

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

Cu titlu de manuscris

CZU: [616.65-007.61+616.65-002-036.12]-07-089(043.2)

**BOBU VICTOR**

**ASPECTE CLINICO-DIAGNOSTICE ȘI CURATIVE**  
**ÎN TRATAMENTUL HIPERPLAZIEI BENIGNE DE PROSTATĂ**  
**ASOCIATĂ CU PROSTATITĂ CRONICĂ**

**321.22 – UROLOGIE ȘI ANDROLOGIE**

**Teză de doctor în științe medicale**

**Conducător științific**

**Tănase Adrian**

doctor habilitat în științe medicale,  
profesor universitar.

**Consultant științific**

**Zota Eremei**

doctor habilitat în științe medicale,  
profesor universitar,  
Membru corespondent al AȘM

**Autor**

**Bobu Victor**

**Chișinău, 2025**

© Bobu Victor, 2025

## CUPRINS

|   |    |
|---|----|
| <b>ADNOTARE (română, rusă, engleză).....</b>  | 5  |
| <b>LISTA TABELELOR.....</b>   | 8  |
| <b>LISTA FIGURILOR.....</b>   | 9  |
| <b>LISTA ABREVIERILOR.....</b>  | 11 |
| <b>INTRODUCERE.....</b>   | 14 |
| <b>1. HIPERPLAZIA BENIGNĂ DE PROSTATĂ – ETIOPATOGENIE, CARACTERISTICI CLINICO-DIAGNOSTICE ȘI MORFOLOGICE. ASPECTE ISTORICE ȘI CONTEMPORANE.....</b> | 24 |
| 1.1. Examinarea în decurs istoric a problemelor de patogenie și tratament a HBP.....  | 24 |
| 1.2. Aspecte ontogenetice, anatomie topografică și zonală a prostatei.....  | 28 |
| 1.3. Considerațiuni de morfologie funcțional-celulară și fiziologie a prostatei.....  | 31 |
| 1.4. Incidența și conceptele de etiologie și morfogeneză a HBP.....   | 36 |
| 1.5. Diagnosticul și principiile de clasificare clinico-morfologică în HBP și inflamație....  | 40 |
| 1.6. Strategii de tratament medico-chirurgical în HBP, avantaje și dezavantaje.....   | 46 |
| <b>1.7. Concluzii la capitolul 1.....</b>   | 52 |
| <b>2. MATERIAL ȘI METODE: MANAGEMENTUL CERCETĂRII ȘI CARACTERISTICA LOTURILOR INCLUSE ÎN STUDIU.....</b>  | 54 |
| 2.1. Caracteristica generală a cercetării și proiectarea loturilor de studiu.....   | 54 |
| 2.2. Metodologia diagnosticului clinico-paraclinic și imagistic.....  | 58 |
| 2.3. Caracteristica generală a loturilor și materialului de studiu.....   | 61 |
| 2.4. Tactici medico-chirurgicale și procedee aplicate în loturile de studiu.....  | 64 |
| 2.5. Metode de evaluare a hemostazei în loja reziduală chirurgicală și serul sanguin.....   | 67 |
| 2.6. Metode de identificare a profilului morfologic al leziunilor și inflamației în HBP.....  | 69 |
| 2.7. Metode de prelucrare și evaluare statistică a rezultatelor obținute.....   | 71 |
| <b>2.8. Concluzii la capitolul 2.....</b>   | 71 |
| <b>3. OPȚIUNI DIAGNOSTICE ȘI DE CONDUITĂ MEDICO -CHIRURGICALĂ ÎN HBP VOLUMINOASĂ ȘI PROSTATITĂ.....</b>   | 73 |
| 3.1. Caracteristica de prezentare clinică și a complicațiilor în HBP voluminoasă.....   | 73 |
| 3.2. Diagnosticul și considerațiuni privind explorarea radioimagică a HBP.....  | 77 |
| 3.3. Caracteristica distinctivă a manevrelor medico-chirurgicale și monitorizarea a lojei după adenomectomie.....                                   | 81 |
| <b>3.4. Concluzii la capitolul 3.....</b>   | 84 |

|  |     |
|--|-----|
| <b>4. EVALUAREA INDICILOR INTOXICAȚIEI ENDOGENE, STRESULUI OXIDATIV ȘI PROTECȚIEI ANTIOXIDANTE ÎN HBP ȘI APLICABILITATEA CLINICĂ .....</b>                     | 85  |
| <b>4.1. Caracteristica enzimelor proteolitice la nivelul lojei chirurgicale și serul sanguin</b>   | 85  |
| 4.1.1. Determinarea modificărilor proteinei totale, indicilor SN, MMM în serul sanguin și eliminările din lojă la pacienții cu HBP, precum și a enzimelor..... | 85  |
| 4.1.2. Caracteristica valorilor enzimelor lizozomale în serul sanguin și eliminările din lojă la pacienții cu HBP.....   | 88  |
| <b>4.2. Caracteristica modificărilor stresului oxidativ și ale sistemului antioxidant</b>  | 91  |
| 4.2.1. Caracteristica sistemului oxidativ și a valorilor indicilor peroxidării.....  | 91  |
| 4.2.2. Caracteristica valorilor indicilor sistemului antioxidant.....  | 93  |
| <b>4.3. Concluzii la capitolul 4.....</b>  | 95  |
| <b>5. RELEVANȚE MORFOLOGICE ALE HBP ASOCIATĂ CU PROSTATITĂ ÎN REZOLVARE CHIRURGICALĂ. CARACTERISTICA EVOLUȚIEI PERIOADEI DE RECUPERARE .....</b>               | 97  |
| 5.1. Caracteristica morfologică ale hiperplaziei nodulare benigne a prostatei cu aspecte de morfogeneză .....  | 97  |
| 5.2. Relevanțe histologice ale proceselor identificate în HBP și la frontiera de enucleare...  | 105 |
| 5.3. Inflamația și profilul imunohistochimic a populației limfocitare în HBP.....  | 111 |
| 5.4. Particularitățile inflamatorii în HBP, relevanța statistică a gradului de activitate.....   | 115 |
| 5.5. Caracteristica obținerii intra- postoperatorii perioadei precoce și recuperare tardivă (Raportare de caz clinic).....                                     | 120 |
| <b>5.6. Concluzii la capitolul 5.....</b>  | 124 |
| <b>SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE.....</b>  | 126 |
| <b>CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI.....</b>  | 131 |
| <b>BIBLIOGRAFIE.....</b>   | 133 |
| <b>ANEXE. Anexa.1. Designul general de studiu, chestionare, anchete de cercetare.....</b>  | 154 |
| Anexa 2 Brevete de invenție / Certificate OS AGPI, Certificate de inovator.....  | 157 |
| Anexa 3 Acte de implementare a procedurii novator în practica medicală.....  | 162 |
| Anexa 4. Diagrame de repartitie a pacienților, datelor obținute în funcție de loturi.....  | 163 |
| Anexa 5. Certificate de inovator și acte de implementare în procesul științific, practic și didactic.....  | 165 |
| Anexa 6. Relevanțe morfopatologice de macroscopie și microscopie.....  | 169 |
| Anexa 7. Relevanțe și opțiuni intra- postoperatorii, perioadei precoce și recuperare tardivă. Raportare de caz clinic.....                                     | 170 |
| <b>DECLARAȚIA privind asumarea răspunderii.....</b>  | 172 |
| <b>Curriculum vitae.....</b>   | 173 |

## ADNOTARE

**BOBU Victor „Aspecte clinico-diagnostice și curative în tratamentul hiperplaziei benigne de prostată asociată cu prostatita cronică”.** Teză de doctor în științe medicale, Chișinău, 2025

**Structura tezei.** Materialele tezei sunt expuse pe 175 pagini: introducere, 5 capitole, sinteza rezultatelor obținute, concluzii generale și recomandări, bibliografia din 274 surse, 7 anexe, 132 pagini dactilografiate de text de bază, 44 figuri, inclusiv imagini, 25 tabele. Rezultatele obținute sunt publicate în 16 lucrări științifice, inclusiv peste hotare, 2 brevete și 10 certificate de novator.

**Cuvinte-cheie:** HBP, prostatită, diagnostic clinic, adenomectomie, homeostază, drenarea lojei, biochimie, morfopatologie, imunohistochimie.

**Domeniul de studiu:** urologie.

**Scopul lucrării:** Optimizarea atitudinii diagnostic-curative la pacienții cu hiperplazie benignă de prostată voluminoasă asociată cu prostatită cronică.

**Obiectivele cercetării:** 1. Studierea particularităților clinice și factorilor de risc la pacienții cu HBP voluminoasă asociată cu prostatită cronică, cu indicații privind tratamentul chirurgical deschis. 2. Analiza comparativă a rolului predictiv ai parametrilor inflamatorii, ai homeostaziei și ai sistemului antioxidant / stresului oxidativ la nivel local și general, pre- și postoperatoriu pe termen scurt și lung la pacienții operați deschis cu HBP asociată cu prostatită cronică. 3. Caracterizarea modificărilor morfologice locale precum și a severității inflamației la nivelul componentelor structurale ale HBP și lojei reziduale la pacienții operați. 4. Analiza rezultatelor postoperatorii pe termen scurt și lung la pacienții cu hiperplazie benignă de prostată după adenomectomia deschisă.

**Noutatea și originalitatea științifică** constă în confirmarea prezenței proceselor inflamatorii la nivelul HBP în perioada preoperatorie atât din punct de vedere biochimic, cât și morfologic, precum și în atestarea importanței lor pentru apariția complicațiilor postoperatorii. Am stabilit că drenarea lojei adenomului operat, acționând prin reducerea inflamației locale, contribuie la o evoluție postoperatorie mai favorabilă.

**Problema științifică importantă soluționată în teză** constă în confirmarea prezenței morfologice a inflamației locale în cadrul HBP asociate cu prostatită cronică, care depinde direct de creșterea activității markerilor endotoxicozei, enzimelor proteolitice, lizozomale și dereglările echilibrului prooxidant/antioxidant în ser sangvin, la nivelul țesutului adenomatos și în loja postadenomectomică. Severitatea procesului inflamator la nivelul prostatei operate deschis depinde în mod direct și de riscul unei evoluții nefavorabile a HBP în urma operației deschise.

**Semnificația teoretică** a lucrării științifice efectuate rezidă în prezentarea dovezilor concludente privind existența indubitabilă a unui component inflamator în patogeneză complexă ale HBP voluminoase. A fost demonstrată utilitatea indicatorilor biochimici ai inflamației ca criterii prognostice în determinarea severității maladii, riscului complicațiilor postoperatorii și în elaborarea măsurilor profilactice.

**Valoarea aplicativă a lucrării** pentru practica medicală de specialitate constă în concretizarea a 3 direcții posibile de optimizare a managementului HBP voluminoase asociate cu prostatită cronică, care se operează deschis. A fost demonstrat rolul predictiv privind dezvoltarea complicațiilor postoperatorii al indicatorilor biochimici ai inflamației. A fost identificat rolul lor patogenetic, fapt ce deschide noi posibilități de influențare terapeutică a evoluției HBP. S-a constatat, de asemenea, că drenarea-irigarea lojei postadenomectomice se recomandă a fi aplicată în cadrul operațiilor deschise ale HBP.

**Implementarea rezultatelor științifice.** Au fost implementate în cadrul activității didactice a Catedrei de Urologie și Nefrologie chirurgicală, IP USMF „Nicolae Testemițanu”, activitatea științifico-practică a Laboratorului de biochimie și a Laboratorului de morfologie, catedra histologie, citologie și embriologie, IP USMF „Nicolae Testemițanu”, în practica medicală a IMSP SCM „Sfânta Treime”.

## АННОТАЦИЯ

**БОБУ Виктор** «Клинико-диагностические и лечебные аспекты лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы, ассоциированной с хроническим простатитом». Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук, Кишинев, 2025.

**Структура диссертации.** Материалы диссертации представлены на 175 страницах, в том числе: введение, 5 глав, обобщение полученных результатов, общие выводы и рекомендации, библиография из 274 источника, 7 приложений, 132 машинописных страниц основного текста, в том числе 25 таблиц, 44 рисунков. Полученные результаты опубликованы в 16 научных статьях, в том числе за рубежом, 2 патента на изобретения и 10 свидетельств новатора. **Ключевые слова:** доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ), хронический простатит (ХП), клинический диагноз, аденоэктомия, гомеостаз, дренирование ложи, биохимия, морфопатология, иммуногистохимия. **Область исследования:** урология. **Основная цель работы:** Оптимизация диагностической и лечебной тактики у больных с массивной доброкачественной гиперплазией предстательной железы на фоне ХП. **Задачи исследования:** 1. Изучение клинических особенностей и факторов риска у больных с массивной ДГПЖ на фоне ХП, имеющих показания к открытому хирургическому лечению. 2. Сравнительный анализ прогностической роли показателей воспаления, гомеостази и антиоксидантной системы/оксидативного стресса на местном и общем уровне, до- и в раннем послеоперационном периоде, а также в отдаленном периоде у больных, перенесших открытые операции по поводу ДГПЖ на фоне ХП. 3. Характеристика местных морфологических изменений, в том числе выраженности воспаления на уровне структурных компонентов ДГПЖ и остаточного ложа у оперированных больных. 4. Анализ ранних и отдаленных послеоперационных результатов у больных ДГПЖ после открытой аденоэктомии. **Новизна и научная оригинальность** заключается в биохимическом и морфологическом подтверждении наличия воспалительных процессов на уровне ДГПЖ в предоперационном периоде, а также в доказательстве их значимости для развития послеоперационных осложнений. Показано, что дренирование ложи оперированной аденомы, действуя за счет уменьшения местного воспаления, способствует более благоприятному развитию послеоперационного периода. **Решенная важная научная задача** состоит в морфологическом подтверждении наличия локального воспаления при ДГПЖ ассоциированной с ХР, что коррелирует с повышением активности маркеров эндотоксикоза, протеолитических ферментов, лизосомальных ферментов и нарушениями прооксидантно-антиоксидантного баланса в сыворотке крови, на уровне аденоматозной ткани и в постаденоматомической ложе. Выраженность воспалительного процесса на уровне оперированной простаты открытым способом напрямую коррелирует с риском неблагоприятного исхода ДГПЖ после открытой операции. **Теоретическая значимость проведенной научной работы** заключается в представлении убедительных доказательств несомненного существования воспалительного компонента в сложном патогенезе массивного ДГПЖ. Продемонстрирована потенциальная важность биохимических показателей воспаления в качестве прогностических критериев при оценке тяжести заболевания, риска послеоперационных осложнений и при разработке профилактических мероприятий. **Прикладное значение работы** заключается в определении трех возможных направлений оптимизации ведения оперированных открытым способом массивных ДГПЖ ассоциированных с ХП. Продемонстрирована прогностическая роль биохимических показателей воспаления на развитие послеоперационных осложнений. Выявление их патогенетической роли открывает новые возможности для терапевтического воздействия на эволюцию ДГПЖ. Метод дренирования-орошения ложи после аденоэктомии рекомендован к применению в открытой хирургии ДГПЖ.

