complicații ale litiazei biliare asociate cu colemie colestatică;
- Elaborarea și implementarea protocolului de strategie diagnostic-curativă specifică pacientului cu pancreatită acută biliară și colemie colestatică;
- Elaborarea și implementarea criteriilor de utilizare a PST „oarbe” în restabilirea fluxului biliar la pacienții cu pancreatită acută biliară, pentru evitarea puseelor de pancreatită recurentă.

Implementarea rezultatelor obținute. Este certificat prin actele de implementare a rezultatelor obținute la nivelul IMSP Spitalul Clinic Municipal „Sf. Arhanghel Mihail”

(Chișinău) și USMF „Nicolae Testemițanu” protocolul de strategie diagnostică-curativă specifică pacientului cu pancreatită acută biliară și coleemie colestatică și papilosfincrerotomia „oarbă” ca metodă de restabilire a fluxului biliar la pacienții cu pancreatită acută biliară și coleemie colestatică. Sunt implementate tacticile strategice de tratament în activitatea secției chirurgie aseptice IMSP SCM „Sf.Arhanghel Mihail” și sunt expuse în curricula universitară a studenților și rezidenților Facultății de Medicină a USMF „Nicolae Testemițanu”, inclusiv în cadrul Educației Medicale Continuă.

Aprobarea rezultatelor obținute. Rezultatele obținute în cercetare au fost prezentate și discutate la foruri științifice naționale și internaționale de specialitate:

- Congresele Asociației Europene de Traumă și Chirurgie de Urgență (Lyon, 2010; Valencia, 2018);
- Edițiile 35-37 a Reuniunii chirurgilor din Moldova „Iacomi-Răzeșu” și Conferințele VI-VII Internaționale de chirurgie (Piatra-Neamț, România, 2013-2015);
- Al XXV Congres Internațional de Chirurgie (Cluj-Napoca, România, 2010);
- Congresul Național de chirurgie (Timișoara, România, 2012);
- Conferința Științifică Anuală a colaboratorilor și studenților USMF „Nicolae Testemițanu” (Chișinău, 2011-2022);
- Al XII-lea Congres al Asociației Chirurgilor „Nicolae Anestiadi” din Republica Moldova (Chișinău, 2015);
- Reuniunea Internațională de Chirurgie (Iași, România, 2016);
- Conferința Națională de Chirurgie (Iași, România, 2017);
- Conferința Științifică „Nicolae Anestiadi” – nume etern al chirurgiei basarabene” (Chișinău, 2016);
- Congresul VII Internațional al studenților și a tinerilor medici *MedEspera* (Chișinău, 2018);
- Al XIII-lea Congres al Asociației Chirurgilor „Nicolae Anestiadi” și al III-lea Congres al Societății de Endoscopie, Chirurgie miniminvasivă și ultrasonografie „V.M.Guțu” din Republica Moldova (Chișinău, 2019);
- Congresul Național al Societății Române de coloproctologie (Iași, România, 2019);
- Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea USMF „Nicolae Testemițanu” (Chișinău, 2020);
- Congresul Național de Chirurgie (Sinaia, România, 2022);
- A XIX-ea sesiune a Zilelor Medicale Balcanice și al II-ea Congres de Medicină de Urgență din Republica Moldova (Chișinău, 2023).

Rezultatele studiului au fost discutate și aprobate la ședința Catedrei de Chirurgie nr.1 „Nicolae Anestiadi”, USMF „Nicolae Testemițanu” (proces verbal nr.13 din 07.07.2023); ședința Seminarului Științific de Profil – 321.13. Chirurgie; 321.14. Chirurgie pediatrică; 321.22. Urologie și andrologie, USMF „Nicolae Testemițanu” (proces verbal nr. 6.1 din 28 august 2023).

Publicații la tema tezei. La tema tezei au fost publicate 31 lucrări, dintre care articole în reviste internaționale din bazele de date Web of Science și SCOPUS – 1, în reviste naționale recenzate – 5, rezumate la congrese naționale și internaționale – 23, publicații fără coautori – 6, publicații metodice – 2, adeverință privind înscrierea obiectelor dreptului de autor și ale drepturilor conexe – 1, certificate de inovator – 3, acte de implementare – 2.

Volumul și structura tezei. Manuscrisul tezei este expus în limba română, tehnoredactat la calculator. Teza cuprinde 5 capitole expuse pe 158 pagini text de bază și include introducere, reviu literaturii, 4 capitole ale cercetărilor proprii, concluzii generale și recomandări. Bibliografia conține 204 referințe. Lucrarea este ilustrată cu 35 figuri, 20 tabele, 10 anexe, declarația privind asumarea răspunderii și CV-ul autorului.

Cuvinte cheie: litiază biliară, icter colestatic, complicațiile litiazei biliare, colemie colestatică, diagnostic, tratament.

CONȚINUTUL TEZEI

În **Introducere** se aduc date și argumente științifice elocvente, ce evidențiază actualitatea și argumentul inițierii studiului efectuat. Este formulat explicit scopul și obiectivele cercetării științifice. Se descrie aspectul inovator al studiului, semnificația teoretică, valoarea aplicativă, problema științifică soluționată, aprobarea și implementarea și aprobarea rezultatelor științifice obținute.

1. COLEMIA COLESTATICĂ – O COMPLICAȚIE SEVERĂ ÎN LITIAZA BILIARĂ

Capitolul 1 constituie o sinteză a celor mai relevante publicații, care reflectă analiza detaliată a datelor de literatură cu referire la noțiunea de colemie colestatică, aspecte anatomo-funcționale importante în apariția și menținerea colemiei în litiaza biliară, colereza și dereglările secreției biliare în colemie, aspecte clinice, diagnostice și opțiuni de management al pacienților cu sindrom de icter mecanic în litiaza biliară. Capitolul este structurat în 5 subcapitole, care conțin informații de studiere a materialului la subiect atât la nivel național, cât și la nivel internațional.

1.1. Colemia colestatică în litiaza biliară, generalități – subcapitolul evidențiază noțiunea de icter colestatic și aspectul patofiziologic al sindromul reprezentat de dereglări metabolice caracterizate drept stare de *colemie colestatică*. Sunt expuse particularitățile colemiei în diferite complicații ale litiazei biliare.

1.2. Aspecte anatomofuncționale ale zonei hepatobiliopancreatice importante în apariția și menținerea colemiei colestatice – au fost relatate particularitățile anatomo-funcționale ale zonei, care prezintă o importanță clinică în constituirea unei colestaze, vizând variații ale structurilor anatomice ale confluenței bilio-pancreatice cu impact în dereglarea pasajului biliar.

1.3. Istoria naturală a colerezei, dereglările secreției biliare în colemie – sunt evidențiate informația cunoscută despre activitatea normală a hepatocitelor în procesul de secreție și formare a bilei, factorii ce influențează aceste mecanisme, cât și particularitățile colerezei în colemia colestatică.

1.4. Diagnosticul colemiei colestatice, prezentă în complicațiile litiazei biliare – sunt trecute în revistă aspectele clinice caracteristice pacienților cu litiază biliară și sindrom de icter mecanic, metodele actuale de diagnostic de laborator și instrumental, utilizate în aprecierea factorului cauzal al colemiei colestatice.

1.5. Managementul colemiei colestatice litiazice, evaluarea eficacității diferitor metode de abordare – în subcapitol au fost analizate și expuse metodele de tratament existente cu evidențierea opiniilor contradictorii de utilizare în rezolvarea sindromului de icter mecanic în complicațiile litiazei biliare. Analiza detaliată a datelor de literatură a permis selectarea și

evidențierea problemelor existente în domeniu, care au servit drept argumente pentru inițierea cercetării ulterioare.

2. CARACTERISTICA MATERIALULUI CLINIC ȘI METODE DE CERCETARE

Capitolul redă baza metodologică a cercetării, metodele și tehnicile utilizate sunt prezentate în 3 subcapitole.

2.1. Ipoteza de studiu, obiectul de studiu și direcțiile principale de cercetare. A fost efectuat un studiu prospectiv, analitic, clinic controlat în cadrul Catedrei Chirurgie nr.1 „Nicolae Anestiadi” a USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova (baza clinică – IMSP Spitalul Clinic Municipal „Sf. Arhanghel Mihail”, Chișinău), în perioada anilor 2006-2017.

Obiectul de studiu: bolnavi cu litiază biliară complicată și coleemie colestatică asociată, investigați și tratați în clinică. A fost analizată eficacitatea diagnostică a diferitor metode instrumentale și evaluate diferite tactici și tehnici de abordare în cazuri de asociere a coleemiei colestatice în diferite complicații ale litiazei biliare. Design-ul studiului prezentat în Figura 2.1

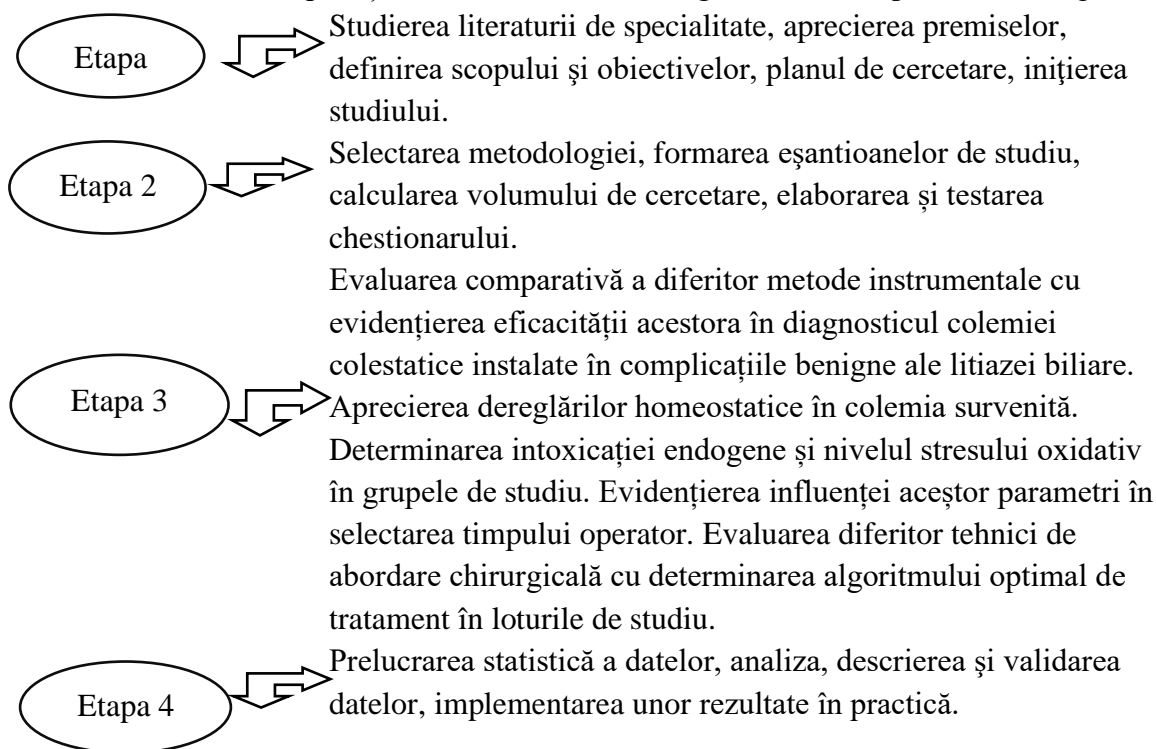


Figura 2.1. Design-ul studiului

Criteriile de includere în studiu: 1) pacienți cu vârsta > 18 ani; 2) pacienți cu litiază biliară cronică și icter colestatic; 3) pacienți cu colecistită litiazică acută, colangită și icter colestatic; 4) pacienți cu litiază biliară, pancreatită acută și icter colestatic; 5) acordul pozitiv al pacientului.

Pentru asigurarea reprezentativității eșantionului de cercetare, volumul acestuia a fost calculat cu utilizarea formulei Cochran, folosită pentru eșantionarea în studiile descriptive [34].

$$n = \frac{Za^2 * p(1-p)}{\Delta^2}, \quad n = \frac{1,96^2 * 0,1(1-0,1)}{0,05^2} = 138$$

Pentru a fi reprezentativ, a fost necesar ca eșantionul cercetării preconizate să includă cel puțin 138 de subiecți. De facto, luând în considerație rata de 10.0% de non-răspuns, în

studiu au fost incluși 191 pacienți conform criteriilor definitive de includere, ceea ce asigură pe deplin credibilitatea rezultatelor obținute.

În studiu analitic, clinic controlat loturile de cercetare reprezentative au fost calculate în Programul ANOVA: *Fixed effects, omnibus, one-way Analysis: Apriori: Computer required sample size*, în baza următoarelor parametri: (intervalul de încredere pentru 95,0% de semnificație a rezultatelor; puterea statistică – de 80,0%, diferența dintre rezultatele până la 25,0% ($f=0,25$); numărul de loturi – 4, cu raport între loturi – 1:1; rata de 10,0% de non-răspuns. Rezultat: total pentru cercetare = 240 bolnavi cu valoare reprezentativă pentru fiecare lot a câte 60 de pacienți (Lotul 0; Lotul 1; Lotul 2; Lotul 3).

2.2. Caracteristica generală a materialului clinic de studiu

Pentru cercetare au fost create patru loturi: lotul L_1 – 61 pacienți cu litiază biliară cronică și coleemie colestatică; lotul L_2 – 67 bolnavi cu colecistită litiazică acută, colangită și coleemie colestatică; lotul L_3 – 63 pacienți cu pancreatită acută biliară și coleemie colestatică; și lotul martor - L_0 – 60 bolnavi cu colecistită litiazică cronică necomplicată. În lotul 1 ($n=61$) au fost clasati: 42(68,8%) bolnavi cu colecistită litiazică cronică, coledocolitiază și coleemie colestatică, 12(19,6%) – cu coledocolitiază și coleemie colestatică și 7(11,6%) pacienți cu colecistită cronică litiazică, stenoză a sfincterului Oddi și coleemie colestatică. Lotul 2 ($n=67$) a întrunit 16(23,9%) cazuri de colecistită acută litiazică asociată cu coledocolitiază și coleemie colestatică: 13(81,25%) – cu formă distructivă și 3(18,75%) – cu formă simplă, 19(28,4%) cazuri cu colecistită litiazică acută asociate cu stenoză a sfincterului Oddi și icter colestatic ($n=6(31,58\%)$ – cu formă distructivă și 13(68,42%) – cu formă simplă), 12(17,8%) cazuri cu colecistită litiazică acută distructivă, colangită și coleemie colestatică, 7(10,5%) cazuri cu coledocolitiază, colangită și coleemie colestatică, 13(19,4%) cazuri cu sindrom Mirizzi, colangită și coleemie colestatică. În lotul 3 ($n=63$) au fost clasati 34(53,9%) pacienți cu pancreatită acută biliară, colecistită litiazică cronică, coledocolitiază și coleemie colestatică, care în 7(20,6%) cazuri au prezentat și stenoză a sfincterului Oddi. De asemenea, 23(36,5%) cazuri de pancreatită acută biliară și coleemie colestatică, diagnosticate la pacienți cu colecistită litiazică cronică și papilooddită stenozantă – 8(34,8%) și papilită – 15(65,2%). În 4(6,4%) cazuri s-a constatat pancreatită acută biliară și coleemie colestatică pe fundal de coledocolitiază reziduală și 2(3,2%) cazuri de pancreatită acută biliară și coleemie colestatică la bolnavi cu colecistită litiazică cronică și diverticul parapapilar. Analiza comparativă dependent de vârstă și gen în loturi este prezentată în Tabelul 2.1

Tabelul 2.1. Evaluare statistică a loturilor de studiu

Scor sumar pe compartimente		Vârsta		Total ($n=251$)
		23 - 82 ani		
		Femei ($n=179$)	Bărbați ($n=72$)	
Lotul 0 ($n=60$)	Media	61,46	59,47	59,5
	DS	14,22	12,65	13,35
	Mediana	64	60	59
	IIQ	58-66	56- 62	54-66
Lotul 1 ($n=61$)	Media	63,76	65,12	64,21
	DS	11,4	12,8	12,9

	Mediana	66	67	67
	IIQ	56-70	56-70	58-70
Lotul 2 (n=67)	Media	60,2	65,46	63,46
	DS	14,13	13,36	14,22
	Mediana	64	71	64
	IIQ	56-67	68-74	60-74
Lotul 3 (n=63)	Media	55,46	53,95	53,19
	DS	13,9	14,4	14,15
	Mediana	53	55	54
	IIQ	42-58	48-58	48-58

Din numărul total de bolnavi din lotul de studiu, 136(71,2%) pacienți au fost femei și 55(28,8%) – bărbați. Raportul femei/bărbați s-a estimat de 3:1

În toate loturile de studiu raportul femei/ bărbați a fost cu prevalența sexului feminin (Figura 2.2.).