**Внедрение научных результатов.** Полученные результаты внедрены в учебный процесс кафедры Урологии и Хирургической Нефрологии ГМФУ им. Николае Тестемицану, в научно-практическую деятельность лаборатории биохимии и лаборатории морфологии кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии ГМФУ им. Николае Тестемицану, в лечебную практику МКБ «Святая Троица».

## ANNOTATION

**BOBU Victor** "Clinical-diagnostic and curative aspects in the treatment of benign prostatic hyperplasia associated with chronic prostatitis". PhD thesis, Chisinau, 2025

**Thesis structure.** The thesis materials are presented on 175 pages, including: introduction, 5 chapters, synthesis of the obtained results, general conclusions and recommendations, bibliography from 274 sources, 7 appendices, 132 typed pages of basic texts, including 25 tables and 44 figures. The results obtained are published in 16 scientific papers in country and abroad, 2 invention patents and 10 innovator certificates.

**Key words:** benign prostatic hyperplasia (BPH), prostatitis (CP), clinical diagnosis, adenectomy, drainage-irrigation of postadenectomic residual lodge, biochemistry, morphopathology, immunohistochemistry.

**Field of study:** urology.

**The purpose of the research:** Optimizing the diagnostic-curative attitude in patients with benign prostatic hyperplasia associated with chronic prostatitis.

**Research objectives:** Clinical features and risk factors evaluation among patients with large BPH associated with CP presenting indications for open surgical treatment. Dynamic changes and predictive role of inflammatory, homeostasis and antioxidant/ oxidative stress parameters assessment at local and general, preoperative and early/ late postoperative levels in patients undergoing open surgery for BPH associated with CP. Local morphological changes study of inflammation of the structural components of BPH and postsurgical residual lodge in this group of patients. Determination of the role of postoperative drainage of postadenectomic residual lodge on postoperative outcome after open surgery.

**The novelty and scientific originality of the study** lies in confirming the presence of inflammatory processes in large BPH in the preoperative period both biochemically and morphologically, as well as attesting their importance for the development of postoperative complications. It has been shown that drainage of the operated adenoma residual lodge, acting by reducing local inflammation, contributes to a more favorable postoperative outcome.

**The important scientific problem solved in the study** is based on confirmation of the morphological presence of local inflammation in large BPH associated with CP, which correlates with increased activity of endotoxin markers, proteolytic enzymes, lysosomal enzymes and disturbances of prooxidant/ antioxidant balance in blood serum, adenomatous tissue and in the postadenectomy residual lodge. The inflammation severity in BPH tissue directly correlates with the risk of unfavorable evolution of large BPH following open surgery.

**The theoretical significance of the thesis** lies in the presentation of conclusive evidence for the undoubted existence of an inflammatory component in the complex pathogenesis of large BPH. There was demonstrated potential usefulness of biochemical indicators of inflammation as prognostic criteria in the assessment of disease severity, of the risk of postoperative complications and in the development of prophylactic measures.

**The practical value** of the work comes from three possible ways of management optimization of large BPH associated with chronic prostatitis, which is operated openly. First, the predictive role of biochemical indicators of inflammation on the development of postoperative complications was demonstrated. The identification of their pathogenetic role opens new possibilities to influence the evolution of BPH. The post-adenectomy residual lodge drainage-irrigation method is recommended to be applied in open BPH surgery.

**Implementation of scientific results.** The results were implemented in the didactic activity of the Department of Urology and Surgical Nephrology, "Nicolae Testemitanu" SUMP, in the scientific-practical activity of the Biochemistry Laboratory and the Morphology Laboratory, Department of Histology, Cytology and Embryology, "Nicolae Testemitanu" SUMP, in the medical practice of Municipal Clinical Hospital "Sfanta Treime".

## LISTA TABELELOR

| <b>Tabelul</b> | <b>Denumirea</b>   | <b>Pagina</b> |
|----------------|--|---------------|
| Tabelul 2.1    | Repartiția afecțiunilor concomitente somatice în HBP   | 63            |
| Tabelul 2.2    | Repartiția explorărilor biochimice în funcție de direcții diagnostice și loturi  | 67            |
| Tabelul 2.3    | Caracteristica explorărilor histopatologice pe loturi (cifre absolute și%)   | 70            |
| Tabelul 3.1    | Repartiția pacienților în funcție de sindromul retenției urinii la internare   | 73            |
| Tabelul 3.2    | Repartiția valorilor medii a indicelui LUTS în funcție de loturi   | 74            |
| Tabelul 3.3    | Repartiția valorilor medii a indicilor specifici IPSS și Qol în funcție de loturi  | 74            |
| Tabelul 3.4    | Repartiția patologiilor concomitente în sistemul urogenital  | 75            |
| Tabelul 3.5    | Repartiția valorilor medii de laborator ale sumarului urinei   | 75            |
| Tabelul 3.6    | Repartiția valorilor medii ale analizei sângelui periferic.  | 76            |
| Tabelul 3.7    | Repartiția valorilor medii ale parametrilor biochimici generali  | 77            |
| Tabelul 3.8    | Valorile medii ale parametrilor imagistici   | 78            |
| Tabelul 3.9    | Repartiția valorilor medii ecografice ale volumului prosta   | 78            |
| Tabelul 3.10   | Repartiția tacticii medico-chirurgicale intervenționale paliative  | 82            |
| Tabelul 4.1    | Modificările PT, indicilor SN, MMM în serul sanguin și eliminările din lojă  | 85            |
| Tabelul 4.2    | Modificările proteazelor acide, neutre și alcaline în serul sanguin și din eliminările din loja postoperatorie                 | 87            |
| Tabelul 4.3    | Modificările activității proteazelor în componentul eritocitar sanguin și eritrocitele din eliminările din loja postoperatorie | 87            |
| Tabelul 4.4    | Activitatea enzimelor lizozomale în serul sanguin și eliminările din lojă la pacienții cu HBP                                  | 89            |
| Tabelul 4.5    | Modificările proceselor de peroxidare a lipidelor în serul sanguin și eliminările din lojă la pacienții cu HBP                 | 92            |
| Tabelul 4.6    | Modificările sistemului antioxidant în serul sanguin și eliminările din lojă la pacienții cu HBP                               | 94            |
| Tabelul 5.1.   | Repartiția HBP după volumul morfologic în funcție de loturi și vârstă  | 99            |
| Tabelul 5.2.   | Repartiția HBP în funcție de procesul inflamator și vârstă pe loturi   | 106           |
| Tabelul 5.3.   | Repartiția proceselor patologice asociate în funcție de structurile nodulului HBP  | 108           |
| Tabelul 5.4.   | Analiza corelațională a proceselor patologice în HBP   | 111           |
| Tabelul 5.5.   | Repartiția comparativă între loturi a statutului pacientului la externare  | 123           |
| Tabelul 5.6.   | Repartiția indicilor calității managementului chirurgical la externare   | 123           |



## LISTA FIGURILOR

| <b>Figura</b> | <b>Denumirea</b>  | <b>Pagina</b> |
|---------------|---|---------------|
| Figura 1.1    | Anatomia zonală a Prostataei după McNeal.....   | 30            |
| Figura 1.2.   | Distribuția globală specifică vârstei a prevalenței HBP în perioada 2000-2019.....  | 36            |
| Figura 2.1    | Aspect topografic a tractului urinar inferior în HBP voluminoasă.....   | 54            |
| Figura 2.2    | Repartizarea bărbaților loturilor de studiu conform criteriilor de vârstă.....  | 61            |
| Figura 2.3    | Repartiția donatorilor de ser sanguin în funcție de vârstă în Lc-1.....   | 62            |
| Figura 2.4    | Lc-2. Circumstanțele decesului.....   | 62            |
| Figura 2.5    | Aspect macroscopic a piesei anatomic-chirurgicale – nodulilor a HBP.  | 64            |
| Figura 2.6    | Diagrama funcționii dispozitivului de drenare-irigare în segmentul urocisto-prostatic în secțiune longitudinală.....  | 65            |
| Figura 2.7    | Diagrama funcționii dispozitivului la nivel de uretră în secțiune transversală.....   | 65            |
| Figura 2.8    | Diagrama funcționalității sistemului de drenare-irigare aplicat în intervențiile de andenoectomie în <b>LS2</b> .....   | 66            |
| Figura 2.9    | Diagrama funcționalității sistemului de drenare-irigare aplicată în adenomectomie în <b>LS2</b> .....   | 66            |
| Figura 3.1    | Aspect de ansamblu a TC.: A) Diverticul antero-lateral (săgeată) de dimensiuni impresionante al urocistului; B) Adenom prostatic voluminos (săgeată) în complicații cu RUC și diverticul a urocistului. | 79            |
| Figura 3.2.   | TC: A) Adenom prostatic voluminos gr II-III, imagine frontală; B) Diverticul vezical gigant, localizare posterior-laterală-cateterism transuretral a urocistului.....                                   | 80            |
| Figura 3.3    | Aspecte ale adenomului prostatic voluminos cu semne de umbră – urina reziduală: A) până la micțiune; B) după micțiune.....  | 80            |
| Figura 3.4    | Scintigrafia dinamică renală cu izotop Tc99m (40MBk).....   | 81            |
| Figura 5.1.   | Particularități macroscopice ale nodulilor în HBP.....  | 98            |
| Figura 5.2.   | Aspect morfologic brut a HBP în noduli de tip ”strugure” enucleat și atestat ocazional în LC-2.....   | 98            |
| Figura 5.3    | Structura și textura nodulului prostatic în HBP voluminos.....  | 100           |
| Figura 5.4    | Aspect lobular-nodular microchistic cu leziuni inflamatorii.....  | 100           |
| Figura 5.5.   | Structura microscopică de ansamblu a nodulilor în HBP.....  | 101           |
| Figura 5.6    | Structura lobulilor HBP cu particularități de hiperplazie și atrofie chistică.....  | 102           |
| Figura 5.7    | Relevanțe a morfogenezei HBP -Nodul acinar nou format.....  | 103           |
| Figura 5.8    | Procese hiperplazice proliferative glandular-stromale în HBP.....   | 104           |

|              |   |     |
|--------------|---|-----|
| Figura 5.9   | Structura microscopică de ansamblu a nodulului în HBP asociat cu prostatită.....  | 105 |
| Figura 5.10  | Repartizarea patologiei atestate incidental în prostată la bărbații din LC-2.....   | 106 |
| Figura 5.11  | Nodulul hiperplazic ”pur” cu zona marginală intactă – lipsa unui oarecare proces inflamator cronic sau activ.....         | 107 |
| Figura 5.12  | Nodulul HBP ”pur” cu zona marginală în leziuni inflamatorii active distructive cu țesuturi de prostată inflamată.....     | 107 |
| Figura 5.13  | Leziuni inflamatorii ale componentelor stromo-glandulare a nodulilor HBP.....   | 109 |
| Figura 5.14  | Relevanță microscopică de ansamblu ale leziunilor distrofice și inflamatorii.....   | 109 |
| Figura 5.15  | Leziuni vasculare și circulatorii în stroma nodulilor.....  | 109 |
| Figura 5.16  | Proces inflamator cronic în zona periferică de enucleare a nodulilor în HBP.....  | 109 |
| Figura 5.17  | Leziuni inflamatorii cu eozinofilie semnificativă în infiltratul stromal-glandular polimorfocelular.....                  | 110 |
| Figura 5.18  | Proces inflamator de tip granulomatos cu simplaste celulare gigante polinucleare.....                                     | 110 |
| Figura 5.19  | Caracteristica procesului inflamator în zona reziduală de clivaj a prostatei.....   | 112 |
| Figura 5.20  | Caracteristica procesului inflamator activ în zona reziduală a prostatei.....   | 112 |
| Figura 5.21  | Limfocite T CD3-pozitive în componentului fibro-glandular în HBP  | 113 |
| Figura 5.22  | Populațiile limfocitare T CD8-pozitive în componentului fibro-glandular în HBP.....                                       | 113 |
| Figura 5.23  | Limfocite B, CD20-pozitive. în componentului fibro-glandular în HBP.....  | 114 |
| Figura 5.24  | Distribuția activității proceselor inflamatorii în stroma fibro-musculară a HBP.....                                      | 116 |
| Figura 5.25  | Distribuție a pacienților în baza activității proceselor inflamatorii în componentul glandular (acinar-ductal) a HBP..... | 117 |
| Figura 5.26  | Distribuția activității proceselor inflamatorii în zona periferică de enucleare a nodulilor .....                         | 117 |
| Figura 5.27  | Scanarea multidimensională a tipului de răspândire a procesului inflamatoriu.....   | 119 |
| Figura 5.28  | Distribuție a activității proceselor inflamatorii micro- și macrofocale în zona de enucleare.....                         | 119 |
| Figura 5.29. | Raportare de caz clinic. Aspecte a managementului postoperator.....   | 122 |
|              |   |     |