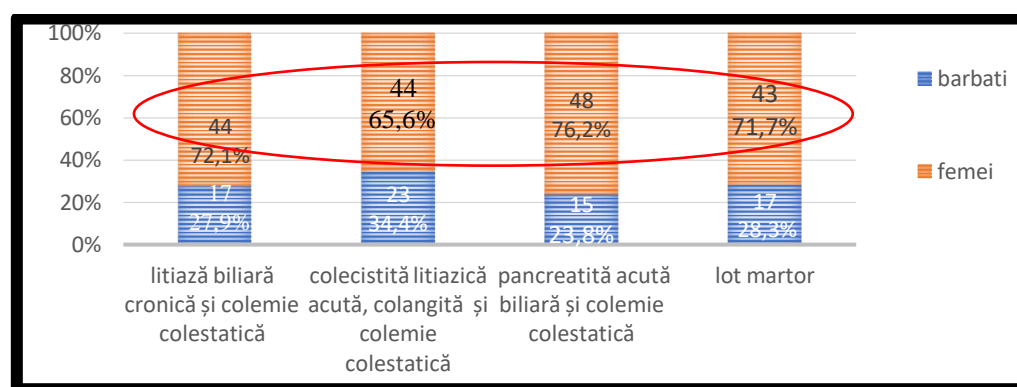


Figura 2.2. Repartizarea pacienților după gen în loturile de studiu

Vârsta pacienților a variat de la 23 la 82 ani. Analiza comparativă în diferite grupe de vârstă a incidenței complicațiilor asociate cu colelomie a relatat că, PAB cu colelomie este mai frecventă în grupa 51-60 ani, iar litiaza biliară cronică asociată cu colelomie și colecistita acută litiatică, colangita asociate cu colelomie sunt mai răspândite în grupele de vârstă 61-70 ani și 71-80 ani (Tabelul 2.2.).

Tabelul 2.2. Repartizarea pacienților conform criteriilor de vârstă

Loturile de studiu	20-30 ani		31-40 ani		41-50 ani		51-60 ani		61-70 ani		71-80 ani		Peste 80 ani	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Lotul 1 (n=61)	-		3	4,9	10	16,4	7	11,5	20	32,7	17	27,9	4	6,6
Lotul 2 (n=67)	3	4,5	4	6,3	8	11,9	9	13,4	22	32,8	17	25,2	4	5,9
Lotul 3 (n=63)	3	4,8	11	17,5	11	17,5	19	30,2	9	14,2	10	15,8	-	
Total	6		18		29		35		51		44		8	

Pentru evaluarea corelației prezenței complicațiilor litiazei biliare cu durata suferinței biliare, pacienții au fost divizați după cum urmează (Tabelul 2.3.).

Tabelul 2.3. Anamnestical de litiază biliară cunoscut în loturile de studiu

Loturile de studiu	1-5 ani		6-10 ani		11-15 ani		16-20 ani		Total	
	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)
Lotul 1	18	29,5	36	59	6	9,8	1	1,7	61	100
Lotul 2	22 + 3*	37,3	34	50,7	8	12	-	-	67	100
Lotul 3	37 + 4*	65	20	31,7	2	3,3	-	-	63	100
Total	(n) 84	-	90	-	16	-	1	-	191	-

Notă: * – cazurile de boală au fost primar depistate

Patologiile asociate în loturile de studiu au fost prevalente în sistemele cardio-vascular și digestiv: Hipertensiune arterială – 47(71,2%); Insuficiență cardiacă – 41(62,1%); Cardiopatie ischemică cu angor pectoral – 38(57,6%); Fibrilație atrială – 12(18,2%); Pancreatită cronică recurentă – 40(60,6%); Obezitate – 11(16,7%); Diabet zaharat tip II – 17(25,8%); Anemie cronică – 11(16,7%); Pielonefrită cronică – 22(33,3%); Boala cerebro-vasculară cu encefalopatie – 19(28,8%).

Frecvența solicitării asistenței medicale a variat în loturile de studiu, fiind în corelație cu manifestările clinice. În funcție de timpul de adresare pacienții au fost clasați după cum urmează: în primele 24 ore – 43(22,51%), în 2-5 zile – 118(61,78%), 6-10 zile – 27(14,14%), peste 10 zile – 3(1,57% pacienți (Tabelul 2.4).

Tabelul 2.4. Solicitarea asistenței medicale la pacienții incluși în studiu

Loturile de studiu		< 24 ore	2-5 zile	6-10 zile	Peste 10 zile	Total	
		(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)
Lotul 1		8	34	16	3	61	31,93
Lotul 2		7	52	8	-	67	35,09
Lotul 3		27	33	3	-	63	32,98
Total	(n)	43	118	27	3	191	-
	(%)	22,51	61,78	14,14	1,57	-	100

Tabelul 2.5. Divizarea pacienților în funcție de severitatea icterului [35]

Loturile de studiu		Grad ușor (bilirubina <100μcmo l/l)	Grad mediu (bilirubina 101-200μcmol/l)	Grad sever (bilirubina >200μcmol /l)	Total	
		(n)	(%)	(n)	(%)	(n)
Lotul 1		30	26	5	61	31,9
Lotul 2		50	15	2	67	35,2
Lotul 3		46	16	1	63	32,9
Total	(n)	126	57	8	191	-
	(%)	65,96	29,86	4,18	-	100

Pentru evaluarea comparativă a perturbărilor dismetabolice survenite, conform gradului severitate a icterului propus de Fiodorov (2000) și modificat de Galperin (2014) pacienții din

toate loturile examinate au fost divizați în trei categorii consecutive: grad ușor (bilirubină totală până la 100 μ mol/l), grad mediu (bilirubină totală 101-200 μ mol/l) și grad sever (bilirubina totală mai mare de 200 μ mol/l) (Tabelul 2.5.) [35].

2.3. Metode de cercetare și managementul diagnostic în studiu

Pentru realizarea scopului și obiectivelor stabilite au fost utilizate următoarele metodologii și metode de cercetare, metodele de prelucrare statistică a datelor obținute, elucidate în tabelul 2.6.

Tabelul 2.6. Metode de cercetare utilizate în studiu

Metoda	Materialul examinat	Cercetările
Descriptiv-analitică	Surse bibliografice și metodologii de diagnosticare și tratament	Studierea surselor bibliografice, abordărilor teoretice a problemei, conceptelor, sinteza teoretică. Studierea algoritmului de diagnostic și tratament existent. Studierea metodelor de apreciere a parametrilor stresului oxidativ și masei moleculelor medii (PMM)
Sociologică	Anchetarea programul Excel 2003	Evaluarea datelor demografice despre pacient (sex, vârstă), anamneștic, date clinice, evaluarea datelor investigațiilor de laborator (termenele colectării și examinării), evaluarea termenelor și datelor investigațiilor paraclinice, evaluarea termenelor și rezultatelor tratamentului chirurgical)
Biochimică	Serul sangvin al pacientului	Aprecierea parametrilor: proteina serică, ureea serică, creatinina serică; bilirubina serică și fracțiile ei; fermenții de citoliză ALAT; ASAT; FA-fosfataza alcalină, G-glutamil transpeptidaza, coagulograma, amilaza serică și urinară, glucoza, lipaza serică, etc., cu evaluare comparativă la spitalizare și postdecompresie biliară, în diferite termene și diferite tehnici de decompresie. Determinarea gradului de endotoxemie prin aprecierea prezenței sindromului inflamator (hemoleucograma, formula leucocitară, VSH și masei moleculelor medii (PMM) cu evaluarea comparativă la spitalizare și postdecompresie biliară, în diferite termene și diferite tehnici de decompresie. Determinarea parametrilor stresului oxidativ: DAM, Catalaza, SOD cu evaluarea comparativă la spitalizare și

		postdecompresie biliară în diferite termene și diferite tehnici.
Instrumentală	Pacienți din lotul de studiu supuși investigațiilor instrumentale.	Evaluarea comparativă a diferitor metode instrumentale cu evidențierea eficacității acestora în diagnosticul icterului colestatic în diferite complicații ale litiazei biliare: <ul style="list-style-type: none"> ➤ USG abdominală ➤ Duodenoscopie ➤ CPGR endoscopică ➤ Colangiografie IRM ➤ TC ➤ Laparoscopie
Chirurgicală	Pacienți din lotul de studiu supuși tratamentului chirurgical	Determinarea algoritmului optimal de tratament în loturile de studiu
Statistică	Rezultatele investigațiilor program Excel (Microsoft®, SUA) 2010 Statistica Windows 2010 (GraphPad Software, Inc.), testul de comparație ANOVA și Testul Tukey HSD.	Analiza cantitativă și calitativă a datelor colectate în studiu. Prelucrarea variațională statistică a rezultatelor. Aprecierea veridicității datelor. Criteriul Student. Coeficientul de corelare (r) și al.

Datele expuse și concluziile capitolului au confirmat, că studiul dat a reprezentat o cercetare clinică complexă, pe un eșantion reprezentativ de pacienți în loturi omogene, ce au corespuns criteriilor de includere. Bolnavii au fost tratați secvențial, cu individualizare și diferențiere prin protocoale de strategie diagnostic-curativă specifice, ajustate la loturile de studiu.

3. OPȚIUNI DIAGNOSTICE ÎN EVALUAREA COLEMIEI COLESTATICE LITIAZICE

În capitol sunt reprezentate rezultatele metodelor de diagnostic selectate și utilizate în studiul clinic la pacienții cu litiază biliară complicată și coleemie colestatică asociată.

3.1 Manifestări clinice în coleemia colestatică produsă în complicațiile litiazei biliare – au fost evaluate particularitățile aspectelor clinice, care au prezentat unele variații statistic semnificative în loturile de studiu.

3.2. Diagnosticul instrumental al colemiei colestatice instalată în complicațiile litiazei biliare a inclus expunerea detaliată a rezultatelor investigațiilor metodelor de diagnostic instrumental cu analiza eficacității acestora în evaluarea colemiei colestatice în diferite complicații ale litiazei biliare.

Rezultatele obținute au relevat, că în evidențierea factorului declanșator de colestază în toate loturile de studiu USG prezintă valoare infimă de diagnostic și este binevenită ca examen

de primă intenție numai pentru aprecierea etiologiei litiazice și a componentei obstructive a coleemiei colestatice prezente prin dilatarea căii biliare > 7mm. Conform studiului, USG a evidențiat un diametru mărit al coledocului, care în diverse complicații prezintă diferențe, statistic semnificative comparativ cu lotul martor și loturile de studiu în studii perechi (Tabelul 3.1.), datele obținute în studiu fiind în concordanță cu datele de literatură.

Tabelul 3.1. Variațiile diametrului coledocului în complicațiile litiazei biliare

Markerii	Lotul 0 (n=60)	Lotul 1 (n=61)	Lotul 2 (n=67)	Lotul 3 (n=63)	p1/2	p1/3	p2/3
Diametrul coledocului	0,42±0,09	1,81±0,04 *** p=0.0032	1,36±0,09 *** p=0.0034	0,97±0,07 *** p=0.0045	*** p=0.0039	*** .p=0.002	*** p=0.0005

Legendă *: p<0,05*; p<0,01**; p<0,001***; p>0,05****- comparativ cu valorile lotului martor

Duodenoscopia practică a avut ca scop aprecierea particularităților structurii anatomice a papilei Vater și fluxului biliar (Figura 3.1.).

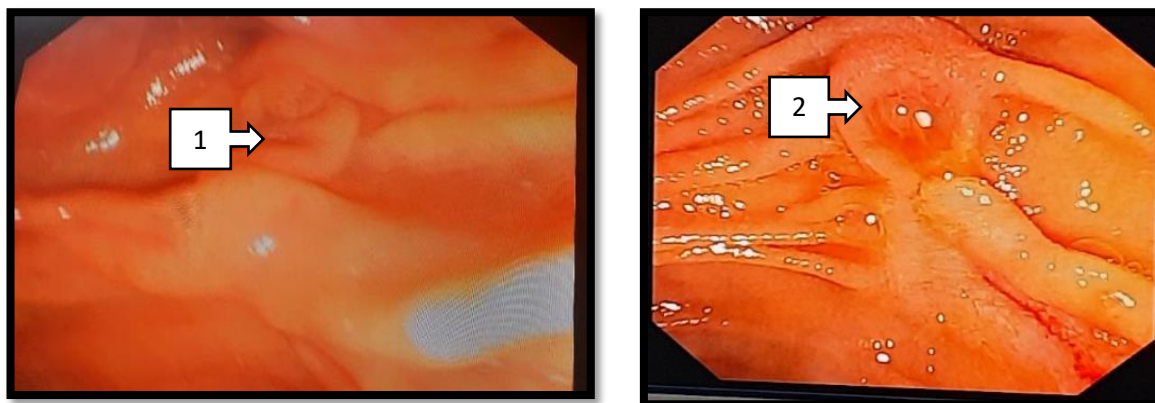


Figura 3.1. Duodenoscopia în diagnosticul coleemiei colestatice litiazice (1 – papilă stenozată, flux biliar absent; 2 – papila Vater cu flux biliar prezent)

Valoarea diagnostică a procedurii în evaluarea pasajului biliar este expusă în tabelul 3.2.

Tabelul 3.2. Evaluarea endoscopică a fluxului biliar la spitalizare în loturile de studiu

Markerii	Lotul 1 (n=61)				Lotul 2 (n=67)				Lotul 3 (n=63)			
	<i>Flux biliar absent</i> (n=49)		<i>Flux biliar prezent</i> (n=12)		<i>Flux biliar absent</i> (n=9)		<i>Flux biliar prezent</i> (n=20)		<i>Flux biliar absent</i> (n=4)		<i>Flux biliar prezent</i> (n=59)	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Papila Vater obișnuită	36	59,0	11	18,0	-	-	17	58,7	-	-	47	73,9

Papila stenozată fără semne de inflamație	8	13,1	1	1,6	3	10,4	3	10,4	2	3,2	-	-
Papilooodită stenozată	4	6,7	-	-	4	13,	-	-	-	-	-2	19,7
Papila nevizualizată	1	1,6	-	-	2	6,8	-	-	-	-	-	-
Diverticol parapapilar	-	-	-	-	-	-	-	-	2	3,2	-	-

Colangiopancreatografia retrogradă endoscopică (CPGRE) a prezentat valoare diagnostică în elucidarea cauzei și localizării obstrucției cu prevalență în lotul 1, fiind efectuată în 44(72,2%) cazuri în termeni de 24-96 ore. Contrastarea căilor biliare a relatat prezența unui calcul unic cu $d=0,9 - 2,4$ cm în 34(80,9%) cazuri, prezența litiazei multiple în 5(11,9%) cazuri, coledoc ușor dilatat fără semne de litiază în 3(7,2%) cazuri. În lotul 2(n=67) procedura s-a efectuat în 16(23,8%) cazuri în colecistita acută simplă și sindromul Mirizzi – 13(19,4%) cazuri, fiind practică atât cu scop diagnostic, cât și drept procedeu de drenare biliară internă. În formele distructive de preferință au fost drenările externe practicate laparoscopic sau laparotomic. În lotul 3 – pancreatită acută biliară și coleemie colestatică (n=63) manipulația, de asemenea, a fost realizată selectiv. Considerată drept procedură de elecție în prima etapă de studiu, a fost efectuată în 28(44,4%) cazuri cu scop diagnostic și curativ, în termeni de 24-96 ore. Însă, procedura a relatat prezența de litiază coledociană numai în 15(53,57%) cazuri, în alte 13(46,43%) cazuri – cale biliară ușor dilatăată, fără semne de coledocolitiază, demonstrând indicații limitate în etapa diagnostică a pacienților cu PAB, însă cu un potențial risc de menținere a procesului inflamator pancreatic, care în studiu a fost prezent în 3(4,76%) cazuri, fiind soluționate prin tratament medicamentos. Conform rezultatelor studiului în acest lot CPGR endoscopică a fost de mare utilitate în etapa curativ-intervențională, în cazul litiazei coledociene cu $d>7$ mm confirmată la colangiografie IRM și în cazuri de asociere a colangitei. În etapa a 2-a de studiu procedura a fost aplicată în doar 8(22,85%) cazuri din 35 investigate, fiind utilizată numai cu scop curativ, pentru PST cu sau fără litextractie (Figura 3.2.).

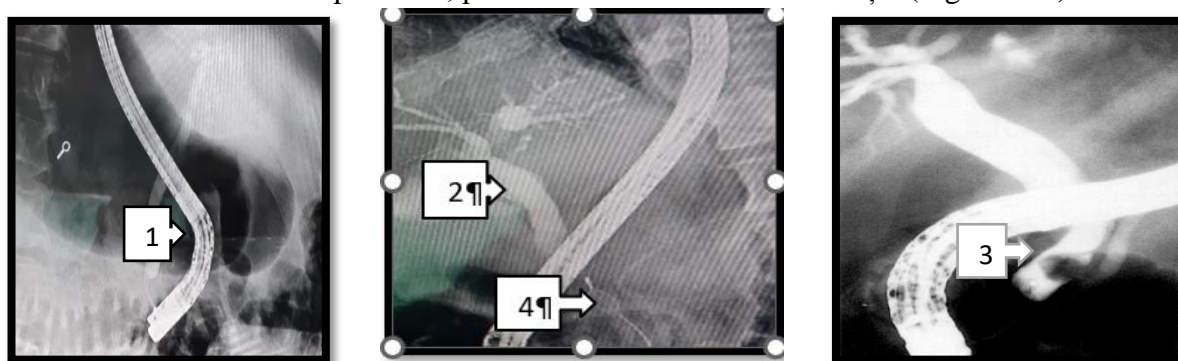


Figura 3.2. CPGR endoscopică în diagnosticul coleemiei colestatice litiazice (1-3 – litiază coledociană, 2 – cale biliară dilatăată, 4 – coșul Dormia)

Considerată actualmente drept „standard de aur” în aprecierea permeabilității căii biliare principale, colangiografia IRM, asociată în unele cazuri cu examen MRSP a fost

practicată în 47(24,8%) cazuri (Figura 3.3.). Procedura a expus informații ample despre fluxul biliar și coafectarea organelor componente ale planșeului hepato-bilio-pancreatic, elucidând dimensiuni certe ale căilor biliare, ale litiazei coledociene, dimensiunile și structura ficatului și pancreasului cu sugestii de tactici de tratament: indicații pentru decompresia biliară în urgență imediată sau în urgență amânată.

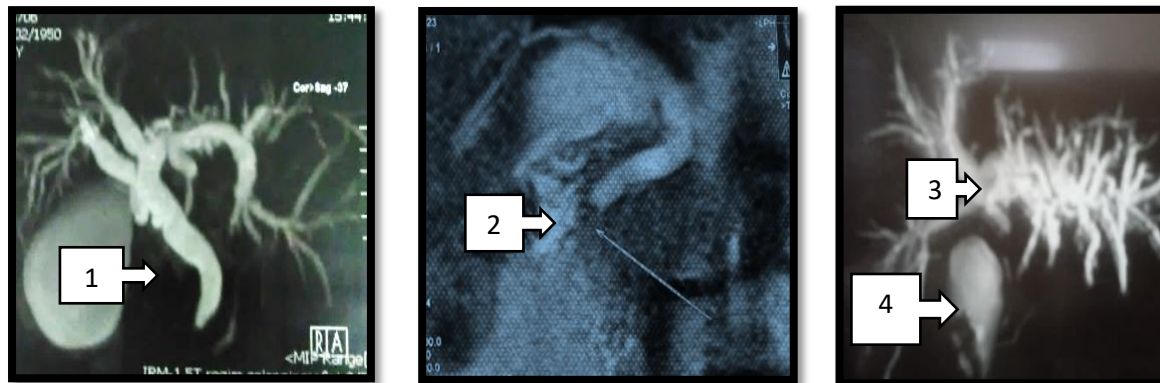


Figura 3.3. IRM în diagnosticul coleemiei colestactice litiazice (1 – CBP dilatat; 2 – calcul în porțiunea terminală CBP; 3 – căi biliare intrahepatice dilatate; 4 – sindrom Mirizzi, calcul gigant)

Prevalent investigația a fost folosită în lotul 3(n=63) în etapa a 2-a de studiu, fiind efectuată în 35(55,6%) cazuri, relatând prezența litiazei coledociene în 19(54,2%) cazuri și confirmând absența calculilor în calea biliară în 16(45,%) cazuri. A sugerat informații ample despre dimensiuni certe ale litiazei coledociene, dimensiunile și structura pancreasului.

Laparoscopia diagnostică nu a prezentat date utile în diagnosticul cauzal al coleemiei colestactice, însă a expus informații despre dimensiunile colecistului, tipul de inflamație, condițiile locale și posibilitățile de abordare chirurgicală miniminvasivă în cazul complicațiilor infecțioase ale litiazei biliare. A fost practică în lotul 2 în 16(23,9%) cazuri (Figura 3.4.).

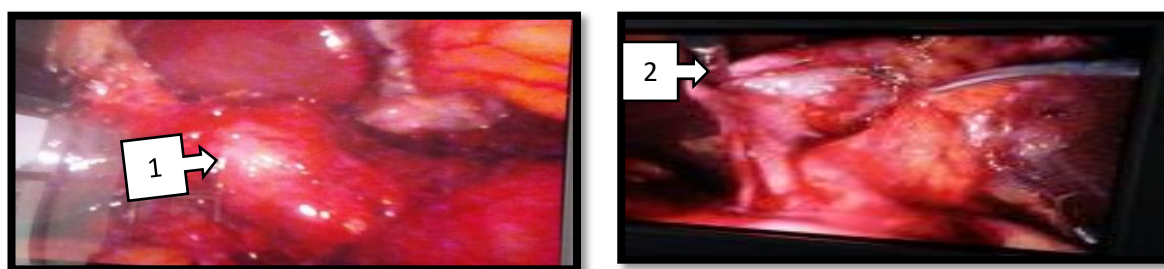


Figura 3.4. Laparoscopia în diagnosticul complicațiilor litiazice asociate cu coleemie colestactică (1 – colecistită acută distructivă; 2 – sindrom Mirizzi)

3.3. Diagnosticul de laborator al coleemiei colestactice în complicațiile litiazei biliare asociate cu icter colestactic

Investigația complexă a bateriilor de teste de laborator la spitalizare a permis selectarea parametrilor, ce relevă obiectiv dereglările sindromale hepatice, prezența componentilor inflamator și enzimatic, implicați în apariția și menținerea coleemiei colestactice. Rezultatele

relevante la spitalizare ale parametrilor de laborator în loturile de studiu și lotul martor au fost selectate pentru evaluarea dinamică a studiului și sunt prezentate în tabelul 3.4.

Tabelul 3.4. Date de anchetă și rezultatele parametrilor de laborator la spitalizare

Markerii	Lotul 0 (n=60)	Lotul 1 (n=61)	Lotul 2 (n=67)	Lotul 3 (n=63)	p1/2	p1/3	p2/3
	X±ES	X±ES	X±ES	X±ES			
Vârsta	59,1±1,12	64,2± 1,65*	61,4± 1,75****	53,1± 1,79**	p>0,05 t=1,64	p<0,01 t=4,55	p<0,01 t=3,31
Durata icterului	0	4,44± 0,38	3,19± 0,19	1,48± 0,06	p<0,001 (t=3,5)	p<0,001 (t=9,6)	p<0,001 (t=8,6)
Temperatura (°C)	37±0,5	37±0,5**** *	38±0,5**** *	37±0,5**** *	p>0,05 (t=1,41)	p>0,05 (t=0)	p>0,05 (t=1,41)
Fosfataza alcalină (U/l)	149,8±12, 4	881,14±78 ,3****	541,4± 34,6****	760,0±83, 0****	p<0,001 (t=3,9)	p>0,05 (t=1,06)	p<0,05 (t=2,4)
Bilirubina totală (mcmol/l)	12,1±0,79	119,31±8, 7****	78,55± 5,3****	80,28±4,9 ****	p<0,01 (t=4,0)	p<0,01 (t=3,9)	p>0,05 (t=0,2)
Bilirubina directă(mcmol/l)	4,2±0,06	88,2± 6,7****	56,2± 4,2****	54,8±3,4* **	p<0,01 (t=4,0)	p<0,01 (t=4,4)	p>0,05 (t=0,3)
ALAT (U/l)	19,57±0,9 7	128,7± 8,2****	207,1± 12,1****	289,62±9, 4****	p<0,001 (t=5,3)	p<0,001 (t=12,9)	p<0,001 (t=5,4)
Amilaza sanguină (U/l)	34,57±1,4	37,9± 1,9****	43,1± 2,3****	164,9±9,7 ****	p>0,05 (t=7,4)	p<0,001 (t=12,8)	p<0,001 (t=12,2)
Fibrinogenul (U/l)	2,69±0,06	3,52± 0,1****	4,21± 0,1****	4,43±0,17 ****	p<0,01 (t=4,87)	p<0,01 (t=4,61)	p>0,05 (t=1,1)
Leucocite sanguine (n)	6,23±0,23	7,51± 0,31**	12,12± 0,52****	10,24±0,4 3****	p<0,01 (t=7,61)	p<0,01 (t=5,15)	p<0,01 (t=2,78)
Neutrofile (n)	3,86±0,22	7,5± 0,39****	13,1± 0,43****	9,9±0,56* **	p<0,01 (t=12,5)	p<0,001 (t=3,74)	p<0,01 (t=5,31)
Urea (U/l)	6,23±0,21	6,56± 0,24****	7,0± 0,21*	8,8 ±0,48**	p>0,05 (t=1,37)	p<0,05 (t=2,57)	p>0,05 (t=1,78)
Creatinina (U/l)	68,8±1,19	81,0±3,5* *	86,58±3,2 **	82,17±2,8 **	p>0,05 (t=1,17)	p>0,05 (t=0,26)	p>0,05 (t=1,03)

Legendă *: p<0,05*; p<0,01**; p<0,001***; p>0,05****- comparativ cu valorile lotului martor

Concluziile de la finele capitolului reflectă în totalitate rezultatele obținute.

4. INTOXICATIA ENDOGENĂ HEPATICĂ ȘI STRESUL OXIDATIV ÎN COMPLICAȚIILE LITIAZEI BILIARE ASOCIATE CU ICTER COLESTATIC

Capitolul 4 conține rezultatele evaluării intoxicației endogene hepatice și stresului oxidativ

sistemic cu evidențierea corelației directe între acești parametri în diferite complicații ale litiazei biliare asociate cu coleemie colestatică.

4.1. Stresul oxidativ și intoxicația endogenă hepatică în coleemia colestatică litiazică

Subcapitolul conține informații despre noțiunea de intoxicație endogenă și stres oxidativ cu evidențierea corelației acestora în diferite complicații ale litiazei biliare. Drept marker al intoxicației endogene sunt evaluate valorile peptidelor cu masă medie (PMM). Pentru aprecierea stresului oxidativ, definit ca dezechilibrul dintre radicalii liberi – sistemele prooxidante și antioxidanți. Sunt analizate valorile dialdehidei malonice (DAM) ca produs final al peroxidării lipidelor și activitatea antioxidantă, apreciată la spitalizare prin valorile superoxid dismutazei (SOD) și catalazei (CAT). Intoxicația endogenă evaluată la spitalizare prin valorile PMM a relatat valori ridicate în toate loturile, mai elevate însă în loturile 2 și 3, în concordanță cu sindromul inflamator prezent, relatând o diferență statistic semnificativă comparativ cu lotul martor [$p_{0/2} < 0,001 (t=11,1)$; $p_{0/3} < 0,001 (t=11,07)$], indiferent de faptul că valorile markerilor de coleastăz în aceste loturi erau mai mici (Figura 4.1.) [36].

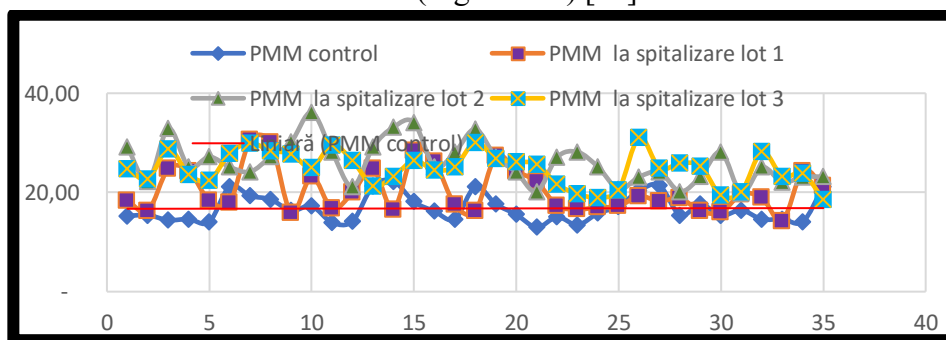


Figura 4.1. Evaluarea comparativă a valorilor PMM la spitalizare

Valorile DAM, investigate în studiu pentru a evalua activitatea prooxidantă în coleemia colestatică asociată complicațiilor litiazei biliare, a prezentat la spitalizare valori marcate dublu în toate loturile, comparativ cu lotul martor [$p < 0,001$ $p_{0/1} (t=10,7)$; $p_{0/2} (t=10,9)$; $p_{0/3} (t=16,5)$] (Figura 4.2.) [36].