## LISTA ABREVIERILOR

PC – prostatita cronică  
CP – cancerul de prostată  
AAT-DPPH - activitatea antioxidantă totală prin testul DPPH  
ADN – acid dezoxiribonucleic  
AP – adenom de prostată  
Arilsulf – arilsulfataza  
ATP – adenzină trifosfat  
BCR - Boala Cronică Renală  
Bcl-2 - limfomul cu celule B-2  
 $\beta$ -gal -  $\beta$ -galactozidaza  
 $\beta$ -glu -  $\beta$ -glucozidaza  
CAT - catalaza  
CatD - catepsina D  
CatG - catepsina G  
CC - compuși carbonilici  
CD - conjugate cetodienice  
CP - cancerul de prostată  
DAM - dialdehida malonică  
ECG – electrocardiograma  
EA - efecte adverse  
EHO CG – ecocardiografie  
FAc – fosfataza acidă  
FAI – fosfataza alcalină  
FEG - factorul de creștere epidermală  
FGF- $\beta$  - factorul de creștere a fibroblaștilor -  $\beta$   
G6PDH – glucozo-6-fosfat dehidrogenaza  
GMPc – guanozină monofosfat ciclică  
GP - glanda prostată  
GPx – glutation peroxidaza  
GR – glutation reductaza  
GSH – glutation redus  
GSSG – glutation oxidat  
GST – glutation-S-transferaza  
HBP - hiperplazie benignă de prostată

HMWCK p63 - citokeratina cu masa moleculară mare p63  
HPL - hidroperoxizi lipidici  
HTA - Hipertensiune arterială  
IL-6 – interleukina 6  
IGF - factorul de creștere de tip insulenic (Insulin-like growth factor)  
IRM - imagistica prin rezonanță magnetică  
IPSS - scorul internațional al simptomelor provocate de adenomul prostatic  
JPU – joncțiune pielo-ureterală  
JUV – joncțiune uretero-vezicală  
kDa – kilodaltoni  
LDH – lactat dehidrogenaza  
LUTS - Simptome ale tractului urinar inferior (Lower Urinary Tract Symptoms)  
MB – markeri biochimici  
MIST - opțiuni de terapie chirurgicală minim invazivă  
MPO – mieloperoxidaza  
mPTP – porul de tranziție a permeabilității mitocondriale  
(mitochondrial permeability transition pore)  
NAG – N-acetil- $\beta$ -D-glucozaminidaza  
NO $\cdot$  – radicalul oxid nitric  
NSP - nodulul stromal primordial  
NMIm - noduli mezenchimali imaturi  
NSFB - nodul stromali fibroblastici  
NSFM - noduli stromali fibromusculari  
NSM - noduli stromali musculari  
OPL - oxidarea peroxidică a lipidelor  
PC - prostatita cronică  
PNL – leucocite polimorfonucleare  
PPOA – produși proteici de oxidare avansată  
PSA - antigenul prostatic specific  
RLO - radicalii liberi ai oxigenului  
RUA - retenția urinară acută  
SA- $\beta$ -gal -  $\beta$ -galactozidaza asociată senescentei  
(senescence-associated  $\beta$ -galactosidase)  
SAO – sistem antioxidant

SD - scintigrafia dinamică (SD) cu utilizarea izotopului Tc<sup>99m</sup>  
SMMM - substanțe cu masa moleculară medie  
SO – stresul oxidativ  
SOD – superoxiddismutaza  
SRN – specii reactive ale azotului  
SRO – specii reactive ale oxigenului  
TC – tomografie computerizată  
TNF- $\alpha$  – factorul de necroză tumorală  $\alpha$  (tumor necrosis factor  $\alpha$ )  
TGF- $\beta$  - factorul de creștere transformator beta (Transforming Growth Factor beta)  
TUI – tractul urinar inferior  
u.c. – unități convenționale  
UIV – urografie intravenoasă  
USG – ultrasonografie  
ITU – infecții ale tractului urinar  
XO – xantin oxidaza  
QoL – calitatea vieții (Quality of life)

## INTRODUCERE

**Actualitatea și importanța problemei abordate.** Simptomele tractului urinar inferior (LUTS – lower urinary tract symptoms) afectează în mod semnificativ calitatea vieții bărbaților care suferă de hiperplazie benignă a prostatei (HBP), sau de prostatită cronică atât în Republica Moldova [1, 2] cât și pe plan global [3, 4]. Prostatita cronică este depistată la 8-35% pacienți în vârstă de 20-50 ani, la peste 60% din bărbați în etate. HBP capătă amploare, se dezvoltă începând cu vârsta de 40-45 de ani, atingând o rată maximă la 50-60 de ani. La vârsta de peste 75 de ani, 8-9 bărbați din 10 suferă de această maladie. Este destul de frecventă și asocierea ambelor patologii. Costul anual al consultației pacienților cu HBP în SUA (4,5 milioane de vizite) se ridică până la 1,1 miliarde dolari [1- 4].

Studiul mecanismelor etiologiei și genezei fiziopatologice a hiperplaziei benigne de prostată este în desfășurare. Vârsta bărbaților este cel mai mare factor de risc. Această lucrare se axează pe analiza în ansamblu a aspectelor biologice privind îmbătrânirea prostatei, care se manifestă prin modificarea concentrației testosteronului (ipoteza umorală), degenerarea vasculară (îmbătrânire fiziologică) și modificări inflamatorii (ipoteza imună). Din acest punct de vedere HBP poate fi considerată o boală degenerativă multifactorială eterogenă. O astfel de abordare va permite completarea metodelor existente de tratament, precum și elaborarea strategiilor preventive noi [5, 6].

Reducerea continuă a nivelului de testosteron după vârsta de 40 de ani, care a fost bine argumentată în Massachusetts Male Aging Study [7, 8] are implicații vădite în progresia și, eventual, apariția HBP. S-a demonstrat că testosteronul reglează accesul oxidului nitric - guanozină monofosfat ciclic (NO – cGMP) și după cum se știe că deficitul de testosteron induce disfuncția endotelială legată de îmbătrânire. Declinul rapid, precum și un nivel general redus al testosteronului este asociat cu un risc sporit al cancerului de prostată. Totodată, funcția celulară, reglarea și homeostazia sunt dependente de funcționalitatea sistemului vascular. Endoteliul vascular și semnalizarea mediată de oxidul de azot guvernează reglarea microcirculației sangvine. Îmbătrânirea vasculară este o boală inflamatorie vasculară cronică asociată cu stresul oxidativ și disfuncția endotelială, care corelează cu progresia HBP. În literatura de specialitate a fost demonstrată prezența proceselor inflamatorii în cadrul HBP. Aceasta se datorează activării citokinelor proinflamatorii cauzate de senescența celulară, iar epiteliul hiperplazic este îmbogățit cu celule senescente. A fost depistată expresarea beta-galactosidazei asociate senescenței (SA-β-gal) în prostatele cu masa peste 55 g la bărbații cu hiperplazie benignă de prostată. Citokinele proinflamatorii sunt crescute odată cu înaintarea în vârstă și reducerea nivelului de testosteron. De asemenea, la pacienții cu HBP a fost demonstrată intensificarea stresului oxidativ, care reprezintă

o componentă cheie a inflamației cronice și a carcinogenezei prostatice. Semnele inflamației locale au corelat cu HBP simptomatică și agresivitatea cancerului de prostată [9-13]. Studiile efectuate anterior au scos în evidență contribuția posibilă a factorului de transformare a creșterii (TGF- $\alpha$ ), radicalilor liberi ai oxigenului (RLO), oxidării peroxidice a lipidelor (OPL) și disfuncției sistemului antioxidant (SAO) în acest proces [14-17].

Având în vedere consecințele economice și sociale ale HBP, în special a celei voluminoase, actualmente se depun mari eforturi pentru optimizarea managementului HBP. Pe parcursul ultimilor decenii au apărut remedii medicamentoase care influențează evoluția patogenetică a HBP, ameliorând tot odată LUTS la pacienții cu HBP: alfa adrenoblocante pe larg utilizate în tratarea țesutul prostatic, inhibitori de 5-alfa reductază (argumentate de ipoteza hormonală) și preparate fitoterapeutice (acțiune complexă, inclusiv și cea antiinflamatorie). În plus, practic s-a finalizat trecerea de la chirurgia deschisă a prostatei la metode chirurgicale minim invazive, inclusiv: rezecția transuretrală a prostatei (TUR-P) și incizia transuretrală a prostatei (TUI-P), inserarea de proteze endouretrale, termoterapia transuretrală, terapia cu laser, vaporizarea kinetoplasmatică, ablația cu ultrasunete (HIFU), abordare laparoscopică și robotizată [7, 8, 16-23].

Ponderea operațiilor deschise la pacienții care suferă de HBP voluminoasă este sub 5% în țările economic dezvoltate (ex. SUA, Japonia, Europa de Vest), în jur de 10% în țările Europei de Est, circa 25% în Federația Rusă și între 54,2% până la 73,9% în țări în curs de dezvoltare [24-31]. Operațiile minim invazive asigură o calitate mai bună a vieții pacienților pe termen scurt și lung, o durată mai mică a spitalizării, reabilitare mult mai rapidă a pacienților în perioada postoperatorie. Totodată, operațiile deschise ca mijloace de tratament chirurgical în anumite cazuri cu HBP voluminoasă (ex.  $\geq 80-100$  g), prezența modificărilor inflamatorii locale, precum și de retenție acută urinară cauzează complicații grave nedorite [18, 30]. Spre deosebire de metodele minim invazive frecvența complicațiilor în urma operațiilor deschise rămâne relativ înaltă, variind de la 19,04%, la 38,09% și o letalitate postoperatorie între 0,54% și 1,84% [30, 31]. Astfel, se impune perfecționarea în continuare a metodelor chirurgicale deschise în mod curent.

Perfecționarea tehnicii chirurgicale deschise trebuie orientată spre reducerea frecvenței complicațiilor postoperatorii pe termen scurt și lung, diminuarea aflării postoperatorii în staționar, reabilitarea cât mai precoce a pacienților și, în general, creșterea calității vieții a pacienților operați. Deci, imperios e necesar ca propunerile privind optimizarea tehnicilor chirurgicale să fie orientate spre ameliorarea hemostazei postoperatorii și reducerea generală a manifestărilor inflamatorii locale și generale [2, 8, 29, 30-34].

Complicațiile potențiale cele mai importante, care ar trebui să fie analizate în lumina perfecționării tacticii chirurgicale deschise de tratament al pacienților cu HBP voluminoasă

cuprind: hemoragia din loja prostatei operate, procesele inflamatorii locale și generale, cistita, prostatita reziduală, uretrita, scleroza colului vezicii urinare, strictura uretrei posterioare și zona colului vezicii urinare, incontinența de urină. Complicațiile principale ale adenomectomiei deschise sunt cele hemoragice și inflamatorii, constatate de diferiți autori în 12–25% și 40-80% cazuri. În rezumat, direcțiile principale ale optimizării tratamentului chirurgical deschis sunt axate pe obținerea unei hemostaze mai stabile, minimizarea traumatismului chirurgical, precum și a răspunsului inflamator secundar. În literatura de specialitate sunt descrise peste 200 de metode diferite privind realizarea acestor obiective [30-35]. La momentul actual există doar un număr limitat de lucrări care au elucidat modificări hemostaziologice și inflamatorii generale pre- și postoperatorii, locale și generale, postoperatoriu pe termen scurt și pe termen lung.

Considerând că inflamația are un rol distinct atât în apariția, cât și în evoluția HBP ca volum, putem stabili contribuția ei semnificativă la dezvoltarea complicațiilor locale intra- și postoperatorii, inclusiv creșterea duratei spitalizării pacientului operat [28]. Importanța acestui factor este evident mai mare în caz de intervenție chirurgicală deschisă *vis-a-vis* de metode minim invazive din cauza diferenței considerabile în volumul traumatismului operator. Evident, contribuția acestui factor este sporită în caz de HBP voluminoasă. Astfel, rolul patologic este mai semnificativ la pacienți cu HBP voluminoasă operată deschis, mai ales în caz de asociere cu prostatita cronică. În felul acesta, lotul de pacienți a fost optim pentru determinarea contribuției inflamației locale atât la progresia HBP, cât și asupra eventualelor complicații intra- și postoperatorii [26, 27]. Modificarea nivelului enzimelor inflamatorii, precum și dereglările legate de sintetizare excesivă a speciilor reactive de oxigen reprezintă o reflectare binecunoscută a procesului inflamator [16-19].

Examenul morfologic este esențial în pronosticarea, stabilirea corectă a relațiilor între manifestările clinice raportate și diagnosticate, dereglările biochimice depistate și modificări anatomice și histologice locale *in situ*. Îndeplinirea unei astfel de examinări permite efectuarea unui studiu complex corelațional între parametrii citați, oferind suportul morfologic pentru concluziile bazate pe modificări clinice, evolutive, hemostaziologice, inflamatorii și oxidative depistate datorită lucrării științifice actuale. Prezența modificărilor morfologice caracteristice *in situ* este importantă pentru confirmarea rolului cauzal nu numai corelațional între schimbări inflamatorii depistate, pe de o parte, și dezvoltarea și progresia HBP, pe de altă parte, precum și în asocierea complicațiilor intra- și postoperatorii locale și generale, imediat după operație și pe termen scurt și pe termen lung [26, 28, 29, 33, 36-39].

**Scopul lucrării:** Optimizarea atitudinii diagnostic-curative la pacienții cu hiperplazie benignă de prostată voluminoasă asociată cu prostatita cronică.



### **Obiectivele studiului:**

1. Studierea particularităților clinice și factorilor de risc la pacienții cu HBP voluminoasă asociată cu prostatită cronică, cu indicații privind tratamentul chirurgical deschis.
2. Analiza comparativă a rolului predictiv ai parametrilor inflamatorii, ai homeostaziei și ai sistemului antioxidant/stresului oxidativ la nivel local și general, pre- și postoperatoriu pe termen scurt și pe termen lung la pacienții operați deschis cu HBP asociată cu prostatită cronică.
3. Caracterizarea modificărilor morfologice locale, inclusiv a severității inflamației la nivelul componentelor structurale ale HBP și lojei reziduale la pacienții tratați chirurgical.
4. Analiza rezultatelor postoperatorii pe termen scurt și lung la pacienții cu hiperplazie benignă de prostată după adenomectomia deschisă.