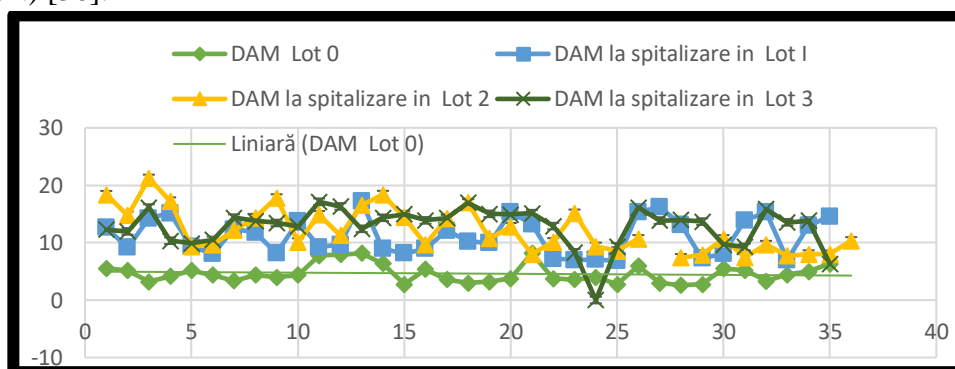


Figura 4.2. Evaluarea comparativă a valorilor DAM la spitalizare

Studiul a confirmat o lipoperoxidare masivă în toate complicațiile benigne ale litiazei biliare asociate cu icter colestatic, prezentând o dublare a valorilor DAM în toate loturile, însă, o peroxidare a lipidelor mai evidentă a fost apreciată în loturile cu prezența componentului enzimatic de susținere a inflamației (lotul 3) creștere de 2,84 ori comparativ cu valorile lotului martor (lotul 0) și în cazul prezenței unei inflamații acute (lotul 2) creștere de 2,6 ori. Valorile

DAM în lotul 1 au relatat o creștere de 2,4 ori fata de valorile lotului martor. De asemenea, studiul a confirmat dependența directă a raportului PMM și DAM, care este mai elevată la pacienții cu complicații infecțioase și coleemie colestatică asociată, servind ca indiciu pentru o decompresie biliară cât mai precoce.

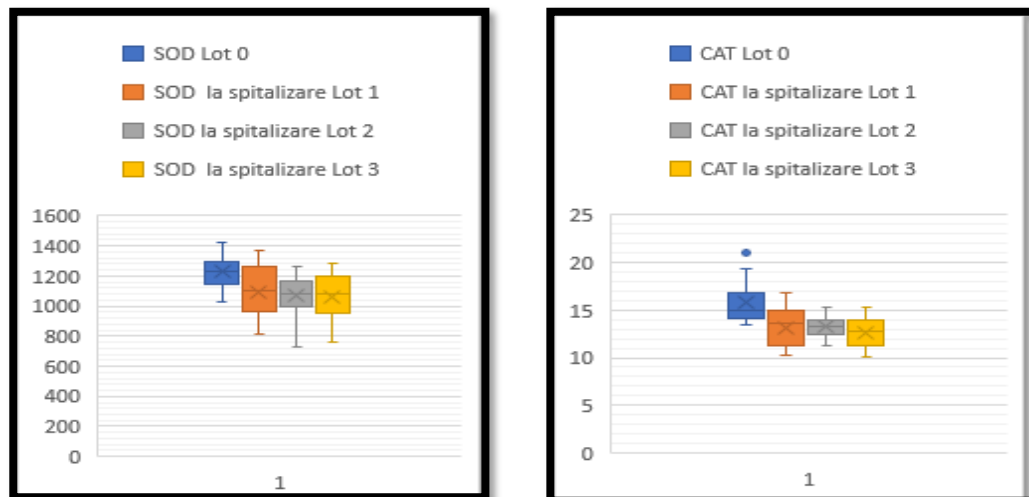


Figura 4.3 Activitatea antioxidantă SOD și CAT la spitalizare

Activitatea antioxidantă, apreciată la spitalizare prin valorile superoxidismutazei și catalazei prezintă o scădere statistic semnificativă atât a valorilor SOD [$p < 0,001$ p0/1(t=6,4); p0/2(t=4,1); p0/3(t=5,7)] cât și CAT [$p < 0,001$ p0/1(t=6,7); p0/2(t=5,6); p0/3(t=7,2)] în toate loturile, cu 30-40% comparativ cu lotul martor (Figura 4.3.) [36].

Corelația intoxicației endogene hepatice cu reacția sistemului pro- și antioxidant caracteristică pentru diferite complicații ale litiazei biliare asociate cu icter colestatic este prezentată în valori numerice în tabelul 4.1.

Tabelul 4.1. Evaluarea intoxicației endogene și stresului oxidativ sistemic la spitalizare

Mar kerii	Lotul 0 (n=35)	Lotul 1 (n=35)	Lotul 2 (n=35)	Lotul 3 (n=35)	p0/1	p0/2	p0/3
	X±DS	X±DS	X±DS	X±DS			
DAM	4,62 ±1,62	11,12±3,18** *	12,11±3,87* **	13,16±2,62* **	p = 0.000001	p = 0.000001	p = 0.000001
SOD	1230,74± 96,9	1096,97±152, 6***	1060,91±124 ,5***	1057,44±149 ,5***	p= 0.00004	p = 0.000001	p = 0.000001
CAT	15,79±2, 0	13,17±1,99** *	13,27±1.03* **	12,62±1,49* **	p = 0.000001	p = 0.000001	p = 0.000001
PMM	16,77±2, 71	20,4±4,46***	26,16±4,22* *	24,81±3,42* *	p = 0.00011	p = 0.000001	p = 0.000001

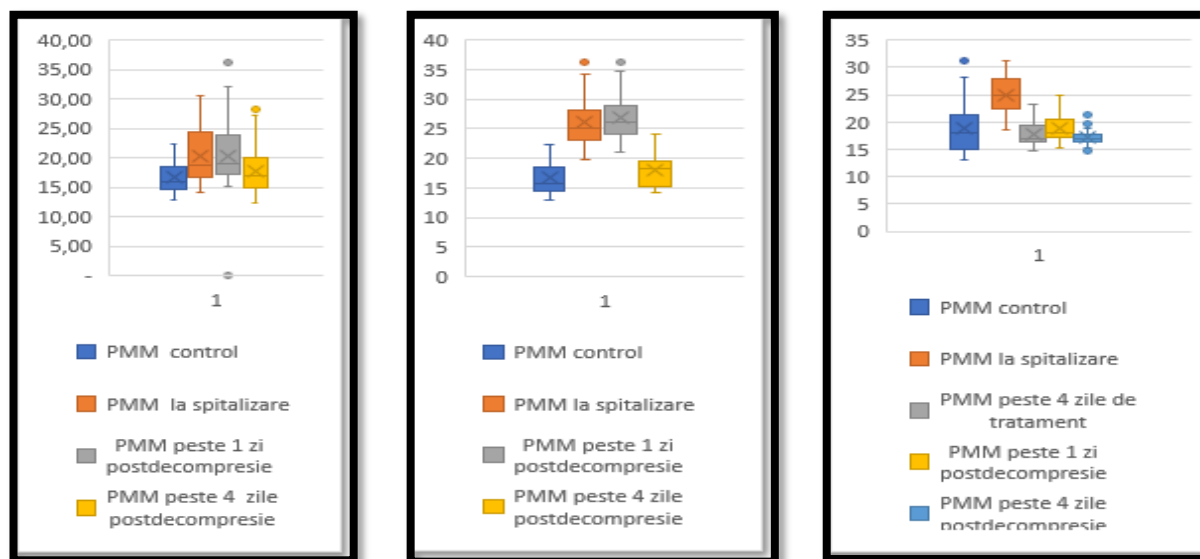
Legendă *: $p < 0,05$ *; $p < 0,01$ **; $p < 0,001$ ***; $p > 0,05$ ****- comparativ cu valorile lotului martor

Conform rezultatelor obținute în studiu, în coleemia colestatică litiazică, indiferent de tipul afecțiunii, sistemul antioxidant este mobilizat din primele ore de apariție a complicației și asocierii icterului, însă activitatea prooxidantă și intoxicația endogenă sunt prevalente,

contribuind la inhibarea sistemului antioxidant. Activitatea antioxidantă, apreciată la spitalizare prin valorile superoxidismutazei și catalazei prezintă o scădere statistic semnificativă în toate loturile: lotul 1 – CAT < 16,7%, SOD < 10,9% comparativ cu lotul martor; lotul 2 – CAT < 15,9%, SOD < 13,7% comparativ cu valorile lotului de control; lotul 3 – CAT < 20,1%, SOD < 14,1% comparativ cu lotul 0. Literatura la subiect nu prezintă o expunere valorică a devierilor parametrilor investigați în diferite complicații ale litiazei biliare asociate cu colestază progresivă, însă menționează inhibarea precoce a activității antioxidante în sindromul de icter mecanic.

4.2. Influența decompresiei biliare asupra markerilor pro- și antioxidanți în colelita asociată complicațiilor litiazei biliare

În subcapitol este expusă impactul decompresiei biliare asupra markerilor pro- și antioxidanți cu evidențierea persistenței unei activități antioxidante compromise imediat după decompresie, însă cu restabilirea echilibrului biologic la 4-5 zile, fapt care face posibilă utilizarea acestor date în aprecierea timpilor operatori în tratamentul secvențial utilizat în loturile de studiu. Evaluarea influenței decompresiei biliare interne asupra valorilor PMM este prezentată în figura 4.4. [37].



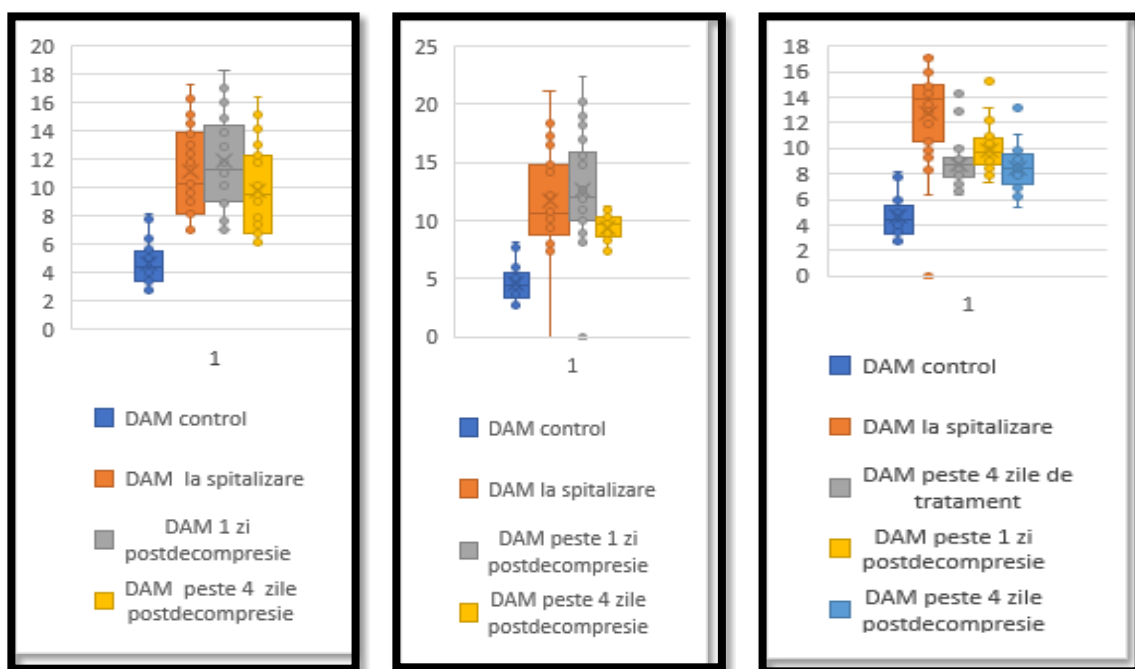
PMM în Lotul 1

PMM în Lotul 2

PMM în Lotul 3

Figura 4.4. Oscilația parametrilor PMM în complicațiile litiazei biliare asociate cu colelita colestatică

S-a constatat, că agresivitatea intoxicației endogene s-a menținut și în prima zi după decompresie cu o involuție incompletă la 4-5 zile după drenare, fiind în corelație cu descreșterea valorilor leucocitozei sangvine ($p < 0,01$), proteinei C-reactive ($p < 0,01$) elevate ușor imediat după decompresie. Analiza influenței decompresiei biliare interne asupra sistemului prooxidant a demonstrat același tablou cu elevare ușoară imediat după drenare și descreștere în timp a valorilor DAM, fiind corelate cu descreșterea valorilor bilirubinei și, de asemenea, cu sindromul de inflamație, prezentându-se cu valori în descreștere semnificativă până la 94% peste 4 zile după manipulație. Influența decompresiei biliare asupra valorilor DAM dependent de timpul trecut după drenarea biliară este expusă în figura 4.5. [37].



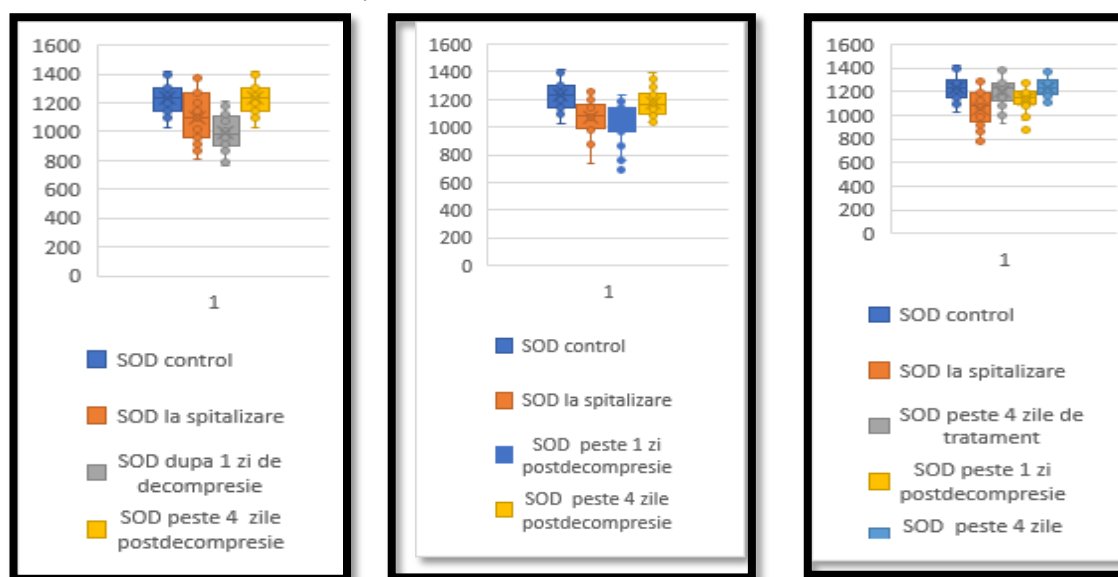
DAM în Lotul 1

DAM în Lotul 2

DAM în Lotul 3

Figura 4.5. Oscilația parametrilor DAM în complicațiile litiazei biliare asociate cu coleemie colestatică

Evaluarea influenței drenării biliare interne asupra răspunsului sistemic antioxidant în cazul unei intoxicații endogene cu o lipoperoxidare marcată, prezentă în complicațiile litiazei biliare asociate cu coleemie colestatică, de asemenea, a relatat o variabilitate a valorilor parametrilor SOD și CAT în loturile de studiu, dependent de timpul trecut de la decompresie și tratamentul medicamentos de detoxicare și reechilibrare administrat (Figura 4.6.; Figura 4.7.).

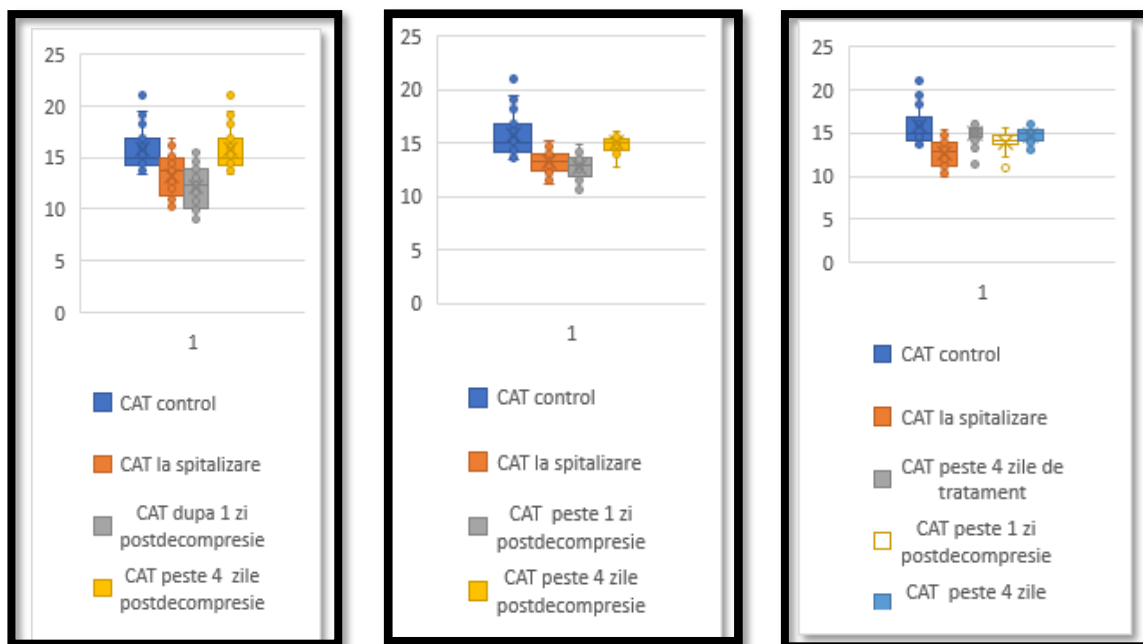


SOD în Lotul 1

SOD în Lotul 2

SOD în Lotul 3

Figura 4.6. Oscilația parametrilor SOD în complicațiile litiazei biliare asociate cu coleemie colestatică



CAT în Lotul 1

CAT în Lotul 2

CAT în Lotul 3

Figura 4.7. Oscilația parametrilor CAT în complicațiile litiazei biliare asociate cu coleemie colestatică

Analiza comparativă a rezultatelor SOD [lotul 1 – $p < 0,05$ ($t=2,21$); lotul 2 – $p < 0,05$ ($t=0,0008$); lotul 3 – $p < 0,05$ ($t=0,33$)] și CAT [lotul 1 – $p < 0,05$ ($t=2,39$); lotul 2 – $p < 0,05$ ($t=3,52$); lotul 3 – $p < 0,01$ ($t=2,87$)] cu valorile din lotul martor, dependent de timp, relevă revenirea sistemului antioxidant în toate loturile la valori relativ similare lotului de control peste 4-5 zile după decompresie.

Astfel, studiul a demonstrat, că în cazul pacientului spitalizat precoce pentru complicații icterigene ale litiazei biliare cu o coleemie neprelungită, ce poate fi clasată în icter cu severitate medie, restabilirea capacităților sistemului antioxidant revine aproape de valori normale la 4-5 zile după decompresie, fiind un factor favorabil predispozant în micșorarea complicațiilor intra- și postoperatorii, în caz de o intervenție chirurgicală de etapa a 2-a în acești termeni. De asemenea, studiul a dedus că în pofida datelor cunoscute în literatură de utilizare a valorilor DAM, SOD și CAT drept teste diagnostice pentru evaluarea severității icterului, acești parametri și corelațiile acestora pot fi suplimentar recomandate ca teste indicatoare în determinarea timpilor operatori.

5. PRINCIPII DE TRATAMENT ȘI TEHNICI OPERATORII ÎN SOLUȚIONAREA LITIAZEI BILIARE COMPLICATE ASOCIATE CU ICTER COLESTATIC

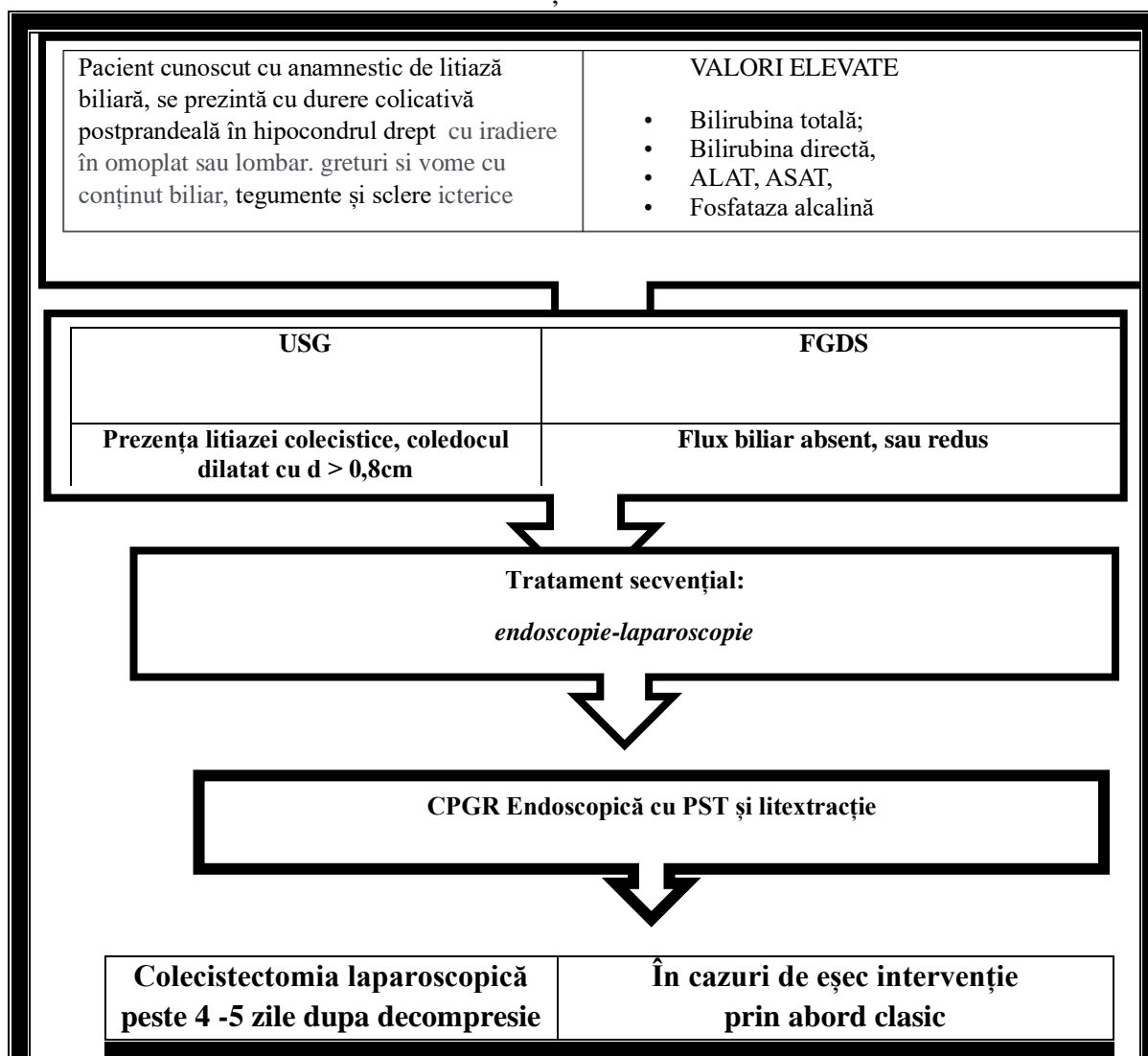
În 3 subcapitole sunt analizate minuțios aspectele tactice și metodele utilizate în tratamentul pacienților din loturile de studii cu evidențierea comparativă a eficacității acestora și elaborarea protocolului diagnostic-curativ specific diverselor complicații ale litiazei biliare. În selectarea managementului pacienților incluși în studiu, conceptul de opțiune terapeutică utilizat s-a axat pe două componente: 1) coleemia colestatică este condiționată de unul din factorii cauzali obstructivi, ce manifestă prevalență; 2) expresia sistemică morfologică și

patofiziologică a planșeului hepato-bilio-pancreatic prezintă impactul major în determinarea modalității de abordare și oportunității momentului operator. S-a optat în favoarea tratamentului secvențial de preferință prin abord miniminvaziv, însă cu diferențiere a tacticilor medico-chirurgicale în loturile de studiu, fiind elaborate protocoale diagnostico-curative ajustate fiecărui lot.

5.1. Opțiuni de tratament în colelita colestatică la pacienții cu litiază biliară cronică

Opțiunea terapeutică în colelita litiazică cu factor obstructiv, fără semne evidente clinice și paraclinice de inflamație a fost una standard, cunoscută și recomandată în literatură – tratamentul secvențial în ordinea: endoscopie-laparoscopie sau endoscopie-laparotomie, care însă rămâne în permanență actuală în dispute, datorită opiniilor contradictorii în selectarea timpilor operatori. În lotul de studiu la 1-a etapă s-a efectuat PST endoscopică cu sau fără litextracție, în etapa a 2-a – colecistectomie (Tabelul 5.1)..

Tabelul 5.1. Protocol de strategie diagnostico-curativă specifică pacientului cu litiază biliară cronică și colelita colestatică



Alegerea timpilor operatori s-a bazat pe corelația pro- și antioxidantă, considerată perioada de 4-6 zile după decompresie prin PST, drept una optimă pentru rezolvarea definitivă a litiazei biliare în prevenirea altor complicații evolutive posibile. În caz de eșec al

tehnicilor miniminvazive s-au practicat intervențiile prin abord clasic, efectuate în termeni cât mai precoce, ajustate statutului echilibrului biologic al pacientului.

Complicațiile intra- și postoperatorii atestate în lotul 1 au inclus: 1) hemoragie digestivă în timpul PST la o pacientă cu anamnezic icteric de peste 10 zile predecompresie, care a fost stopată endoscopic (n=1); 2) supurarea plăgilor postoperatorii (n=2); 3) pneumonie postoperatorie (n=1); 4) acutizarea pielonefritei cronice (n=2). Morbiditatea a constituit 9,83%, fără decese înregistrate.

5.2.Tratamentul secvențial la pacienții cu colecistită acută, colangită și coleemie colestatică

Tacticile de abordare existente și recomandate pentru pacienții cu complicații inflamatorii conțin un postulat comun – intervenția chirurgicală este una de urgență. În studiu etapizarea tratamentului chirurgical secvențial în coleemia litiatică cu factor etiologic obstructiv și leziuni inflamatorii infecțioase a fost diferențiată dependent de 2 factori importanți: severitatea procesului infecțios și caracterul stabil sau recurent al icterului colestatic (Tabelul 5.2.) [38].

Tabelul 5.2. Protocol de strategie diagnostică-curativă specifică pacientului cu colecistită litiatică acută, colangită și coleemie colestatică

<p>Pacient cunoscut cu anamnezic de litiază biliară, sau primar depistat, care se prezintă cu durere persistentă severă localizată în hipocondrul drept cu extindere pe flancul dreapt. greturi și vomă variabile, tegumente și sclere icterice, febră variabilă;</p>		<p>VALORI ELEVATE</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leucocitele sangvine • Neutrofile • Bilirubina totală; • Bilirubina directă. • ALAT, ASAT. • Fosfataza alcalină 		
<p>USG, colangiografie IRM, TC</p> <p><i>USG - coledocul dilatat cu $d > 0,8\text{cm}$, dimensiunile colecistului $> 8 - 12\text{cm}$, cu perete $> 0,4\text{cm}$, cazuistic - lichid perivezicular</i></p>				
<p>Colecistită acută simplă, compliantă la tratament medicamentos conservativ</p>	<p>Colecistită acută distructivă</p>	<p>Colecisto-coledocolitiază acută (eșec al tratamentului miniinvaz)</p>	<p>Coledocolitiază reziduală</p>	<p>Sindromul Mirizzi</p>

Tratament secvențial: endoscopie-laparoscopie (CPGR Endoscopică cu PST și litextracție, colecistectomi e laparoscopică peste 3-4 zile după drenaj biliar.	Tratament secvențial: laparoscopie - endoscopie (Colecistectomi e laparoscopică cu drenare transcistică, fistulografie la a 6-a zi postoperator, PST cu litextracție la necesitate la a7-8 zi postoperator	Tratament classic ajustat statutului biologic al pacientului.	CPGR Endoscopică cu PST și litextracție	Tratament secvențial: endoscopie-chirurgie clasică (Intervenții de reconstrucție a căilor biliare ajustate tipului de leziune conform clasificării Csendez, <u>cu</u> colangiografie intraoperatorie, premergătoare colecistectomizării.
---	--	---	---	--

Însă, tratamentul chirurgical prin aborduri chirurgicale miniinvazive: 1) endoscopie-laparoscopie și 2) laparoscopie-endoscopie a fost practicat în coraport cu intervenția chirurgicală clasică, efectuată în cazuri de eșec al manevrelor miniinvazive. Chirurgia clasică a fost prioritară la acest contingent de bolnavi.

Complicațiile intra- și postoperatorii atestate în lotul 2 au inclus: 1) reacție alergică la contrast în timpul CPGRE (n=1); 2) pancreatită acută după CPGRE cu PST (n=1); 3) pneumonie postoperatorie (n=1); 4) supurarea plăgii postoperatorii (n=4); 5) dehiscenta anastomozei bilio-digestive (n=1). Morbiditatea a constituit 11,94% (n=8), fără mortalitate în lot.