**Ipoteza de cercetare** presupune că modificările inflamatorii contribuie la dezvoltarea hiperplaziei benigne a prostatei, jucând un rol important în apariția complicațiilor postoperatorii, în special în caz de asociere a prostatitei cronice. În același timp, un complex de măsuri pentru micșorarea inflamației locale poate reduce riscul complicațiilor postoperatorii cu o influență pozitivă asupra calității vieții pacienților tratați chirurgical deschis, precum și asupra indicatorilor sistemului de sănătate. Pentru confirmarea acestei ipoteze se impune necesitatea confirmării unui șir de concepte:

- Determinarea rolului factorilor clinici și demografici în dezvoltarea și manifestarea clinică a HBP voluminoase cu indicații pentru tratament deschis;
- Precizarea modificărilor indicilor inflamatori, homeostazici, stresului oxidativ și sistemului antioxidant în perioada preoperatorie, postoperatorie precoce și pe termen lung, la nivel local și sistemic la astfel de pacienți;
- Evaluarea modificărilor morfologice caracteristice pentru HBP voluminoasă preoperator, precum și în loja adenomului în perioada postoperatorie cu stabilirea exactă a rolului modificărilor inflamatorii locale în dezvoltarea adenomului și evoluția ei postoperatorie;
- Analizarea rezultatelor drenării lojei adenomului de prostată din punct de vedere a modificărilor indicilor inflamatorii, hemostaziologici, stresului oxidativ și sistemului antioxidant la pacienții operați.

### **Sinteza metodologiei de cercetare și argumentarea metodelor de cercetare**

Cercetarea științifică efectuată reprezintă un studiu prospectiv de caz-control având drept scop precizarea influenței modificărilor inflamatorii asupra dezvoltării HBP, precum și analiza rezultatelor tratamentului chirurgical deschis. Studiul de bază a inclus analiza rezultatelor

investigațiilor preoperatorii a indicatorilor inflamatorii, homeostazici, stresului oxidativ și a sistemului antioxidant, precum și dinamica evoluției lor postoperatorii la pacienți cu HBP voluminoasă asociată cu prostatită cronică operați prin metoda deschisă: cu și fără procedeele de drenare-irigare a lojei adenomului operat (câte 49 de persoane) (**Ls1**– lotul de studiu **1** și **Ls2**– lotul de studiu **2**). În calitate de loturi de control au fost utilizate 2 grupe: bărbați practic sănătoși (30 de persoane) (**Lc-1** - lotul de control – **1**) și bărbați decedați accidental, cu statut non-morbid urogenital (20 de persoane) (**Lc-2** - lotul de control – **2**). Revista literaturii de specialitate a fost elaborată prin studierea bazelor de date științifice: Cochrane Library, Medline, Scopus, NCBI și PubMed.

Studiul practic s-a desfășurat în cadrul Clinicii de Urologie cu suportul Laboratorului de histopatologie a IMSP SCM „Sfânta Treime” în colaborare cu Laboratorul Științific de Biochimie și Laboratorul de Morfologie al IP USMF „Nicolae Testemițanu”. Evaluarea și estimarea particularităților clinice, imagistice, histologice și examinărilor biochimice, are la bază evaluarea pacienților spitalizați și operați în secția de Urologie a IMSP SCM „Sfânta Treime”. Datele respective au fost acumulate conform chestionarului (Formular A1.1) și a anchetei evaluării histologice (Formular A1.2). Evaluarea activității proceselor inflamatorii, de hemostază, intensității stresului oxidativ și a sistemului antioxidant a fost efectuată prin intermediul investigațiilor biochimice ale serului sanguin și eliminărilor din loja reziduală după adenomectomie în lotul **Ls1** de studiu.

Acest studiu a fost completat prin cercetări morfologice ale țesuturilor prostatei făcând uz de metodele histologice convenționale și imunohistochimice. Datele au fost stocate și procesate într-o bază de date utilizând programul Microsoft Excel, iar pentru cercetarea statistică am apelat la programele Statistica 7.0 (Statsoft), Excel (Microsoft) și SPSS 16.0 (SPSS).

**Noutatea și originalitatea științifică a rezultatelor obținute** constă în determinarea prezenței proceselor inflamatorii la nivelul HBP voluminoasă în perioada preoperatorie atât din punct de vedere biochimic, cât și morfologic, precum și în atestarea importanței lor în evoluția complicațiilor postoperatorii. De asemenea, s-a demonstrat că drenarea lojei adenomului operat, face uz de reducerea inflamației locale, contribuie la dispariția mai rapidă a LUTS în perioada postoperatorie, reducerea frecvenței complicațiilor postoperatorii și micșorarea duratei de spitalizare:

- A fost demonstrată legătura strânsă între modificările inflamatorii locale, determinate biochimic, și schimbările morfologice inflamatorii depistate prin studiul histologic și imunohistochimic;
- În cadrul studiului efectuat au fost examinate în dinamică serul sanguin pre- și postoperator și eliminărilor din loja adenomului operat valorile SN, SMMM ca markeri senzitivi ai

endotoxicozei și a reacțiilor catabolice în organism, cu demonstrarea ulterioară a corelației lor cu dezvoltarea HBP asociate cu prostatită cronică. Iar persistența lor în loja adenomului operat a corelat cu dezvoltarea complicațiilor postoperatorii;

- Activitatea sporită atât a enzimelor proteolitice, cât și a celor lizozomale în serul sangvin a fost în stânsă legătură cu cea înregistrată la nivelul lojei adenomului operat, iar persistența valorilor lor crescute în perioada postoperatorie având drept rezultat riscul sporit al dezvoltării complicațiilor postchirurgicale;
- Investigațiile biochimice ale serului sangvin și lojei adenomului operat au confirmat creșterea activității markerilor stresului oxidativ (SO) ca consecință a dezechilibrului marcat între sistemele generatoare de RLO și sistemele antioxidante (SAO) protectoare, scoțind în evidență rolul lor etiopatogenic în autoîntreținerea și exacerbarea răspunsului inflamator, care influențează progresia HBP;
- Examenul histologic al preparatelor adenomului și lojei reziduale ale adenomului operat la pacienții cu HBP voluminoasă asociată cu prostatită cronică a permis clasificarea procesului inflamator local în 6 forme evolutive distincte. În același timp au fost evidențiate 2 variante de proces inflamator la nivelul clivajului nodulului hiperplazic și lojei postoperatorie reziduală. Severitatea modificărilor inflamatorii confirmate histopatologic a corelat cu creșterea activității inflamatorii în serul sangvin și în țesutul adenomatos exprimată prin creșterea valorilor SN, SMMM, activității enzimelor proteolitice și lizozomale, agravarea stresului oxidativ și modificările sistemului antioxidant, fapt care constituie o confirmare certă a rolului inflamației atât în progresia HBP asociate cu prostatită cronică, cât și în dezvoltarea complicațiilor postoperatorii;
- Examenul imunohistochimic al preparatelor morfologice examinate a scos în evidență o infiltrație interstițială și glandulară T-limfocitară bogată și B / CD8+ limfocitară dispersată, ceea ce sugerează un răspuns imunologic cronic, care de asemeni este prezent și la nivelul zonei marginale a nodulilor enucleate a HBP și a zonei reziduale de clivaj. Acest tablou morfologic corespunde entității nosologice de „Prostatită marginal pozitivă” care corelează cu complicațiile postoperatorii;
- Utilizarea metodei de monitorizare prin aplicarea procedurii de irigare-drenare a lojei adenomului operat prin intervenție chirurgicală deschisă în HBP voluminoasă asociată cu prostatita cronică a permis ameliorarea mai rapidă a simptomatologiei LUTS, micșorarea frecvenței complicațiilor timpurii și ulterioare, reducerea duratei de spitalizare, ameliorarea mai rapidă a indicatorilor inflamației, endotoxicozei (valorilor SN și SMMM), enzimelor proteolitice și lizozomale, precum și normalizarea echilibrului prooxidant/antioxidant. Reușita metodei implementate subliniază importanța limitării procesului inflamator ca un factor esențial în dezvoltarea complicațiilor precoce și la distanță după tratamentul medico-chirurgical al HBP voluminoase asociată cu prostatită cronică.

**Problema științifică importantă soluționată** în teză constă în confirmarea prezenței morfologice a inflamației locale în HBP voluminoasă asociată cu prostatită cronică, care corelează

cu creșterea activității markerilor endotoxicozei (SN, SMMM), enzimelor proteolitice, lizozomale și dereglările echilibrului prooxidant/ antioxidant în serul sangvin, la nivelul țesutului adenomatos și în loja postadenomectomică. De asemenea, severitatea procesului inflamator la nivelul prostatei operate prin metoda deschisă a corelat direct cu riscul dezvoltării complicațiilor postoperatorii și pe termen lung, persistența simptomelor LUTS după intervenția chirurgicală și durata spitalizării. Implementarea metodei de irigare-drenare a lojei adenomului operat a permis o ameliorare mai rapidă a indicatorilor menționați manifestată prin reducerea intensității inflamației locale, precum și printr-o hemostază locală postoperatorie mai eficientă

**Importanță teoretică** a lucrării științifice actuale rezidă în prezentarea dovezilor concludente privind existența indubitabilă a unui component inflamator în patogeneza complexă ale HBP voluminoase, asociate în mod deosebit cu prostatită cronică. Caracterul definitiv al acestei concluzii se bazează pe concordanța certă a datelor studiului histopatologic (infiltrație abundentă T-limfocitară însoțită cu prezența dispersată a B- și CD8+ limfocitelor, în special, în regiunea stromei și componente glandulare (acinar-ductale)) și majorarea indicatorilor inflamatori în serul sangvin, la nivelul țesutului adenomatos și în loja post-adenomectomică (markerii endotoxicozei și stării hipercatabolice - SN, SMMM), creșterea funcționalității enzimelor proteolitice și enzimelor lizozomale, dereglările echilibrului prooxidant/antioxidant). Din acest punct de vedere se confirmă rolul atribuit citokinelor proinflamatorii și chemokinelor produse de micromediul prostatic ca o verigă importantă a patogenezei hiperplaziei benigne a prostatei care contribuie la acțiunea factorului umoral (în special, nivelul testosteronului) și vascular („îmbătrânirea” vascularizării prostatei).

Inflamația locală autosusținută distorsionează răspunsul celulelor prostatei la stimulii hormonal și dereglează sinteza locală a factorilor vasculari trofici și vasoactivi în ansamblu contribuind la o proliferare accelerată a celulelor stromale și progresie mai rapidă a HBP. De asemenea, a fost demonstrată utilitatea potențială a indicatorilor biochimici ai inflamației ca criterii prognostice în aprecierea severității maladei, dezvoltării și evoluției complicațiilor postoperatorii, precum și în elaborarea măsurilor profilactice.

**Valoarea aplicativă a lucrării** constă în determinarea, conturarea a 3 direcții posibile de optimizare a managementului HBP voluminoase asociate cu prostatită cronică. În primul rând a fost demonstrat rolul de prognoză privind apariția și intensificarea complicațiilor postoperatorii al indicatorilor biochimici ai inflamației ca SN, SMMM, prezența în creștere a enzimelor proteolitice, enzimelor lizozomale (NAG,  $\beta$ -gal,  $\beta$ -glu, CatG, CatD) și dizechilibrul între factorii prooxidanți (HPL, DAM) și antioxidanți (AAT-DPPH, SOD, CAT, GPO). În același timp, identificarea rolului lor patogenetic al acestora oferă noi posibilități de influențare terapeutică a evoluției procesului

inflamator menționat (ex. administrarea medicamentelor cu efect antioxidant sau antienzimatic) fie pentru diminuarea evoluției naturale a HBP, fie pentru o mai bună pregătire preoperatorie sau ca parte integrată a tratamentului combinat postoperator în caz de intervenție chirurgicală deschisă. Afară de aceasta, dat fiind faptul că în cadrul tezei s-a demonstrat utilitatea drenării-irigării lojei adenomului operat în vederea reducerii riscului complicațiilor postoperatorii, această metodă, precum și alte manipulații chirurgicale având ca obiectiv minimizarea proceselor inflamatorii locale pot fi recomandate în cadrul operațiilor deschise a HBP voluminoasă asociate cu prostatită cronică.

**Implementarea practică a rezultatelor studiului științific:** rezultatele obținute au fost implementate în activitatea didactică a Catedrei de Urologie și Nefrologie Chirurgicală a IP USMF „Nicolae Testemițanu”, în activitatea clinică a secției de Urologie, precum și a Laboratorului de morfologie a IMSP SCM „Sfânta Treime”. În baza materialelor tezei au fost obținute 2 brevete de invenție, 7 certificate de inovator IP USMF „Nicolae Testemițanu” și un Certificat seria OS cu drept de autor AGEPI.

**Rezultatele principale ale tezei** au fost prezentate și discutate la următoarele întruniri științifice: Al XVII-lea Congres Național al Societății Române de Urologie (București, România, 2001); a III-a Conferință de Urologie și a II-a Conferință de Nefrologie, Dializă și Transplant Renal (Chișinău 2002); al IV-lea Congres de Urologie, Dializă și Transplant Renal (Chișinău, 2006); al V-lea Congres de Urologie, Dializă și Transplant Renal cu participare internațională (Chișinău, 2011); the 7th South Eastern European Meeting, the 11th Central European Meeting (Timișoara, România, 2011); al VI-ea Congres de Urologie, Dializă și Transplant Renal cu participare internațională (Chișinău, 2015); al XXXV-lea Congres al Asociației Române de Urologie, (ROMURO, București, 2019) al VII-lea Congres de Urologie, Dializă și Transplant Renal cu participare internațională (Chișinău, 2019); al VIII-lea Congres de Urologie, Dializă și Transplant Renal cu participare internațională (Chișinău, 2023), a 37-a Săptămână Medicală Balcanică, (Chișinău, 2023).