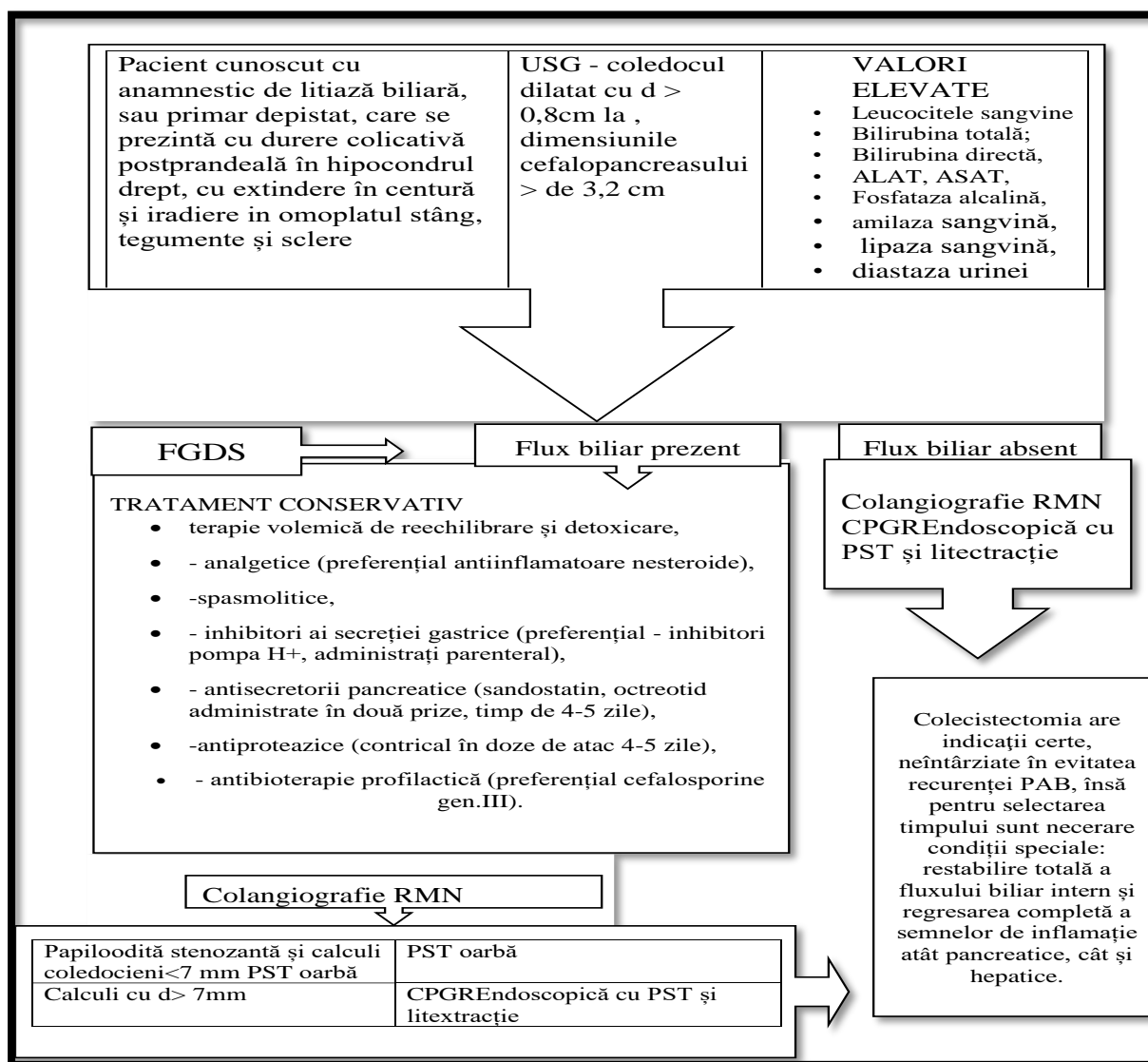
5.3. Tratamentul chirurgical secvențial în pancreatita acută biliară și coleemie colestatică

S-a optat pentru tratamentul secvențial cu soluționarea primară a simptomatologiei pancreatice și sindromului icteric, care la necesitate a fost corijat prin intervenții de drenaj endoscopic intern prin PST, cu colecistectomie în etapa a 2-a.

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(6,3%) cazuri de absență totală a fluxului biliar s-a efectuat decompresia biliară de urgență, premergătoare sau concomitentă cu medicația terapeutică. Însă, nu în toate cazurile regresia simptomatologiei pancreatice prin medicație terapeutică a constituit varianta de rezolvare definitivă a coleemiei colestatice. 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(53,9%) cazuri de prezență a coledocolitiazii, dintre care 7(20,6%) bolnavi au manifestat concomitent stenoza a papilei Vater. În 8(23,5%) cazuri s-a diagnosticat odită stenozantă în absența coledocolitiazii. În 2(3,17%) cazuri de coledocolitiază cu diverticul parapapilar s-a efectuat coledocotomie endoscopică suprapapilară ghidată de CPGR endoscopică. Criteriile de apreciere a momentului

colecistectomiei au întrunit: cedarea simptomelor clinice în asociere cu diminuarea parametrilor biologici pancreatici și hepatici după tratament conservativ și manevre de decompresie biliară. O importanță deosebită în acest lot a prezentat modificarea valorilor ALAT, care a fost utilizat drept indicator 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 duodenoscopia de control (Tabelul 5.3.) [39].

Tabelul 5.3. Protocol de strategie diagnostico-curativă specifică pacientului cu pancreatită acută biliară și colelomie colestatică



Complicațiile intra- și postoperatorii atestate în lotul 3 au inclus: 1) pancreatită acută recurentă după PST endoscopică, care a cedat tratamentului medicamentos – 3(4,76%); 2) hemoragie din patul veziculei biliare după colecistectomie laparoscopică (n=1) rezolvată prin relaparoscopie cu hemostază. Morbiditatea a constituit 6,34%. Mortalitate nu s-a înregistrat.

Compartimentul „Sinteza rezultatelor obținute” relevă sinteza detaliată a rezultatelor obținute și concordanța acestora cu datele din literatura de specialitate.

CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI

Concluzii

1. Icterul colestatic este întâlnit în majoritatea complicațiilor litiazei biliare (10-15%): coledocolitiază, colecistită acută, pancreatita acută biliară, fistulele bilio-biliare, colangită, fapt ce solicită o strategie selectivă de diagnostic și abordare. Pentru o abordare selectivă, corectă, particularitățile anatomo-funcționale ale planșeului hepato-bilio-pancreatic necesită confirmare printr-o gamă largă de investigații paraclinice, CPGRE este unica tehnică utilizată în diagnosticul și terapia de decompresie concomitentă.
2. Istoricul bolii și manifestările clinice prezintă variații la pacienții cu litiază biliară și coleemie colestatică dependent de tipul complicației prezente. Metodele instrumentale relevă în diverse complicații particularități semnificative imagistice și o eficacitate diferită de diagnostic. Evaluarea biochimică sindromală a activității funcției ficatului în complicațiile litiazei biliare asociate cu coleemie expune valori marcate ale parametrilor caracteristici sindroamelor de colestază și de inflamație mezenchimală, cu impact manifest prevalent în evoluția dereglărilor hepatoprive și hepatocitolitice în complicațiile inflamatorii.
3. Analiza comparativă a corelației gradului de intoxicație endogenă și nivelului stresului oxidativ în diverse complicații ale litiazei biliare, prezintă o activare evident marcată a proceselor de peroxidare lipidică, conexă cu sindromul inflamator și severitatea icterului în toate complicațiile litiazei biliare asociate cu icter colestatic. DAM ca produs final al peroxidării lipidelor, evaluată la spitalizare, prezintă valori marcate dublu în toate loturile de studiu, comparativ cu lotul martor [$p < 0,001$ ($t=10,7$); ($t=10,9$); ($t=16,5$)], fapt ce contribuie la majorarea intoxicației endogene și suprimarea precoce a activității antioxidante cu 30-40% în toate loturile de pacienți, comparativ cu lotul martor: SOD [$p < 0,001$ ($t=6,4$); ($t=4,1$); ($t=5,7$)], cât și CAT [$p < 0,001$ ($t=6,7$); ($t=5,6$); ($t=7,2$)].
4. Analiza randamentului diferitor tehnici de tratament în funcție de complicația existentă atestă necesitatea individualizării termenilor și tipului de intervenție chirurgicală, în funcție de forma morfologică a bolii și de perturbările hepatice existente cu elaborarea unui protocol de strategie diagnostic-curativă specifică complicației existente.
5. Problema de bază soluționată în teză este implementarea protocolului de strategie diagnostic-curativă specifică în tratamentul secvențial la pacienți cu diverse complicații ale litiazei biliare și coleemie colestatică, cu prerogativă primară de decompresie biliară.

Recomandări practice

1. Pacienții cu icter colestatic, prezent în complicațiile litiazei biliare, necesită spitalizare și tratament în secții specializate, dotate cu asistență endo- și laparoscopică.
2. Este obligatorie examinarea complexă clinico-paraclinică a pacientului, cu evaluarea coleemiei colestatice și evidențierea factorului etiologic prevalent, tactica și tehnicile de tratament fiind individualizate și selectate în funcție de forma morfologică a bolii și tulburările hepatice.
3. Tratamentul secvențial prezintă avantaje în rezolvarea complicațiilor litiazei biliare asociate cu coleemie colestatică, însă indiferent de tipul complicației și metoda de abordare, scopul principal în prima etapă îl constituie decompresia biliară.
4. În litiază biliară fără semne clinice și paraclinice de inflamație și coleemie colestatică este recomandată PST endoscopică cu sau fără litextracție în primele 24-76 ore de la debutul bolii

și colecistectomie laparoscopică ulterioară peste 4-6 zile după decompresie, iar în caz de eșec endoscopic – tratament clasic adaptat statutului biologic al pacientului.

5. În litiază biliară cu semne clinice și paraclinice de inflamație și coleemie colestatică este recomandată abordarea în funcție de forma morfologică:

◆ În colecistita acută simplă, compliantă la tratamentul medicamentos, PST endoscopică cu sau fără litextracție în 24-48 ore cu colecistectomizare în etapa a 2-a în termeni de 3-4 zile după decompresie;

◆ În formele distructive de colecistită și colangită avansată la prima etapă – colecistectomia cu decompresie prin drenare externă a căilor biliare, în etapa a 2-a – PST la necesitate;

◆ În coledocolitiază și colangită – PST, litextracție cu sau fără drenare internă sau nazo-biliară.

6. Se recomandă ca diagnosticul sugestiv de sindrom Mirizzi expus în etapa preoperatorie de colangiografia IRM și CPGRE, să fie confirmat prin colangiografia intraoperatorie premergătoare disecției veziculei biliare cu adaptarea obiectivelor intervenției tipului și particularităților morfologice, în funcție de topografia fistulei.

7. În cazul sindromului Mirizzi la prima etapă este indicată PST cu sau fără drenare nazo-biliară, în etapa a 2-a – intervenții de reconstrucție a căilor biliare.

8. Confirmarea imagistică a diagnosticului de pancreatită acută biliară cu coleemie colestatică, suspectată prin aspecte clinice și fermenți pancreatici elevați, este de preferință în următoarea consecutivitate: USG, duodenoscopie, colangiografie IRM, cu selectarea tacticii de tratament în funcție de prezența sau absența fluxului biliar în duoden.

9. Este recomandat tratamentul conservativ patogenetic de 5-6 zile în managementul inițial în cazul pancreatitei acute biliare cu flux biliar păstrat.

10. În cazul unui flux biliar insuficient la regresia simptomatologiei pancreatice (calculi mici și stenoze oddiene confirmate la duodenoscopie și examen IRM) este recomandată PST „oarbă”- PST totală sau parțială fără contrastarea căilor biliare – procedură cu un risc mai mic pentru o pancreatită recurentă.

11. În evitarea recurenței pancreatitei acute biliare, colecistectomia laparoscopică are indicații certe, neîntârziate, însă pentru selectarea timpului operator sunt necesare condiții speciale: restabilirea totală a fluxului biliar intern și regresarea completă a semnelor de inflamație atât pancreatice, cât și hepatice.

12. Se recomandă implementarea pe larg a protocolului de strategie diagnostică-curativă specifică fiecărei complicații, propus în cadrul cercetării prezente, pentru elaborarea unei conduite adecvate, individualizate, în tratamentul pacienților cu litiază biliară în fază de complicații și icter colestatic asociat.

BIBLIOGRAFIE:

1. DUCA, S. Tratatul miniinvaziv al litiazei CBP in Chirurgia laparoscopică. *Ed. Paralela 45*, Bucuresti, 2000: pp. 209 - 247.
2. SCOTT STEVENS, HOMERO RIVAS, ROBERT N. et al. Jaundice Due to Extrabiliary Gallstones. *JLS* 2003,7: pp. 277-279.
3. TAYLOR, A., STAPLEY, S., HAMILTON W. Jaundice in primary care: A cohort study of adults aged >45 years using electronic medical records. *Fam. Pract.* 2012, (29), pp. 416–420.
4. ACALOVSCI, M. Stratigii moderne în tratamentul litiazei biliare. *Editura Dacia*, 1994, pp. 16–28.
5. CHARLES, M. Vollmer – Biliary Surgery in „*The Washington manual of Surgery*”. 2002. pp. 323–337.
6. SHABANZADEH, DM. Incidence of gallstone disease and complications. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2018, 34, pp. 81–89.
7. HUSSAIN, SMA., FATIMA, T. Operative Mortality and Morbidity of Obstructive Jaundice. *Ann Abbasi Shaheed Hosp Kar Med Dent Coll.* 2000; 5: pp. 211-214.
8. HOTINEANU, V., FERDOHLEB, A., HOTINEANU, A. Strategia chirurgicală in rezolvarea icterului obstructiv benign. *Chirurgia.* 2005, 100 (3): pp. 241-250.
9. PAIN, JA., CAHILL, CJ., BAILEY, ME. Perioperative complications in obstructive jaundice: therapeutic considerations. *Br J Surg.* 1985; 72: pp. 942–945.
10. SIMICI, P., PĂUNESCU, V. Diagnostic și indicații terapeutice în icterele mecanice de diverse etiologii „*Chirurgia icterilor mecanice*”. Timișoara, 1984, pp. 69 – 70. 198p.
11. TAYLOR, T., WHEATLEY, M., GUPTA, N. et al. Jaundice in the emergency department: meeting the challenges of diagnosis and treatment. *Emerg Med Pract.*, 2018; (Suppl 4): pp. 1-2.
12. CUSCHIERI, A., LEZOCHE, E., MORINO, M. et al. E.A.E.S. multicenter prospective randomized trial comparing two-stage vs single-stage management of patients with gallstone disease and ductal stones. *Surg Endosc.* 1999; 13: pp. 952–957.
13. EJ., GREEN J., BECKINGHAM, I. et al. Guidelines on the management of common bile duct stones (CBDS). *Gut.* 2008; 57(7): pp. 1004-1021.
14. DANCI, A. Tratatul litiazei biliare complicate cu patologie a căilor biliare prin aplicarea metodelor chirurgiei miniinvazive și endoscopice: teză de doctor în șt. med.; Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 2000. 118 p.
15. SUMAN, A. Particularitățile de diagnostic și tratament laparo-endoscopic al formelor complicate de colecistită acută: teză de doctor în șt. med.; Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 2011. 149 p.
16. BRIGGS, CD., PETERSON M. Investigation and management of obstructive jaundice. *Surgery.* 2007;25(2): pp. 74-80.
17. USLU, A., NARTA, A., COLAK, T. et al. Predictors of mortality and morbidity in acute obstructive jaundice: implication of preventive measures. *Hepatogastroenterology.* 2007, 54: pp. 1331-1334.
18. PAVLIDIS, E.T.; PAVLIDIS, T.E. Pathophysiological consequences of obstructive jaundice and perioperative management. *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* 2018, 17, pp. 17–21.
19. WANG, Q., GURUSAMY, KS., LIN, H. et al. Preoperative biliary drainage for obstructive jaundice. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008, 16(3): CD005444
20. Definiția cu ID-ul 13489, Dicționarul explicativ al limbii române, ediția a II-a. Academia Română, Institutul de Lingvistică. *Editura Univers Enciclopedic.* 1998, Copyright © 2004-2023 dexonline (<https://dexonline.ro>)