**Teza a fost discutată și aprobată** la ședința Catedrei de Urologie și Nefrologie Chirurgicală a IP USMF „Nicolae Testemițanu” (proces verbal nr. 10 din 04.06.2024) și la ședința Seminarului științific de profil (proces verbal nr. 9 din 03. 07.2024.).

**Publicații la tema tezei:** au fost publicate în total 16 lucrări științifice, inclusiv 10 articole și 6 teze; 4 lucrări științifice au fost publicate în reviste internaționale, 4 articole și teze au fost publicate fără coautori. S-a obținut 2 brevete de invenție, un Certificat cu drept de proprietate intelectuală, seria OS AGEPI, 9 certificate inovatorii cu acte de implementare în practica medicală.

## Sumarul compartimentelor tezei

Întroducerea vizează argumentarea actualității și importanței problemei care constituie obiectivul cercetării, sunt descrise scopul, obiectivele cercetării, noutatea științifică și originalitatea rezultatelor obținute, valoarea științifică și aplicativă a lucrării, aprobarea rezultatelor științifice obținute la diferite foruri și sumarul compartimentelor tezei.

**Capitolul I. „Hiperplazia benignă de prostată – etiopatogenie, caracteristici diagnostice și morfologice. Aspecte istorice și contemporane”.** Reprezintă o sinteză detaliată a datelor scoase în evidență în sursele științifice și practice din istoricul problemei și din ultimii ani sub aspect etiologic, patogenetic, economic care cuprind diagnosticul, avantajele și dezavantajele tratamentului medico-chirurgical clasic și prin metoda chirurgicală transvezicală a hiperplaziei nodulare benigne de prostată (HBP). Sunt expuse opțiunile conceptuale cu privire la particularitățile HBP în contextul aspectelor contemporane fiziopatologice, biochimice, morfopatologice, ale tacticii medico-chirurgicale și a hemostazei locale pentru soluționarea patologiei în cauză, fiind orientate spre un diagnostic precoce, înaintea apariției complicațiilor. Este argumentată necesitatea unor studii aprofundate a factorilor de risc în dezvoltarea HBP voluminoase, cât și elaborarea unui algoritm de diagnostic precoce în această patologie.

**Capitolul II. „Material și metode: Managementul cercetării și caracteristica loturilor incluse în studiu”.** Vizează caracteristica generală a cercetării, direcțiile principale și etapele desfășurării studiului, proiectarea și formularea loturilor de studiu care cuprind un eșantion reprezentativ de 148 cazuri repartizate în 2 grupe: grupul I - 98 pacienți cu HBP voluminoasă rezolvată chirurgical, divizați în 2 loturi: **Ls1**- lotul de studiu 1 = 49 și **Ls2**- lotul de studiu 2 = 49 pacienți, și **grupul II** – 50 bărbați divizați în 2 loturi de control (**Lc1**=30 persoane și **Lc2**=20 persoane). Capitolul reflectă principiile moderne în stabilirea diagnosticului clinico-paraclinic, radio-imagistic, caracteristica generală a loturilor și materialului de studiu, tacticii medico-chirurgicale și procedeele medico-chirurgicale de rezolvare și de supraveghere. Un alt aspect îl constituie argumentarea materialului utilizat în cercetări prin prisma cărora autorul urmărește determinarea, identificarea profilului histopatologic a leziunilor la nivelul adenomului și lojei reziduale după adenomectomie cu estimarea markerilor biochimici pentru monitorizarea homeotaziei locale și generale. Rezultatele obținute au fost prelucrate statistic, utilizând pachetul Soft STATISTICA 7.0.61.0 EN al companiei StatSoft. Inc(SUA), (2007).

**Capitolul III. „Opțiuni diagnostice și de conduită medico-chirurgicală în HBP voluminoasă și prostatită”.** În acest capitol sunt reflectate rezultatele analizate sub aspectul profilului clinico-paraclinic și morfologic radio-imagistic a hiperplaziei nodulare de prostată, inclusiv în cazurile cu diagnostic dificil, caracteristicile dinamicii funcționale urocisto-uretrale și

renale în loturile de studiu. De asemenea, este redat în mod descriptiv și ilustrativ caracteristica distinctivă a tacticii și hemostazei chirurgicale la nivel de lojă în funcție de loturi și este elucidată prioritatea procedurii utilizat de autor, fiind scoasă în evidență importanța acestuia în reglarea și monitorizarea homeostazei în segmentul urocito-prostatic și la nivelul lojei după adenomectomie.

**Capitolul IV. „Evaluarea indicilor intoxicației endogene, stresului oxidativ și protecției antioxidante în HBA și aplicabilitatea clinică”.** Rezultatele obținute prin evaluarea particularităților enzimatică proteolitice, lizosomale, stresului oxidativ și sistemului antioxidant au scos la iveală prezența unor interdependențe directe dintre activitatea acestora în serul sanguin și în eliminările din loja postoperatorie. Acești indici au servit drept biomarkeri valoroși, cu rol predictiv în aprecierea eficacității tacticii de tratament medico-chirurgical general și local, precum și pentru elaborarea măsurilor de prevenție a bolii.

**Capitolul V. Relevanțe morfologice ale HBP cu prostatită în rezolvare chirurgicală. Evoluția perioadei de recuperare.** Rezultatele investigațiilor efectuate și expuse în acest capitol caracterizează specificarea completă a adenomului prostatic și a proceselor patologice coexistente evaluate prin metode uzuale, histochemice și imunohistochemice. Este reflectată importanța deosebită a fondalului real patologic al HBP și rezidual preexistent la nivelul capsulei chirurgicale, fiind cât se poate de clar noțiunea de ”prostatită marginală pozitivă cronică activă” la frontiera zonei de enucleare și loja reziduală cu un impact semnificativ în hemostaza locală și a evoluției perioadei intra- și postoperatorii. O altă particularitate a studiului o constituie determinarea caracterului procesului inflamator și imunohistochemic a populației limfocitare, în baza cărora este formulat un concept privind evoluția HBP cu structurarea a 6 forme evolutive după caracterul inflamației și 2 forme în funcție de implicarea marginii de enucleare a nodulului și a lojei reziduale, care au semnificație în evoluția perioadei postoperatorii și de recuperare.

Lucrarea reprezintă un studiu detaliat fundamental. Fiecare capitol este însoțit în final cu argumentări, discursuri și ipoteze importante cu soluțiile și concluziile de rigoare asupra rezultatelor explorărilor efectuate.

**Sinteza rezultatelor obținute** însumează analiza rezultatelor cercetărilor proprii și importanța lor teoretică și practică.

**Concluziile generale și recomandările practice** reprezintă generalizarea rezultatelor obținute ce vizează obiectivul cercetării științifice privind particularitățile clinice, biochimice și morfologice ale HBP voluminoase, care include elemente inovatorii, cu reflectarea importanței științifice și practice a recomandărilor implementate și propuse spre implementare în urologia chirurgicală practică.

# 1. HIPERPLAZIA BENIGNĂ DE PROSTATĂ – ETIOPATOGENIE, CARACTERISTICI CLINICO-DIAGNOSTICE ȘI MORFOLOGICE. ASPECTE ISTORICE ȘI CONTEMPORANE

Hiperplazia benignă de prostată (HBP) este una din cele mai frecvente întâlnite afecțiuni tumorale benigne în patologia glandei prostatice evolute în ontogeneza umană. HBP voluminoasă rămâne în continuare una din cele mai răspândite maladii ale prostatei cu manifestări severe a simptomatologiei tractului urinar inferior la bărbați (LUTS - Lower Urinary Tract Symptoms), atingând frecvențe majore la vârsta de 65 și  $\geq$  de 86 ani. Conform datelor din literatura de specialitate din ultimele 2-3 decenii, HBP devine o problemă actuală și a vârstei mai tinere, începând cu persoanele apte de muncă (35-40 ani), fapt ce are un impact socio-economic semnificativ [1-3, 38].

## 1.1. Examinarea în decurs istoric a problemelor de patogenie și tratament a HBP

Prostata este o glandă mică cu rol important anatomic și face parte din sistemul reproductiv masculin. Modificările parvenite pe parcursul vieții la nivelul prostatei contribuie la apariția problemelor serioase ale tractului urinar inferior. Diversitatea patologiei prostatei este sursa multiplelor probleme de etiopatogenie, diagnostic, atitudine medico-chirurgicală care includ afecțiunile congenitale, infecțioase, tumorale benigne, maligne și obstructive de diversă genă [2,19, 18]

Printre cele mai frecvente patologii cu manifestări clinice în structura afecțiunilor urologice se numără afecțiunile prostatei, în special prostatita cronică (PC) și hiperplazia benignă de prostată (HBP), caracterizate prin mărirea prostatei în volum și a tulburărilor de micțiune cu impact semnificativ asupra calității vieții începând cu vârsta aptă de muncă și celor în etate, ponderea majoră totuși revenind-ui HBP. Conform datelor statistice HBP este plasată pe locul 4 după aterosclerază, hipertensiune și diabetul zaharat, etiologia fiind în continuare incertă și discutabilă [1, 38].

Pentru asigurarea succesului rezolvării problemelor de sănătate, este important de a cunoaște evoluția, avantajele și dezavantajele abordărilor medicale, modului de soluționare a problemelor medicale de-a lungul istoriei. Printre primele informații (citată de Gol'dberg VV., 1960) [40], privind tulburările de micțiune (dizuria) au fost găsite la Hippocrate din Cos (460-375 î. e. n) și mai târziu în manuscrisele școlii grecești de medicină la Galen (131-201 e. n.) marcate prin manifestări severe a simptomatologiei tractului urinar inferior (LUTS) [28, 40].

Cu privire la morfogeneza hiperplaziei de prostată (citată de Айвазянов А.В., 1957; ulterior de Moraru I., 1980), *Reischauer G* a constatat că morfogeneza hiperplaziei prostatei evoluează în



2 etape: inițial se formează un mic fibro-leiomiom periuretral care ia naștere în structurile Mulleriene locale, apoi prin înglobarea glandelor periuretrale sau prostatice se transformă într-o tumoare benignă în interiorul prostatei [41, 42]. Петерман Н.С (1939) afirmă că parenchimul prostatic evoluează spre hiperplazie și adenomatoză în hipertrofia prostatei și este imposibil de a deosebi glandele periuretrale de cele prostatice, iar țesutul restant după adenomectomie nu este altceva decât zona periferică a prostatei după adenomectomie. [43].

De menționat că au existat diverse opinii privind natura și entitatea nosologică a procesului hipertrofic-hiperplazic evoluat în prostată și marcat prin mărirea de volum a prostatei cu manifestări simptomatologice ale LUTS. Pe parcursul istoricului, HBP fiind definită ca "hipertrofie de prostată", "hiperplazie adenomatoasă", "prostatită lobulară cronică", "hiperplazie benignă de prostată", "hiperplazie nodulară benignă de prostată", "adenom a glandelor parauretrale", "adenom de prostată" sau "adeno-fibro-leiomiom prostatic" [28, 38, 41, 42, 45]. Pentru prima dată de către Gol'dberg V.V. (1960), a fost introdusă în practica medicală terminologia de adenom de prostată (AP), iar intervenția chirurgicală de înlăturare a tumorii nodulare hiperplazice numită *adenomectomie*, aplicată în chirurgie cu succes până în prezent. [25, 28].

Terminologia nosologică utilizată ca „hiperplazie nodulară de prostată” și ”adenomul de prostată” are același complex de manifestări clinice, clinico-diagnostice, imagistice, reprezentând un proces hipertrofic-hiperplazic nodular. Astfel la Conferința de Consens pentru Hiperplazia Benignă de Prostată (Monaco,1995) ambele unități nosologice au fost acceptate ca o singură entitate nosologică - Hiperplazia Benignă de Prostată (HBP) aplicată pe larg în practica medicală și didactică [25, 45], inclusiv și în R. Moldova [1, 28, 46].

De-a lungul deceniilor s-au efectuat multiple studii, cercetări, pentru a determina și a clarifica etiologia și patogeniza proceselor care provoacă HBP ca tumoare benignă. S-au lansat mai multe teorii, fiind invocați diverși factori în etiopatogenie cum ar fi: staza venoasă pelviană de Mercier și Guyoni, (1980), ateroscleroza și ateromatoza vasculară de L. Guyon și Launois (1980-1985). Cu o semnificație etiologică (citată de Aivazean AV., 1957) [41], actuală și în prezent fiind teoria etiopatogenetică hormonală, expusă de Дунаевский Л. (1935), Топчанов А (1949) și mulți alții. Дунаевский Л., menționează rolul hiperfuncției testiculare în hipertrofia prostatei, care decurge concomitent cu atrofia prostatei, se agravează cu vârsta și care provoacă hiperplazia nodulară glandulară a glandelor periuretrale. O semnificație etiopatogenetică a constituit-o rolul infecției și inflamațiile cronice în prognosticarea hipertrofiei de prostată - Цехановский Г (1901). Mai târziu de către Верткин И,(1931), rolul infecțios-inflamator este controversat și plasat pe planul doi ca consecință a HBP, fiind dat uitării ca factor determinant în diagnoză sau patogen

(citat de Aivazean A.V., 1957) [25, 28, 41]. De notat, că McNeal JE (1968) a raportat o incidență de 44% a inflamației prostatei în HBP pe baza rezultatelor autopsiei la bărbații în vârstă, în timp ce rolul inflamației cronice a fost confirmat de mulți alți cercetători în următoarele decenii [47]. Astfel, rolul procesului infecțios-inflamator ca factor de prognozare a bolii, precum și ca cauză a inflamației prostatei în HBP, inclusiv a celei voluminoase a rămas un subiect de dezbatere aprinsă pentru o perioadă îndelungată [22, 28, 42, 45].