22. PAVLIDIS, E.T.; PAVLIDIS, T.E. Pathophysiological consequences of obstructive jaundice and perioperative management. *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* 2018, 17, pp. 17–21.
23. SHI, H., WAN WIT, J., XU, SP., LIAO, L. A retrospective analysis of clinical characteristics and mortality risks in elderly patients h acute cholecystitis and cholangitis. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2019, 58, pp. 415–418.
24. BOVE, A., PALONE, G. et al. Single-stage procedure for the treatment of cholecystocholedocolithiasis: a surgical procedures review: *Therapeutics and Clinical Risk Management.* Vol. 14 2018:14 pp. 305—312.
25. CZABANKA, M., PETER, C., MARTIN, E. et al. Microcirculatory endothelial dysfunction during endotoxemia-insights into pathophysiology, pathologic mechanisms and clinical relevance. *Curr Vasc Pharmacol.* 2007, 5(4): pp. 266-275.
26. REINEHR R., BECKER S., KEITEL V. et al. Bile salt-induced apoptosis involves NADPH oxidase isoform activation. *Gastroenterology.* 2005, 129: pp. 2009–2031.
27. MONTE, MJ., MARIN, JJ., ANTELO, A. et al. Bile acids: chemistry, physiology, and pathophysiology. *World J Gastroenterol.* 2009, 15: pp. 804-816.
28. ASSIMAKOPOULOS, SF., THOMOPOULOS, KC., PATSOUKIS N. et al. Evidence for intestinal oxidative stress in patients with obstructive jaundice. *Eur J Clin Invest.* 2006; 36(3): pp. 181–189.
29. DARENKAYA, MA., GUBANOV, BG., KOLESNIKOVA, LI. et al. Lipid peroxidation functional state changes in patients with obstructive jaundice depending on the level of bilirubin in the blood. *Klin Lab Diagn.* 2021, 66(12): pp. 722-727. doi: 10.51620/0869-2084-2021-66-12-722-727.
30. SILINA, EV., STUPIN, VA., ABRAMOV, IS. et al. Oxidative Stress and Free Radical Processes in Tumor and Non-Tumor Obstructive Jaundice: Influence of Disease Duration, Severity and Surgical Treatment on Outcomes. *Pathophysiology.* 2022, 29: pp. 32–51. doi:10.3390/pathophysiology29010005
31. SIMON, HU, HAJ-YENIA, A, LEVI-SCHAFFER F. Role of reactive oxygen species (ROS) in apoptosis induction. *Apoptosis* 2000; 5: pp. 415–418.
32. МАЛАХОВА, МЯ. Эндогенная интоксикация как отражение компенсаторной перестройки обменных процессов в организме. *Эфферентная терапия.* 2000, Т.6, № 4, С. 3-14.
33. БУНЯТЯН, НД., ВЛАСОВ, АП., НАЧКИНА, ЭИ. Функционально-системные реакции организма при эндотоксикозе и их коррекция. *Фармация.* 2011, № 6, С. 43-46.
34. TINTIUC, D. Biostatistica si metodologia cercetării științifice. *Chisinau,* 2011, 89 p.
35. ГАЛЬПЕРИН, ЭИ., МОМУНОВА, ОН. Классификация тяжести механической желтухи. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2014, 1, с. 5-9.
36. STRELȚOV, L., GUDUMAC V., ROJNOVEANU GH. Endogenous hepatic toxicity and oxidative stress in the complications of gallstones associated with cholestatic jaundice. *Moldovan Journal of Health Sciences.* ISSN 2345-1467 (in press)
37. STRELȚOV, L., GUDUMAC, V., ROJNOVEANU, GH. The effect of bile decompression on pro- and antioxidant markers in the complications of gallstones associated with cholestatic jaundice. *The Medical-Surgical Journal. Romania, Iași,* 2022, 126 (3), pp. 378-387. ISSN: 0048-7848 ISSN online: 2286-2560 doi: 10.22551/MSJ. 2022.03.10 <http://repository.usmf.md/20.500.12710/25052>
38. STRELȚOV L. Colestatic cholemia in inflammatory complications of biliary lithiasis, stage treatment options. *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova.* 2022, nr. 3 An.1(29), p. 316. ISSN 2345-1467. <http://repository.usmf.md/20.500.12710/22261>
39. STRELȚOV, L., REVENCU S., GAIDĂU R., ROJNOVEANU GH. ș. a. Diagnosticul și tratamentul pancreatitei acute biliare în era chirurgiei minim invazive. *Arta Medica.* nr. 2 (83),

LISTA LUCRĂRILOR ȘTIINȚIFICE PUBLICATE LA TEMA TEZEI

Lucrări științifice

1. Articole în reviste științifice

1.1. în reviste din bazele de date *Web of Science* și *SCOPUS*

1.1.1. STRELȚOV, L., GUDUMAC, V., ROJNOVEANU, Gh. The effect of bile decompression on pro- and antioxidant markers in the complications of gallstones associated with cholestatic jaundice. In: *The Medical-Surgical Journal*. Iași, România, 2022, 126(3), pp. 378-387. ISSN: 0048-7848 ISSN online: 2286-2560 doi: 10.22551/MSJ. 2022.03.10 <http://repository.usmf.md/20.500.12710/25052>

1.2. în reviste din *Registrul Național al revistelor de profil, cu includerea categoriei:*

- categoria B

1.2.1. STRELȚOV, L. Managementul coleemiei litiázice – evaluarea eficacității diferitor metode de diagnostic și abordare. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. Chișinău, 2016, v. 52, nr. 3, pp. 63-74, ISSN:1857-0011 <http://repository.usmf.md/20.500.12710/25053>

1.2.2. STRELȚOV, L. Sindromul MIRIZZI – considerații diagnostice și terapeutice. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. Chișinău, 2016, v. 52, nr. 3, pp. 82-87. ISSN:1857-0011 <http://repository.usmf.md/20.500.12710/25054>

1.2.3. STRELȚOV, L. ș. a. Diagnosticul și tratamentul pancreatitei acute biliare în era chirurgiei minim invazive. În: *Arta Medica*. 2022, nr. 2(83), pp. 4-14. DOI: 10.5281/zenodo.6850565 UDC: 616.37-002.1-089.83 pISSN:1810-1852 eISSN:1810-1879 <http://repository.usmf.md/20.500.12710/21556>

1.2.4. STRELȚOV, L., GUDUMAC, V., ROJNOVEANU, Gh. Endogenous hepatic toxicity and oxidative stress in the complications of gallstones associated with cholestatic jaundice. In: *Moldovan Journal of Health Sciences*. ISSN 2345-1467 (in pres)

- categoria C

1.2.5. STRELȚOV, L. Colemia – complicație severă survenită în litiaza biliară (Revista literaturii). În: *Arta Medica*, 2010, nr. 2(41), pp. 28-32 pISSN: 1810-1852 eISSN: 1810-1879 <http://repository.usmf.md/20.500.12710/11595>

2. Teze în culegeri științifice

2.1. în lucrările conferințelor științifice internaționale (peste hotare)

2.1.1. GHIDIRIM, Gh. et al. The actual concepts in diagnosis and treatment of acute biliary pancreatitis. In: Abstracts. *The 11th European Congress of Trauma and Emergency Surgery (ESTES)*. Lyon, France, 2010, pp. s362

2.1.2. STRELȚOV, L., ROJNOVEANU, Gh, GAIDĂU, R. Litiaza biliară asociată cu hepatită satelit, opțiuni diagnostice și chirurgicale. In: *Abstracts Book. The XXV Surgical International Congress*. Cluj-Napoca, Romania, 2010, p. 75

2.1.3. STRELȚOV, L. ș. a. Criterii de diagnostic și opțiuni chirurgicale în litiaza biliară pe teren hepatic modificat. În *Materialele Congresului Național de Chirurgie*. Timișoara, România, 2012, v.107, supl. 1, p. s249

2.1.4. STRELȚOV, L. ș. a. Hepatita preexistentă – barieră în tactica de abordarea pacienților cu litiază biliară și icter. În *Materialele Conferinței XXXVI-a Reuniune a Chirurgilor din Moldova „Iacomi Răzeșu”*. Piatra Neamț, România, 2015, p. 126

- 2.1.5. SUMAN, A. ș. a. Colangite acute non-tumorale, managementul în funcție de severitate. În: *Volum de rezumate ale Reuniunii Internaționale de Chirurgie*. Iași, România, 2016, p. 236. ISBN:978-606-13-3410-0
- 2.1.6. STRELȚOV, L. ș. a. Urgențe chirurgicale severe concomitente – varianta de soluționare. În: *Materialele Conferinței Naționale de Chirurgie*. Iași, România. 2017, v. 1. p. 571-572. ISSN 2601-0097 ISSN-L 2601-0097
- 2.1.7. STRELȚOV, L., ROJNOVEANU, Gh. Determination of the endotoxemia degree in cholelithiasis with obstructive jaundice. In: *Abstracts 19th European Congress of Trauma and Emergency Surgery (ESTES)*. Valencia, Spain, 2018, pp. s253
- 2.1.8. STRELȚOV, L. ș. a. Colectectomia laparoscopică la pacienți cu intervenții chirurgicale abdominale anterioare. În: „*Chirurgia*”. București, România, 2022, v.117, supl. nr. 1, pp. 275-276. ISSN 1221-9118. <http://repository.usmf.md/20.500.12710/25055>
- 2.2. în lucrările conferințelor științifice internaționale (Republica Moldova)**
- 2.2.1. STRELȚOV, L. ș. a. Evaluarea factorilor de risc și profilaxia bolii tromboembolice în chirurgia litiazei biliare la pacienții vârstnici. Al XI-lea Congres al Asociației Chirurgilor „Nicolae Anestiadi” din Republica Moldova. Ediție specială și A XXXIII-a Reuniune a Chirurgilor din Moldova „Iacomi-Răzeșu”. În: *Arta Medica*, 2011, nr. 3(46), p. 15. pISSN: 1810-1852 eISSN: 1810-1879 <http://repository.usmf.md/20.500.12710/10264>
- 2.2.2. STRELȚOV, L. ș. a. Criterii de diagnostic și opțiuni chirurgicale în litiaza biliară asociată cu hepatita satelit. Al XI-lea Congres al Asociației Chirurgilor „Nicolae Anestiadi” din Republica Moldova. Ediție specială și A XXXIII-a Reuniune a Chirurgilor din Moldova „Iacomi-Răzeșu”. În: *Arta Medica*. 2011, nr. 3(46), pp. 14-15. pISSN: 1810-1852 eISSN: 1810-1879 <http://repository.usmf.md/20.500.12710/10263>
- 2.2.3. REVENCU, S. ș. a. Opțiuni diagnostice și de tratament în icterul mecanic. Al XII-lea Congres al Asociației Chirurgilor „Nicolae Anestiadi” din Republica Moldova. În: *Arta Medica*. 2015, nr. 3(56), pp. 180-181. pISSN: 1810-1852 eISSN: 1810-1879 <http://repository.usmf.md/20.500.12710/13752>
- 2.2.4. REVENCU, S. ș. a. Sindromul de abdomen acut chirurgical: diagnostic, tratament. Al XII-lea Congres al Asociației Chirurgilor „Nicolae Anestiadi” din Republica Moldova. În: *Arta Medica*. 2015; nr. 3(56), p. 94. pISSN: 1810-1852 eISSN: 1810-1879 <http://repository.usmf.md/20.500.12710/13615>
- 2.2.5. STRELȚOV, L. ș. a. Abordarea pacienților cu litiază biliară și icter cu o afecțiune hepatică preexistentă. Al XII-lea Congres al Asociației Chirurgilor „Nicolae Anestiadi” din Republica Moldova. În: *Arta Medica*. 2015, nr. 3(56), p. 185. pISSN: 1810-1852 eISSN: 1810-1879 <http://repository.usmf.md/20.500.12710/1-0263>
- 2.2.6. STRELȚOV, L. ș. a. Laparoscopia diagnostică-curativă în urgențele chirurgicale abdominale. Al XII-lea Congres al Asociației Chirurgilor „Nicolae Anestiadi” din Republica Moldova. În: *Arta Medica*. 2015, nr. 3(56), p. 184-185. pISSN: 1810-1852 eISSN: 1810-1879 <http://repository.usmf.md/20.500.12710/13761>
- 2.2.7. STRELȚOV, L. Estimarea corelației stresului oxidativ și intoxicației endogene în colelita litiazică. Al XIII-lea Congres al Asociației Chirurgilor „Nicolae Anestiadi” și al III-lea Congres al Societății de Endoscopie, Chirurgie miniminvasivă și Ultrasonografie „V.M.Guțu” din Republica Moldova. În: *Arta Medica*. 2019, nr. 3(72), p. 171. pISSN: 1810-1852 eISSN: 1810-1879 <http://repository.usmf.md/20.500.12710/10069>
- 2.2.8. STRELȚOV, L. ș. a. Rezolvare simultană a concomitenței colecistitei cronice litiazice și herniei ventrale. Al XIII-lea Congres al Asociației Chirurgilor „Nicolae Anestiadi” și al III-lea Congres al Societății de Endoscopie, Chirurgie miniminvasivă și Ultrasonografie „V.M.Guțu” din Republica Moldova. În: *Arta Medica*. 2019, nr. 3(72), p. 170. pISSN: 1810-1852 eISSN: 1810-1879 <http://repository.usmf.md/20.500.12710/10092>

2.2.9. MALOGHIN, V. ș.a. Litiiza biliară consecutivă excluderii duodenului din transit. Al XIII-lea Congres al Asociației Chirurgilor „Nicolae Anestiadi” și al III-lea Congres al Societății de Endoscopie, Chirurgie miniminvasivă și Ultrasonografie „V.M.Guțu” din Republica Moldova. În: *Arta Medica*. 2019, nr. 3(72), p. 152. pISSN: 1810-1852 eISSN: 1810-1879 <http://repository.usmf.md/20.500.12710/9964>

2.2.10. REVENCU, S. ș. a. Indicațiile tratamentului chirurgical tradițional (clasic) în coledocolitiază. Al XIII-lea Congres al Asociației Chirurgilor „Nicolae Anestiadi” și al III-lea Congres al Societății de Endoscopie, Chirurgie miniminvasivă și Ultrasonografie „V.M.Guțu” din Republica Moldova. În: *Arta Medica*. 2019, nr. 3(72), p. 78. pISSN: 1810-1852 eISSN: 1810-1879 <http://repository.usmf.md/20.500.12710/9546>

2.3. în lucrările conferințelor științifice naționale

2.3.1. STRELȚOV, L. ș. a. Litiiza biliară cu pancreatita acută și sindrom icteric. Conferința științifică „Nicolae Anestiadi – nume etern al chirurgiei basarabene”. În: *Arta Medica*. 2016. nr. 3(60), p. 159. pISSN: 1810-1852 eISSN: 1810-1879 <http://repository.usmf.md/20.500.12710/13334>

2.3.2. STRELȚOV, L. et al. Opportunities for diagnosis and treatment in degenerative complications in biliary lithiasis. În: *Rezumatul Congresului consacrat aniversării a 75-a de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*. 2020, p. 51. <http://repository.usmf.md/20.500.12710/15168>

2.3.3. STRELȚOV, L. ERCP or MRI colangiography in the diagnosis of colestatic jaundice in acute biliary pancreatitis. În: *Rezumatul Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță, Ed. 1*. 2021, p. 309. ISBN 978-9975-82-223-7 <http://repository.usmf.md/20.500.12710/18857>

2.3.4. STRELȚOV, L. et al. Association of two severe surgical emergencies – solution variant. În: *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*. 2022, nr. 3 An.1(29), p. 322. ISSN 2345-1467. <http://repository.usmf.md/20.500.12710/22263>

2.3.5. STRELȚOV, L. Colestatic cholemia in inflammatory complications of biliary lithiasis, stage treatment options. În: *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*. 2022, nr. 3 An.1(29), p. 316. ISSN 2345-1467. <http://repository.usmf.md/20.500.12710/22261>

Lucrări științifico-metodice și didactice

3. Manuale

3.1. manuale pentru învățământul universitar

3.1.1. ROJNOVEANU Gh ș. a. În: *BOLI CHIRURGICALE* (Sub redacția prof.dr. Gh.Rojnoveanu). Chișinău, Editura Print-Caro 2023, 436 p.