În acest context istoric, conform datelor din literatură (citată de Dumbrăveanu I., 2011), inflamația prostatei pentru prima dată este descrisă ca formă nozologică de *Belfield* (1800), ulterior de către *Legnean* (1815) fiind publicate observațiile proprii a pacienților cu inflamație a prostatei, iar de către *Wassidlo* (1904) este demonstrat rolul infecției nespecifice în apariția maladiei [48].

Un alt aspect a discursului istoric o constituie epoca tratamentului medico-chirurgical, adică rezolvarea HBP prin adenomectomie. Prima etapă o constituie utilizarea diverselor metode bimanuale, proceduri terapeutice care s-au redus odată cu apariția în secolul XX a antagoniștilor  $\alpha$ -adrenergici, inhibitorii *5-alfa reductazei*, *preparate fitoterapeutice* recunoscute ca unul din cel mai eficient tratament terapeutic, care ameliorează simptomatologia tractului urinar inferior (LUTS) [49 -51].

Etapa tratamentului chirurgical invaziv prin adenomectomie după unele surse începe cu *Eugene Fuller* și *Peter Freyer* (1895 și 1900). Metoda propusă de *E.Fuller* avea o rată semnificativă a cazurilor de decese, de circa 18%, fiind supusă ulterior multiplelor critici. În scurt timp tehnica de prostatectomie propusă de *E.Fuller* a fost perfectată și adoptată în 1900 de irlandezul *P. Freyer* care în pofida ratei mortalității de 5% s-a încununat de mare succes [52, 53].

Conform unor surse din literatura de specialitate (Tubaro A et al., 2015), tehnica propusă de *Freyer P.J.* a rămas în medicină ca o metodă standard pe o perioadă de lungă durată. O remarcabilă avansare în chirurgia HBP se consideră elaborarea tehnicii de prostatectomie extravezicală retropubică concepută de *Terrence Milin* (1945), care sa soldat cu reducerea semnificativă a mortalității prin metoda deschisă [19]. Aivazean AV, (1957), ulterior și alții, menționează că intervenția de adenomectomie radicală în HBP a fost inițiată de chirurgii ruși: *Ф. Подрез* (1887) - adenomectomia prin abordul suprapubian, *М. Дружинин* (1889) - prin abordul perineal, *С Федоров* (1899) a efectuat raclarea transvezicală a prostatei, *Б. Хольцев* (1906) - adenomectomia în două etape prin abordul transvezical, *А Лидинский* (1922) - prin abordul retropubic extravezical [25, 34, 41, 54].

Începutul unei adevărate revoluții în tratamentul chirurgical al HBP este considerată prima operație de rezecție transuretrală efectuată de *Maximilian Stern* și *Joseph McCarthy* (1932) cu ajutorul unei bucle de sârmă sub control vizual, acesta fiind un instrument elaborat de autorii *Stern-*

*McCarthy* devenind precursorul actualei rezectoscopii – TUR-P [19, 54]. De asemenea chirurgia HBP, în ultimele decenii, inclusiv în R.Moldova a beneficiat și de tehnici chirurgicale minim invazive ca: TUR-P, *Vaporizare transuretrală* – TUV-P, fiind o alternativă la TURP/TUIP; *Eucleare cu laser*: Nd:YAG, KTP:YAG, cu diodă, Ho:Yb:YAG; *Criochirurgia* - electrocoagulare bipolară, rezecție prin coagulare intermitentă, rotorezecție, vaporizarea plasmokinetică bipolară [55 - 60].

În același context unii autori ca Новиков И.Ф ș.a..(2001), Шахмачев В.Н, (2010) au afirmat că tratamentul minim invaziv este promițător, dar el necesită confirmare în trialuri, dat fiind faptul că nu întotdeauna fragmentele tisulare restante pot fi manevrate ușor după coagulare, iar infecțiile urinare sau intervențiile secundare în legătură cu complicațiile apărute, precum și unele spitalizări de lungă durată au redus utilizarea acestor metode [60, 61]. Un alt aspect a problemei, se datorează și faptului, că tratamentul minim invaziv nu s-a remarcat prin rezultate deosebite pentru perioade îndelungate [60-65].

Conform datelor din literatura de specialitate până în prezent opiniile majoritare cu privire la prioritatea intervențiilor endoscopice versus cele clasice sunt împărțite, contradictorii, deoarece, odată cu creșterea semnificativă a dinamismului cheltuielilor intervențiilor endoscopice, acestea constituie un impact medico-social și economic prea mare. Unele surse menționează că acest impact este determinat de creșterea numărului populației de vârstă înaintată comparativ cu cea aptă de muncă [3, 8]. Bunăoară în SUA aproximativ 400 000 de bărbați manifestă simptomatologia LUTS/HBP [3, 65]. Speakman V.J. et al. (2004) menționează că adresarea pacienților la medic pentru HBP în ultimii ani marchează o incidență de 113-125 cazuri la 100 000 bărbați [22]. În SUA cheltuețile directe numai pentru asistența chirurgicală în HBP anual constituie în medie circa 1,1 mlrd. dolari, iar tratamentul conservativ cu adrenoblocatori, inhibitori atinge limita de 800 mln [8, 66-69], fapt ce depășește cu mult de posibilitățile economice ale multor state Europene, inclusiv R. Moldova.

Totodată, unii autori menționează că nivelul sporit al morbidității și costurile mari ale intervențiilor TUR-P au favorizat utilizarea diferitor tratamente conservative și minim invazive alternative. Intervențiile minim invazive s-au aplicat cu succes în HBP de volum mic și mediu, pe când pentru HBP voluminoase acestea sunt frecvent nereușite, astfel intervențiile deschise transvezicale și-au păstrat actualitatea până astăzi. De menționat, că rata intervențiilor deschise în țări cu sistem de sănătate publică diferit variază în funcție de starea economico-financiară și a resurselor tehnologice novatorii [69 - 72].

Datele din literatura de specialitate din ultimele decenii ne demonstrează prezența și persistarea unor avantaje și dezavantaje la problema tratamentului HBP, la baza acestora stă

diversitatea abordărilor terapiei chirurgicale și conservative, incidența complicațiilor intra – și postoperatorii, ineficiența metodelor de monitorizare a hemostazei după adenomectomie, incidența în creștere a pacienților cu HBP voluminoasă ( $\geq 80$  și  $100 \text{ cm}^3$ ). Iar impactul economico-financiar în medicină [28, 67, 72, 73], fiind în continuare un deziderat al noilor cercetări.

## 1.2. Aspecte ontogenetice, de anatomie topografică și zonală a prostatei

Progresul științifico-practic al științelor fundamentale, în special anatomiei și fiziologiei umane, a permis o mai bună cunoaștere a aspectelor ontogenetice și anatomio-funcționale ale prostatei cu rol predictiv în diagnosticul și managementul medico-chirurgical a HBP [25, 28].

Astfel, *glanda prostatică* (GP) sau *prostata* (din *greacă: prostates – care stă înainte*) în ontogeneza umană apare la conceptul fetal în perioada embrionară între 12-13 săptămâni *in utero* și are la bază origine dublă de proveniență embriologică, din sinusul uro-genital și al colicului seminal care are o origine wolffiniană. Anatomic ea reprezintă o glandă accesorie a sistemului reproductiv masculin localizată în regiunea retropubiană al spațiului pelvico-subperitoneal, deasupra diafragmului urogenital, sub urocist, fiind dezvoltată circulat în jurul porțiunii inițiale ale uretrei având raporturi anatomio-funcționale foarte intime cu tractul urinar inferior (uretra și urocistul, ducturile ejaculatorii). Morfologic este constituită din component glandular și fibromuscular, circumscrisă de capsulă. Manifestările de creștere ale prostatei au loc pe parcursul vieții, mult mai rapid în perioada pubertară. Până la vârsta de 13-14 ani este constituită cu predilecție din țesut muscular și conjunctiv, predominată de structuri ductale. De la vârsta de 15 -16 ani are loc divizarea în structuri acinare sau alveolare cu proeminenți celulare epiteliale-papiliforme, formarea parenchimului prostatic glandular și deschiderea ductelor. [74-75].

Odată cu diferențierea și organizarea parenchimului prostatic are loc maturizarea celulelor secretorii glandulare. În această perioadă celulele secretorii devin mature exprimând forma secretore atât a *izoenzimei fosfatazei acide* (FA) cât și a *antigenului prostatic specific* (PSA). Comparativ cu regiunile centrale ale prostatei, acinii glandulari periferici păstrează un fenotip nediferențiat până la 17-18 ani. Diferențierea structurală a prostatei se consideră atunci când epiteliul glandular manifestă caracteristici secretorii, cu celule bazale, neuroendocrine și imunoreactivitatea tuturor tipurilor de celule pentru secreția specifică, valori maximal atinse la vârsta de 20-21 ani. [77-79].

De menționat, începând cu perioada de pubertate, prostata se mărește de 10 ori în volum, atingând funcționalitatea maximală la vârsta de 30-45 ani, apoi treptat decade. Începând cu vârsta între 45-60 ani are loc atrofia țesutului glandular. Odată cu înaintarea în vârstă se poate produce atât atrofia cât și hiperplazia de prostată care pot fi corelabile în funcție de statutul hormonal

androgenic. În caz contrar se instalează hiperplazia nodulară a prostatei, cu frecvențe semnificative la vârsta de 61-75 ani [77, 78].

Din punct de vedere anatomic-topografic, important în diagnostic imagistic și în tactici chirurgicale, în prostată se disting 4 suprafețe (anterioară, posterioară și două inferior-laterale). În afara sfîcterului extern este distinsă capsula periprostatică, fiind constituită la exterior din fascia prostatei care provine din fascia pelviană viscerală și în interior de stratul fibro-muscular. Spre parenchimul prostatic centripet de la suprafața internă a capsulei fibro-musculare se divizează septuri ce concurg într-o zonă centrală fiind străbătută de ducturile ejaculatoare și urticolul prostatic, uretra situându-se anterior [75 - 80].

În plan transversal mediu, prostata are dimensiunile de 3 cm pe linie verticală, 4 cm în direcție transversală și 2,5 cm sagital, are forma unei castane cu o greutate medie de 20-25g și volum de 15-20cm<sup>3</sup>, fiind de culoare roșietică-cafenie. Ca structură prostata este constituită din 5 lobi, din care: 2 lobi laterali cu un istm de legătură, lobul mijlociu și lobul posterior, ultimul fiind accesibil la examinare prin tușeul rectal. Această divizare nu are semnificație histomorfologică ci doar e utilizată pentru procedurile endoscopice și examinării prin tușeul rectal a modificărilor patologice desfășurate în prostată. Lobul mijlociu la marea majoritate în condiții normale nu se determină, fiind atestată doar în cazuri de patologie de origine hipertrofică în HBP, când devine mărit [78 - 81].

Microanatomic, structura arhitectonică a prostatei este caracterizată de 2 componente tisulare funcționale: *componentul glandular* și *non-glandular*, în legătură cu interdependența de 50:50%. Componentul glandular prostatic derivă din segmente ale uretrei prostatice și este marcat prin 2 tipuri de glande aranjate în straturi concentrice: *glandele periuretrale* și *glandele propriu zise prostatice*, uretra la acest nivel reprezintă punctul de referință în descrierea prostatei glandulare în normă și patologie. La rândul ei, uretra prostatică este formată din 2 segmente: *segmentul proximal* – evident de la verumontanum până la colul urocistic, și *segmentul distal* – proemină aria verumontanum. Ambele segmente sunt de lungime aproximativ egală și formează un unghi de 35°. La nivelul segmentului distal se deschid ductele ejaculatorii și 95% dintre ducturile excretorii ale glandelor prostatice [74, 91].

Particularitățile anatomo-funcționale și evoluției proceselor patologice ale prostatei depind, de asemenea de anatomia sistemului neuro-vascular, arhitectonic-funcțional fiind etajat în plexuri: aferent și eferent, superficial (la nivel de capsulă) și profund (septurile, structurile glandular-musculare). Vascularizarea sanguină arterială provine din arterele urocistice inferioare (a. visceralis inferior), rectale medii (a. rectalis media) și a. pudenda (a. rușinoasa) internă [82 - 85].

De o importanță majoră, întru orientarea diagnostică și intervențională medico-chirurgicală sunt până în prezent cunoașterea reperelor anatomo-topografice ale prostatei bazate pe studiile efectuate de MacNeal (p. a.a.1968-1978) și de Sampaio, F. J. (1992) care au divizat glanda prostatică în zone, cuantificând anatomic cu importanța clinică a 4 zone distincte principale la nivelul prostatei: ZF- *frontală*, ZP-*periferică*, ZC *centrală*, ZT- *de tranziție* (Figura 1.1; A7.3). Zona de tranziție a fost marcată după ce s-a înlăturat o parte din zona frontală (spațiu fibromuscular) și din zona periferică și e situată pre prostatic în strânsă relație cu uretra [47, 85, 86]. Mai importante în plan clinico-diagnostic și medico-chirurgical sunt zonele periferică și de tranziție (fig.1.1.).

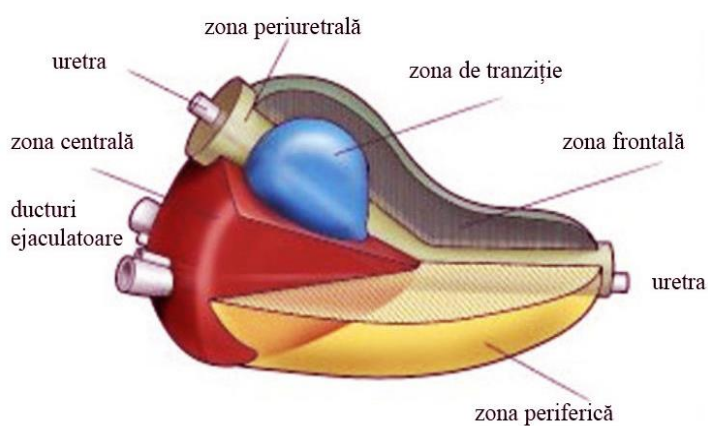


Figura 1.1. Anatomia zonală a Prostatei după McNeal (1987), modificată de Sampaio F. (1992): zona frontală (ZF); zona periferică (ZP), zona centrală (ZC), zona de tranziție (ZT); uretra cu zona periuretrală (Ur-ZPU), ducturi ejaculatoare (DE) [47, 85, 86].

*Zona periferică (ZP)* - aproximativ 70%, din volumul glandular a GP normale, este distinsă distal de la columna seminală, posterior-lateral, între uretră și capsulă, derivată din sinusul urogenital și e constituit din structuri acinar-glandulare. Zona este susceptibilă la procese inflamatorii (prostatită) și reprezintă situsul histogenetic cu aproximativ 80% a neoplasmelor maligne ale prostatei [85, 86-89].

*Zona de tranziție (ZT)* – între 5-10% din volumul total al prostatei normale, este localizată pre-prostatic în profunzime și este formată din doi lobi, situați lateral în porțiunea prostatică a uretrei, împreună cu glandele periuretrale care constituie circa 1% din totalitatea structurilor glandulare ale prostatei și sunt în strânsă relație cu uretra, în special în segmentul proximal al uretrei, amplasat în fața unghiului uretral. Zona respectivă la fel ca și glandele submucosale și mucosale a uretrei suferă proliferații benigne evoluând în HBP, care până la vârsta de 80 ani afectează într-o oarecare măsură aproape toți bărbații [47, 90].

Conform unor studii efectuate prin biopsii, ZT în 70% reprezintă zona de localizare a HBP și doar în aproximativ 10-20% a neoplaziilor maligne. Ca urmare a HBP, zona centrală și parțial periferică sunt în mare măsură comprimate, devenind un strat subțire cu aspect de pseudocapsulă chirurgicală după enuclearea nodulilor HBP [86, 99].

Zonele frontală și centrală sunt mai puțin estimate, dat fiind faptul că cea frontală ocupă doar 5% din volumul normal al prostatei caracterizată prin absența componentei glandulare și având o grosime de maximum 1 cm. Această zonă prezintă interes în diagnoza și tratamentul patologiilor la copii și adolescenți comparativ cu pacienții adulți, datorită sensibilității în aceste perioade spre evoluția rabdomyosarcomului [47, 86, 88]. Totuși conform literaturii de specialitate zona centrală este regiunea din jurul urticolului și canalelor ejaculatoare. Această zonă este relativ rezistentă la inflamație și hiperplazie, fiind în circa 5-10% locul tumorii de origine malignă, depistate accidental. Totuși zonă respectivă joacă un rol nu mai puțin important în dezvoltarea HBP [86, 89, 90].

Divizarea zonală anatomică, cât și histologică a prostatei are o importanță practică în diagnostic și tratament, fiind cunoscute riscurile distribuției preferențiale și a contribuției morfostructurale prostatice în evoluția unor leziuni specifice ca prostatita, HBP și ale neoplaziilor de prostată [80, 81, 83].

Importanța cercetărilor anatomo-funcționale și ale patologiei prostatei evaluate în ansamblul tractului urinar inferior (prostata, uretra, urocist) cu sistemul neuro-vascular aferent și eferent, datorită numeroaselor interconexiuni anatomice și fiziologice evaluate simultan în ontogeneza umană constituie un sistem unitar funcțional cu o semnificație predictivă moleculară și celulară, clinico-diagnostică și medico-chirurgicală [28, 91].

### **1.3. Considerațiuni de morfologie funcțional-celulară și fiziologie a prostatei**

Din punct de vedere a morfologiei funcțional-celulare, componentele principale ale parenchimului prostatic sunt structurile glandulare și stroma, funcțional fiind hormono-dependente. Morfo-funcțional, componenta glandulară a prostatei este constituită din două glande: *glanda externă* care include la 95% din volumul glandular prostatic cu predilecție fiind zona centrală și zona periferică și a doua glandă - *glanda internă* ce include circa 5 % din volum prostatic, revenind-ii zona de tranziție și glandele periuretrale [74, 76].

Structurile morfo-funcționale și activitățile fiziologice ale prostatei sunt în mod direct dependente de corelațiile celulare și intercelulare glandular-ductale și a componentei fibromusculare ale stromei, influențate în mare parte de androgeni și estrogeni. Raportul stromal-epitelial în lipsa factorilor teratogeni rămâne constant de la naștere până la vârsta de 40 de ani în glandele nehiperplazice și este similar cu rapoartele din țesuturile HBP asimptomatice și simptomatice [76].

Pe parcursul vârstei, zonele periferice și posterioare sunt stimulate de producția de testosteron pe când zona de tranziție și glandele periuretrale se află sub influența estrogenilor, astfel parenchimul prostatic este dependent preponderent de stimulul testosteronic [74, 87].

În condiții normale, testosteronul acționează asupra țesutului glandei prostatice prin receptorii androgenici – *adrenoreceptori* (AR) epiteliali și ai celulelor musculare netede pentru a menține pe de o parte diferențierea și creșterea stromei, pe de alta, a funcției secretorii a componentului celular-epitelial glandular [80, 87, 92].

Parenchimul glandular propriu-zis prostatic nu include *glandele periuretrale*, componenta glandulară a acestora este constituită din 2 straturi de glande, fiind situate la nivelul mucoasei și submucoasei uretrei sau localizate intrasfincterial cu secreție directă în uretră și/ sau prin canalicule foarte scurte întâlnite subiacent sfîncterului urocistic se deschid deasupra coliculului seminal. Particularitățile celulare ale ambelor componente prostatice constă în efectuarea și corijarea funcțiilor fiziologice secretoare, motorie, de restabilire și barieră [80, 92].

Componentă morfo-funcțională glandulară este de tip tubulo-alveolar în număr de 30 - 50 glande situate în afara sfîncterului vezicii urinare, fiind ramificate în structuri alveolar-acinare secretorii și elemente tubulare excretorii. Structurile glandulare sunt atât secretorii cât și de depozitare a lichidului prostatic. Ducturile se contopesc în circa 12-30 canalicule care se deschid în sinusurile prostatice ale cristei uretrale, pe partea posterioară a uretrei [74]. Ambele unități glandulare acinar și ductal se deosebesc doar prin arhitectonica generală, morfologic se prezintă ca rezervoare cu mare capacitate de distenzie. Prostata ca regulă reacționează în special la androgeni, manifestă o funcție exocrină, conținutul căreia constituie 20-25% din fluidul spermatic, include elemente și pentru răspunsul endocrin [74, 80, 89].

Componenta epitelială celulară a structurilor glandulare în mod normal este constituită din mai multe tipuri de celule: bazale, secretorii, endocrin–paracrine (neuroendocrine) cu origine în creștele neurale realizând un epiteliu simplu prismatic în care își face loc arii cu aspect simplu, cubic, scuamos și, ocazional pseudostratificat. Celulele bazale sunt bogate în ATPază (ATP-fosfohidrolaza) care asigură infiltrarea transmembranică a cationilor cu importanțe roluri în vitalitatea celulară, iar prin divizare asigură evoluția componente celulare secretorii [93].

Celulele secretorii (celule principale) au o morfologie similară în tot parenchimul prostatic și sintetizează un mare număr de compuși biologici din compoziția lichidului seminal: proteaza serinică (PS), fosfataza acidă (FA), aminopeptidaza, fibrinolizina, acidul citric, antigenul specific prostatic (PSA), etc. PSA este un test de screening, un marker tumoral, utilizat în clinică pentru monitorizarea pacienților cu neoplazii prostatice și depistarea recidivelor după înlăturarea tumorii. Unele grupuri de celule, în dependență de localizarea lor zonală, sintetizează pepsinogenul - II, care este un activator al plasminogenului și lactoferinei și sunt caracteristice mai mult pentru zona centrală și nu zonei periferice și de tranziție. La acest nivel pot apărea structuri specifice numite lacune, fiind specializate în sinteza și stocarea lactoferinei [94, 95, 96 -100].



Celulele endocrin-paracrinice (neuroendocrine) sunt prezente în tot țesutul epitelial, situate printre celulele secretorii și cele bazale în proporție de 1:10 și respectiv 1:20. Acestea nu atestă prezența PSA sau fosfatazei alcaline (FA) și nici nu sunt receptori nucleari pentru hormonii androgeni, ci conțin granule serotonin specifice, gomogranina, enoraza neuronală, fiind cunoscute și alte substanțe biologic active, așa ca: somatostatina (inhibă ADN-ul), calcitonina, bombesina. [80, 96, 101, 102].

Celulele ductale și acinare sunt dispuse pe membrana bazală și sunt aplatizate, cu nucleii aplatizați, hiperchromi, citoplasma fiind redusă cantitativ. Celulele epitelului tranzițional prezent la nivelul ductului glandular și uretral au o citoplasmă redusă și nu prezintă elemente secretorii. Suprafața lor poate fi delimitată de un strat celular prismatic care prin examinări imunohistohimice sunt PSA pozitive [97, 98].

Componenta celulară a stromei participă în dezvoltarea și menținerea homeostazei prostatice, dereglările căreia induc evoluția proceselor benigne și maligne. Stroma prostatică este caracterizată prin prezența elementelor celulare (miocite netede, fibroblaste, miofibroblaste, macrofage, plasmocite, mastocite) care sunt responsabile de sintetizarea, organizarea și menținerea în stare de echilibru a elementelor intercelulare: fibrele de colagen, reticulare, elastice și componenta amorfă). Miocitele netede sunt înrudite cu precursorii fibroblastelor, prin capacitatea acestora de a sintetiza glicozaminoglicanii și moleculele de colagen, din care se formează matricea membranei bazale și a fibrelor conjunctive, asigură sinteza componentelor principale ale colagenului [85, 103, 104].

Trei stări patologice majore ale prostatei, inclusiv hiperplazia benignă de prostată, cancerul de prostată și prostatita, sunt în strânsă legătură cu inflamația locală. Cu toate acestea, mecanismele care stau la baza inițierii inflamației prostatei rămân în mare parte necunoscute. Având în vedere că răspunsurile imune congenitale ale celulelor specifice țesuturilor la infecția microbiană sau autoantigenele contribuie la inflamația locală, în prezent un rol prioritar se acordă răspunsurilor imune înnăscute inițiate de receptorul de recunoaștere a modelelor (PRR) în celulele epiteliale ale prostatei. Acești receptori pot recunoaște direct structurile moleculare specifice de pe suprafața agenților patogeni, a celulelor gazdă apoptotice și a celulelor senescente deteriorate. Prin recunoașterea și legarea liganzilor, PRR-urile pot produce efecte anti-infecției nespecifice, antitumorale și alte efecte imunoprotectoare [101, 102].

În cazurile de oxigenare redusă (anoxia tisulară) fibroblastele marchează o sinteză intensă a ARN-ului, colagenului, elastinei, glicozaminoglicanilor și a proteoglicanilor, adică a componentelor lichidului intercelular pentru restabilirea integrității mezenchimului prostatic lezionat. Proteinele colagenice sunt cele mai importante elemente ale matricei în structura și

funcția prostatei [103, 104]. Conform unor studii, fibroblastele au importanță în sinteza mediului hidrofil gelatinos al substanței fundamentale prostatice, care este compus și din glicozaminoglicani nesulfatați (acidul hialuronic) și sulfatați care formează proteoglicanii. Din componența substanțelor fundamentale fac parte albuminele, globulinele venite din sânge, lipidele, săruri minerale [103].

Miofibroblastele posedă caracteristici atât ale miocitelor cât și ale fibroblastelor. Tranziția de la fibroblaste la miofibroblaste pare a fi cauzată de stresul mecanic care modifică factorul de creștere transformator beta-1 (TGF- $\beta$ 1) și fibronectina intercelulară [87, 103 - 105, 108-109]. Fibroblastele și celulele musculare sintetizează, organizează și mențin rețeaua de componente extracelulare în stroma prostatică [106 - 108]. Reglarea funcțiilor fiziologice de creștere, diferențiere și ale apoptozei celulelor epiteliale în glandele prostatei este efectuată de androgenoreceptori (AR) prin factorii paracrini numiți „andromedine” produse de stroma care stimulează creșterea celulelor epiteliale. Ca „andromedine” aparent funcționează factorii de creștere fibroblastic (FGF), factorul insuline-like (IGF) și de creștere epidermală (FEG) [108, 110 -112].

Efectele estrogenului în glanda prostatică sunt mediate de receptorii de estrogen (RE) - *alfa* și *beta* (RE $\alpha$  și RE $\beta$ ). Ambii receptori au formă și funcție diferită în prostată: RE $\alpha$  este limitat la celulele bazale ale epiteliului prostatic și celulele stromale cu predilecție a zonei periferice și reflectă secreția factorilor stromei care la rândul lor stimulează celulele epiteliale. RE $\beta$  este cel mai răspândit receptor estrogen care se întâlnesc în celulele stromei cât și în celulele epiteliale ale zonei periferice și zonei de tranziție și reflectă funcția de inhibare și diferențiere [113, 114].

Un rol important în menținerea homeostazei atât în organism în ansamblu, precum și la nivel de prostată le revine radicalilor liberi ai oxigenului (RLO) și azotului (RLN) și, în special, oxidului nitric (NO), moleculă de semnalizare importantă implicată în multe procese fiziologice și patofiziologice din rinichi. NO joacă un rol complex în ultrafiltrarea glomerulară, vasodilatație și inflamație, apoptoză etc. [115, 116].

În mare măsură RLO sunt responsabili de funcțiile celulare și moleculare ale țesuturilor afectate. Efectele biologice ale RLO sunt determinate de echilibrul dintre producerea acestora, și a vitezei neutralizării lor de către sistemul antioxidant (SAO). În organismul uman acționează antioxidanți enzimatici și ne enzimatici, iar eficiența lor înaltă constă în sinergismul acțiunii lor în organism și în diferite structuri (membrane, citoplasmă, lichide extracelulare etc.) [116-122]. Un rol important în realizarea relațiilor intercelulare din prostata matură îi revine și mecanismelor imunocompetente care au funcția de barieră cu repercusiuni asupra metabolismului, funcției și secreției prostatice, precum și participarea lor în procesele inflamatoare în prostată [123-128].