4. Note de curs. Suport de curs

8.1. ROJNOVEANU Gh ș. a. Note de curs la Boli chirurgicale pentru studenții a.IV, Facultatea de Medicină. *Centrul Poligrafic Medicina*, Chișinău, 2018. 308 p.

ADNOTARE Strelțov Liuba

„Opțiuni în diagnosticul și tratamentul colelitemiei colestazice în complicațiile litiazii biliare”

Teză de doctor în științe medicale, Chișinău, 2023

Structura tezei: introducere, 5 capitole, sinteza rezultatelor obținute, concluzii generale, recomandări practice, bibliografie din 204 de titluri, 10 anexe. Teza este expusă pe 158 pagini de text de bază și este ilustrată cu 35 figuri și 20 tabele. Rezultatele sunt publicate în 31 de lucrări științifice.

Cuvinte-cheie: litiază biliară, icter colestazic, complicațiile litiazii biliare, colelitemie colestazică, diagnostic, tratament

Scopul lucrării: Ameliorarea rezultatelor tratamentului chirurgical secvențial la pacienți cu litiază biliară complicată și colelitemie colestazică asociată, prin evaluarea eficacității metodelor de investigație și estimarea modalităților optime tehnico-tactice.

Obiectivele lucrării: (1) Studiul premizelor de apariție, particularităților fiziopatologice, metodelor de diagnosticare a colelitemiei colestazice și managementul pacienților cu litiază biliară în fază de complicație și colelitemie asociată. (2) Aprecierea particularităților clinice, dereglărilor homeostatice și eficacității diferitelor metode de investigație instrumentală în colelitemia colestazică, în funcție de complicația existentă. (3) Studiul comparativ a corelației intoxicației endogene și nivelului stresului oxidativ în diferite complicații ale litiazii biliare, cu aprecierea impactului acestora în selectarea termenilor și succesivității intervențiilor chirurgicale secvențiale. (4) Analiza randamentului diferitelor tehnici de abordare și argumentarea eficacității tratamentului secvențial aplicat, în funcție de complicația existentă. (5) Elaborarea protocolului diagnostic-curativ specific diferitelor complicații ale litiazii biliare asociate cu colelitemie colestazică.

Noutatea și originalitatea științifică: A fost realizat în premieră un studiu clinic multilateral la pacienții cu litiază biliară în fază de complicație și colelitemie colestazică asociată, prin estimarea particularităților aspectelor clinice, imagistice, biochimice și metodelor de tratament în diferite complicații. A fost efectuată o evaluare complexă sindromală a activității ficatului în patologie cu demonstrarea prevalenței inflamației mezenchimale și colestazei în toate complicațiile, cât și impactului lor în evoluția dereglărilor hepatoprive și hepatocitolitice. A fost demonstrată o activitate marcată de lipoperoxidare cu suprimare precoce a activității antioxidante în toate complicațiile. A fost evidențiată legătura directă în corelația nivelului de intoxicație endogenă și activității prooxidante în toate complicațiile, care s-a dovedit a fi mai accentuată în complicațiile infecțioase. A fost demonstrată posibilitatea utilizării discordanțelor valorice ale sistemelor pro- și antioxidant în argumentarea patogenică a amplorii intervenției chirurgicale și timpilor operatori. A fost elaborat și implementat în practică protocolul diagnostic-curativ specific diverselor complicații ale litiazii biliare asociate cu colelitemie.

Problema științifică importantă soluționată: În teză consistă în fundamentarea științifică a individualizării tacticilor și tehnicilor medico-chirurgicale în cazul abordării pacienților cu diferite complicații ale litiazii biliare asociate cu colelitemie colestazică și demonstrarea eficacității tratamentului secvențial în optimizarea managementului acestor pacienți, cu argumentarea etapelor și termenilor de intervenție.

Semnificația teoretică: Rezultatele cercetării completează studiile anterioare privind tratamentul sindromului de icter mecanic în litiază biliară, evidențind particularități clinice, diagnostice și de tratament dependent de factorul etiologic prevalent în apariția colelitemiei. A fost demonstrată corelația dintre intoxicația endogenă și suprimarea precoce a activității antioxidante în colelitemie cu dezvoltarea unui stres oxidativ sistemic în toate complicațiile examinate. A fost argumentată importanța decalajelor valorilor acestor parametri în selectarea timpilor intervenționale secvențiale. Rezultatele cercetării permit optimizarea managementului pacienților cu litiază biliară complicată și colelitemie colestazică asociată.

Valoarea aplicativă a lucrării: Rezultatele studiului pot fi utilizate ca dovezi elocvente în elaborarea unor strategii de tactică medico-chirurgicală. În baza lor au fost dezvoltate recomandări practice referitoare la opțiunile optime de diagnostic și tratament în diferite complicații ale litiazii biliare asociate cu colelitemie colestazică. De asemenea ele sunt utile pentru procesul didactic desfășurat cu medicii și medicii practicieni chirurghi.

Implementarea rezultatelor științifice: Rezultatele studiului, privind tactica de diagnostic și tratament, au fost implementate în activitatea secțiilor de chirurgie a SCM „Sf. Arh. Mihail”, în procesul didactic la Disciplina Chirurgie, Catedra de chirurgie nr.1 „Nicolae Anestiadi”, USMF „Nicolae Testemițanu”

ANNOTATION

Streltov Liuba

„Options in the diagnosis and treatment of cholestatic cholemia in complications of gallstones”

Thesis for PhD degree in medicine, Chisinau, 2023

Structure of the thesis: The thesis consists of the following compartments: introduction, 5 chapters, synthesis of the results obtained, general conclusions, practical recommendations, bibliography from 204 titles and 10 annexes. The thesis is exposed on 158 text pages and is illustrated with 35 figures and 20 tables. The results are published in 31 scientific papers.

Keywords: gallstones, cholestatic jaundice, complications of gallstones, cholestatic cholemia, diagnosis, treatment.

Purpose of the study: Improving the results of sequential surgical treatment in patients with complicated gallstones and associated cholestatic cholemia, by evaluating the effectiveness of investigation methods and estimating the optimal technical-tactical modalities.

Objectives of the study: (1) Studying the premises of occurrence, pathophysiological features, diagnostic methods of cholestatic cholemia and management of patients with gallstones in the phase of complications and associated cholemia. (2) Appreciation of clinical features, homeostatic disturbances and the effectiveness of different instrumental investigation methods in cholestatic cholemia, depending on the existing complication. (3) Comparative study of the correlation of endogenous intoxication and the level of oxidative stress in various complications of gallstones, with the assessment of their impact in the selection of the terms and sequence of sequential surgical interventions. (4) The analysis of the yield of different approach techniques and the argumentation of the effectiveness of the applied sequential treatment, depending on the existing complication. (5) Elaboration of the specific diagnostic-curative protocol for different complications of gallstones associated with cholestatic cholemia.

Scientific novelty and originality: For the first time, a multilateral clinical study was carried out in patients with gallstones in the phase of complications with cholestatic cholemia associated, by estimating the particularities of clinical, imaging, biochemical aspects and treatment methods. A syndromic complex evaluation of liver activity in the complications of gallstones associated with cholemia was performed with the demonstration of the impact of cholestasis and mesenchymal inflammation syndromes in the evolution of disorders of the hepatic synthesis function and hepatocytolysis. Marked lipoperoxidation activity and early suppression of antioxidant activity have been demonstrated in all complications. The direct relationship was highlighted in the correlation of the level of endogenous toxemia and pro-oxidant activity in all complications, which proved to be more pronounced in infectious complications. The possibility of using of the value discordances of the pro- and antioxidant systems in the pathogenetic argumentation of the extent of the surgical intervention and the operative times was demonstrated. The individualized diagnostic and treatment protocol for the various complications of gallstones associated with cholemia was developed and implemented in practice.

Solved scientific problem: in the thesis consists in the scientific substantiation of the individualization of medical-surgical tactics and techniques in the case of approaching patients with various complications of gallstones associated with cholestatic cholemia and the demonstration of the effectiveness of sequential treatment in optimizing the management of these patients, with the argumentation of the stages and terms of intervention.

Theoretical significance: The research results complete the previous studies on the treatment of the mechanical jaundice syndrome in gallstones, highlighting clinical, diagnostic and treatment particularities depending on the prevalent etiological factor in the occurrence of cholemia. The correlation between endogenous intoxication and early suppression of antioxidant activity in all complications of gallstones with the development of systemic oxidative stress was studied and established. The importance of the value gaps of these parameters in the selection of times of interventional stages was argued. The results of the research allow the optimization of the management of patients with complicated gallstones and associated cholestatic cholemia.

Application value: The results of the study can be used as eloquent evidence in the development of medical-surgical tactical strategies. Based on them, practical recommendations were developed regarding the optimal diagnostic and treatment options in various complications of gallstones associated with cholestatic jaundice. They are also useful for the didactic process carried out with doctors and medical practitioners.

Implementation of the scientific results: The results of the study, regarding the diagnosis and treatment tactics in cholestatic cholemia in patients with complicated gallstones, were implemented in the activity of the surgery departments of Hospital „St. Arch. Mihail”, in the didactic process at the Discipline of Surgery, Department of Surgery no.1 „Nicolae Anestiadi”, SUMF „Nicolae Testemițanu”.

АННОТАЦИЯ Стрельцов Люба

„Варианты диагностики и лечения холестатической холемии при осложненной желчнокаменной болезни” .

Диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, Кишинэу, 2023.

Структура диссертации: введение, 5 ознакомительных глав, обобщение полученных результатов, выводы и рекомендации, библиография из 204 наименований, 10 приложений, 158 страниц основного текста, 35 рисунков, 20 таблиц. Результаты исследования опубликованы в 31 научных работах.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, холестатическая желтуха, осложнения желчнокаменной болезни, холестатическая холемия, диагностика, лечение.

Цель исследования: Улучшение результатов последовательного хирургического лечения больных с осложненной желчнокаменной болезнью и сочетанной холестатической холемией путем оценки эффективности методов исследования и определение оптимальных технико-тактических способов лечения.

Задачи исследования: (1)Изучение предпосылок возникновения, патофизиологических особенностей, методов диагностики и тактики ведения больных с желчнокаменной болезнью в фазе осложнений и сопутствующей холемией. (2)Оценка клинических особенностей, гомеостатических нарушений и эффективности различных инструментальных методов исследования при холестатической холемии в зависимости от имеющегося осложнения. (3)Сравнительное изучение взаимосвязи эндогенной интоксикации и оксидативного стресса при различных осложнениях желчнокаменной болезни с оценкой их влияния на выбор сроков оперативных вмешательств. (4)Анализ результативности различных методов лечения и аргументация эффективности применяемого последовательного лечения в зависимости от имеющегося осложнения. (5)Разработка специфического лечебно-диагностического протокола при различных осложнениях желчнокаменной болезни, с сопутствующей холестатической холемией.

Научная новизна работы: Проведено многостороннее клиническое изучение у больных с осложненной желчнокаменной болезнью и сопутствующей холестатической холемией с оценкой особенностей клиники, биохимических анализов и методов лечения. Проведена комплексная оценка деятельности печени с демонстрацией влияния синдромов холестаза и мезенхимального воспаления, на развитие нарушений печеночных функций синтеза и цитолиза. Выраженная активность перекисного окисления липидов и раннее подавление антиоксидантной активности были продемонстрированы при всех осложнениях. Выявлена прямая линейная зависимость в соотношении уровня эндогенной интоксикации и про-оксидантной активности при всех осложнениях, которая оказалась более выраженной при инфекционных. Показана возможность использования результатов соотношений про- и антиоксидантной систем в патогенетической аргументации объема вмешательства и сроков операции. Разработан и внедрен в практику индивидуальный лечебно-диагностический протокол при различных осложнениях желчнокаменной болезни, ассоциированных с холемией.

Главная решенная проблема: в диссертации заключается в научном обосновании индивидуализации лечебно-хирургической тактики при лечении больных с различными осложнениями желчнокаменной болезни, с сочетанной холестатической холемией, и демонстрации эффективности последовательного этапного лечения, с аргументацией этапов и сроков вмешательства.

Теоретическая значимость: Результаты исследования дополняют предыдущие по лечению механической желтухи при желчнокаменной болезни, выделяя особенности клиники, диагностики и лечения в зависимости от преобладающего этиологического фактора холемии. Установлена линейная зависимость между эндогенной интоксикацией и ранним подавлением антиоксидантной активности при всех осложнениях желчнокаменной болезни с развитием системного оксидативного стресса. Подтверждена и аргументирована важность этих параметров при выборе времени этапов вмешательства. Результаты исследования позволяют оптимизировать тактику ведения больных с осложненными желчнокаменной болезнью и сочетанной холестатической холемией.

Практическая значимость исследования: Результаты исследования могут быть использованы в качестве доказательства при разработке лечебно-хирургической тактики. На их основе разработаны практические рекомендации относительно оптимальных вариантов диагностики и лечения этих патологий. Они также полезны для учебного процесса, проводимого с врачами резидентами и практикующими хирургами.

Внедрение результатов исследования. Результаты исследования относительно лечебно-диагностической тактики при холестатической холемии у больных с осложнениями желчнокаменной болезни внедрены в деятельность хирургических отделений больницы «Св. Арх. Михаил», в учебном процессе на кафедре хирургии № 1 «Николае Анестиади», ГМФУ «Николае Тестемицану».

STRELȚOV LIUBA

**OPȚIUNI ÎN DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL COLEMIEI COLESTATICE ÎN
COMPLICAȚIILE LITIAZEI BILIARE**

321.13 – chirurgie

Autoreferatul tezei de doctor în științe medicale

Aprobat spre tipar: 27.10.2023 1/16
Hârtie 80gr/m². Tipar laser.
Coli de tipar 1,92.

Formatul hârtiei 60x84
Tiraj 50 ex.
Comanda nr. 07

ÎI „Covalciuc Maria” Chișinău, str. Vl. Korolenko 61/3