Funcția de barieră îi revine factorilor ce reglează imunitatea celulară și imunoglobulinelor - IgA, IgG, și IgM [125, 126]. Prostata matură este populată de un număr redus de macrofage, limfocite -T și -B, mastocite. Macrofagele sintetizează substanțe antibacteriene, factori biologici activi astfel ca pirogenii, interferonii, lizozimul, proteaze și hidrolaze acide. În procesele patologice macrofagele participă la sinteza imunoglobulinelor de către limfocitele-B, factorii care stimulează diferențierea limfocitelor -T și -B și care asigură chemotaxia limfocitelor-T și activează T-helperii. În contact cu antigenii, în macrofage, se intensifică utilizarea oxigenului și a glucozei, metabolismul lipidic și fagocitoza [129-132].

*Mastocitele* sunt celulele santinelă în organism cu o distribuție largă în țesutul conjunctiv al prostatei, inhibând coagularea sângelui, măresc permeabilitatea barierei hemato-tisulare, joacă un rol important în dezvoltarea inflamației, etc., reglează homeostaza, inclusiv hemostaza locală în țesutul conjunctiv. Mastocitele sintetizează fermeții: lipaza, fosfataza alcalină și acidă, peroxidaza, citocromoxidaza, asigură transformarea histidinei în histamină care modifică substanțele intercelulare și asigură evoluția procesului inflamator [107]. În procesele patologice determinate de prostatită, cum ar fi HBP are loc alterarea celulelor stromei și matricei extracelulare. În astfel de cazuri procesul de fibrozare este influențat și de factorul TGF- $\beta$ 1, care „recrutează” celulele proinflamatorii și fibroblastele, stimulează producerea de citokine [109, 111, 133].

Așadar, prostata în condiții normale exercită funcția exocrină și asigură răspunsul endocrin prin reacția la androgeni. Activitatea secretoare internă este stimulată de: PSA (antigen specific prostatic), fosfataze acide, prostaglandine, enzime proteolitice, diaminoxidaze, beta-glucuronidază, fibrinolizine, electroliți (magneziu, zinc), acid citric, fructoză, etc. De remarcat faptul că androgenii au un efect stimulator asupra celulelor glandulare ale prostatei, formând enzime activatoare etc. Enzima 5- $\alpha$ -reductaza este implicată în transformarea hormonilor prostatei, transformând testosteronul în 5- $\alpha$ -dihidrotestosteron, care adesea este mai activ decât testosteronul. Nivelul testosteronului la vârstnici scade conducând spre atrofia prostatei, afectând atât componenta glandulară cât și musculo-conjunctivă cu repercusiuni asupra proceselor imunocompetente, metabolice, stresului oxidativ și reglării homeostazei inclusiv a celei prostatice cu creșterea nivelului de estrogeni cu repercusiuni în evoluția HBP, diminuarea imunității și recrutarea proceselor inflamatorii [108].

Un rol important revine modificărilor post-tranlaționale la nivelul proteomului și implicarea lor în mecanismele patogenice nu doar a cancerului de prostată, dar și al HBP [129;130]. Recent s-a stabilit că expresia genelor legate de metabolismul aminoacizilor (AA) este extrem de aberantă în cancerul de prostată [130]. Însă importanța expresiei genelor legate de metabolismul

aminoacizilor în HBP nu a fost încă suficient studiată pentru a fi inclusă în designul biomarkerilor sau în strategiile de tratament.

#### 1.4. Incidența și conceptele de etiologie și morfogeneză a HBP

HBP reprezintă o formațiune nodulară de volum, hiperplazică benignă, de origine glandulară acinar-ductală și fibro-muscular stromală cu localizare în prostată cu un debut clinic latent și progresiv. Hiperplazia nodulară se instalează prin creșterea țesutului, elementelor glandular-stromale și cauzează schimbări profunde în structura de organizare a prostatei (Figura. A7.4). Aceste modificări au ca rezultat apariția unor noduli hiperplaziați care în circa 70% din cazuri apar în zona de tranziție și cu frecvențe variate la nivelul glandelor periuretrale [25, 76, 87, 134].

Studiile efectuate și rezultatele obținute referitor la problema HBP, începând cu perioada lui McNeal bazate pe numeroase cercetări clinico-paraclinice, imagistice, medico-chirurgicale ca și cele ce țin de particularitățile epidemiologice și patogenetice sunt până în prezent incomplet elucidate și frecvent nasc controverse [25, 28,40, 44, 135].

O examinare profundă a literaturii de specialitate la acest subiect demonstrează că, până la 58% din bărbați suferă de prostatită și la peste 70% din pacienți la vârsta de peste 60 de ani se depistează HBP. În majoritatea cercetărilor se relevă că în funcție de vârstă frecvența HBP înregistrează o creștere. Începând cu a doua perioadă a maturității (35-60 ani), morbiditatea de HBP ia amploare, mai ales în perioadele etății și senile [135]. Conform datelor statistice,

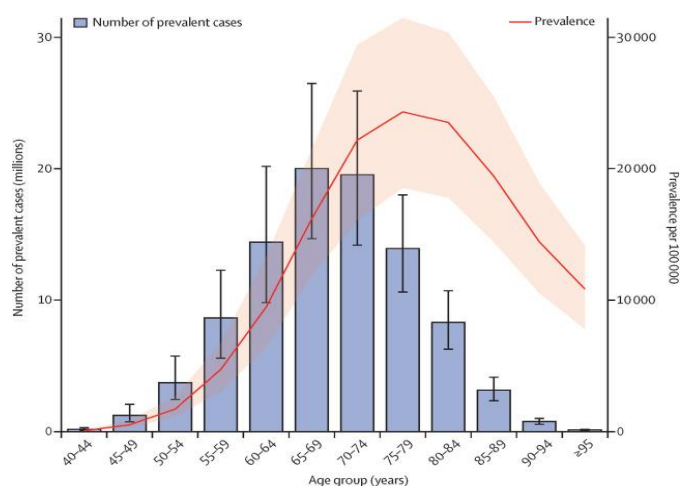


Figura 1.2. Distribuția globală a prevalenței HBP specifică vârstei în perioada 2000 -2019.[228]

HBP înregistrează o morbiditate cu o medie de < 7% la vârsta între 21-35 ani, de ≈ 8-11,3% la vârsta de 35-40 ani, de 30-50% la vârsta de 40-60 ani cu ponderea majoră de 80-81,4% în perioada senilă (75-90 ani) [ 1, 3, 4, 25, 28]. O metaanaliză a frecvenței HBP efectuată la nivel global a scos la iveală unele modificări între anii 2000-2019 atingând o creștere de la 1940 la 3090 cazuri la 100.100 de bărbați. Prevalența globală în funcție de vârstă fiind totuși neschimbată, numărul cazurilor de HBP a atestat o creștere rapidă în toate grupele (Figura 1.2). La vârsta de 40-44 ani s-a constatat o creștere procentuală de 22,6%, iar la bărbații cu vârsta de la 80 și mai mult s-a înregistrat o creștere de 173%.[136]. Лопаткин Н.А a menționat că 30% din bărbați care au atins vârsta de 90 ani au suportat adenomectomie la vârsta de 40 ani [137]. Astfel, așa cum afirmă unii

autori, putem trage concluzia, că odată cu diminuarea funcției sexuale, după vârsta de 35-40 ani și în lipsa unor factori preexistenți non-hormonali, HBP înregistrează o creștere progresivă [138].

Unele studii atestă o pondere egală a morbidității HBP în țările Europene și Africane, însă cu referință la progresivitatea afecțiunii, unii autorii menționează o evoluție mai severă a HBP la rasa africană [139]. Mărimea statistică a incidenței HBP variază de la țară la țară atât din lipsa evidenței certe, cât și lipsa efectuării unui diagnostic diferențiat cu alte procese nodulare care se întâlnesc rar de tot, cum ar fi: fibromul -11,3%, miomul 0,3%, fibromiomul-1,2%. [44, 137, 138].

Etiopatogenia HBP la etapa actuală rămâne în continuare incomplet elucidată și controversată. O atare opinie este determinată și de întreg ansamblul afecțiunilor caracteristice acestui organ cum ar fi infecțiile, inflamația, hiperplazia și neoplaziile ce deseori se contrapun sau au același substrat etiopatogenetic [5, 28, 44, 139, 140].

Actuamente printre factorii etiopatogenetici a HBP ponderea maximă o constituie vârsta înaintată, excesele sau absența sexuală, ciroza hepatică dar și unele obiceiuri ca tabacismul și alcoolismul. Rolul-cheie după părerea majorității autorilor îl constituie tulburările hormonale (a androgenilor și estrogenilor) evaluate cu vârsta [5, 6]. Androgenii, joacă un rol esențial în creșterea și dezvoltarea prostatei. Efectul androgenilor în HBP este mediat de interacțiunea celulară, bazat pe adrogenorecepturi (AR) prin stimularea creșterii celulelor stromale și epiteliale cu intensificarea tranziției epitelial-mezenchimale și implicarea macrofagelor [138]. Unele studii, totuși relevă rolul primordial în evoluția HBP cu prevalență a estrogenilor decât androgenilor, prin ce s-ar explica și incidența HBP la nivelul zonei tranzitorii pe de o parte, iar pe de altă parte prin transformarea testosteronului în estrogen sub acțiunea aromatazei [138, 140- 143].

O contribuție etiopatogenetică semnificativă îi aparține și sindromului metabolic manifestat prin obezitate, hiperglicemie și diabetul zaharat considerați ca factorii de risc în evoluția HBP [10]. Este dovedit că factorul de creștere a insulinei (IGFs) este un indicator puternic a creșterii în volum a prostatei *in vitro* [144-149]. În această ordine de idei, Dahle SE, et al (2002) afirmă că concentrațiile serice ridicate ale insulinei și factorului IGF-I sunt asociate cu clinica HBP [146].

De asemenea, ca factor de risc în evoluția HBP este menționat și factorul ereditar. Aceasta este o ipoteză bazată pe unele observații din care rezultă că rata apariției HBP la gemeni monoziagoți este mai înaltă decât la cei dizigoți. Conform unor studii efectuate de Coppe J.P., (2010) în 50% din bărbați care au suportat adenomectomie până la 60 ani și în 9% după 60 un rol predictiv îi revine factorului ereditar [76, 148].

Printre factorii etopatogenici a HBP se menționează și rolul în prognozarea a factorului de creștere transformator (TGF– *transforming growth factor*), bazat pe tulburările interacțiunilor

dintre factorii de creștere și hormoni steroizi. Acest dezechilibru poate deregla proliferarea și apoptoza celulară în GP. Activitatea TGF se efectuează de 2 tipuri ale lui: TGF- $\alpha$  și TGF- $\beta$ , care stimulează sau inhibă proliferarea și diferențierea celulară. TGF- $\alpha$  este produs de macrofage, celulele creierului și epidermice și promovează proliferarea epiteliului, fiind prezentă și o proteină mitogenă și nu are legătură directă cu TGF- $\beta$  [149, 150].

Un rol primordial în HBP îl constituie TGF- $\beta$ , care comparativ cu TGF- $\alpha$ , este o proteină multifuncțională și poate afecta o variație de creștere celulară, diferențiere, apoptoză și de reglementare imunitară. TGF- $\beta$ , odată cu înaintarea în vârstă, manifestă o creștere cantitativă în prostată. Această proteină are trei izoforme TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2 și TGF- $\beta$ 3. Studiile experimentale efectuate pe șobolani, au demonstrat că aplicarea TGF pe fibroblastele normale induce proliferarea și creșterea în dimensiuni a componentei celulare fără a fi supuse acțiunii de inhibare normală. Izoformele TGF induc proliferarea și apoptoza celulelor musculaturii netede, mezenchimale și stimulează acestea celule spre producerea citokinelor și a componentelor matricei extracelulare [10, 11, 103].

Un rol important se acordă stresului oxidativ, radicalilor liberi ai oxigenului (RLO), OPL și a SAO în mecanismele patogene în ce privește evoluția HBP. Evoluția adenomului de prostată poate fi o cale alternativă a carcinogenezei prostatei datorită tulburărilor creșterii prostatei generate de stresul oxidativ și mediatorii inflamatori [118, 121, 151]. Ipoteza are la bază rolul stimulator al inflamației în carcinogeneza de prostată. Această tendință de creștere poate duce la un deficit al reparației ADN-ului generate de nivelurile ridicate de specii reactive ale oxigenului (SRO) în celulele prostatei [118].

Majoritatea cercetărilor afirmă că îmbătrânirea, deprecierea profundă a soldului de oxidare, infecțiile și inflamația sunt recunoscute ca factori predictivi ai HBP și cancerului de prostată. Procesele inflamatorii cronice ale prostatei generează niveluri semnificativ crescute de specii reactive ale oxigenului, azotului și compușilor halogenați. Astfel, stresul oxidativ apărut în urma modificărilor ADN-lui celular provoacă instabilitatea genomului și poate iniția cancerogeneza; cu toate acestea, s-a demonstrat ca doar procesele oxidative nu sunt suficiente pentru a iniția acest proces. Produsele de peroxidare induse de SRO după cum se pare iau parte la mecanismele epigenetice care reglementează activitatea genomului [125-132].

De asemenea, un rol important în patogenia HBP i se atribuie atât inflamației cât și apoptozei, procese în care sunt implicate o serie de enzime lizozomale hidrolitice [149, 152-155]. Se consideră că astfel de enzime lizozomice așa ca fosfataza acidă, arisulfatazele, proteazele, glucuronidaza, etc., sunt factori de semnalizare cheie, care reglează diferențierea celulară, angiogeneza, distrugerea celulelor îmbătrânite sau deteriorate și renovarea țesuturilor prin

degradarea elementelor matricei extracelulare, etc. [125, 131]. Enzimele lizosomale sunt considerate markeri ale destrucției celulare, care are loc în timpul proceselor infecțioase și inflamatorii [152, 153].

În acest context, Pruitt F. L (2013) și-a expus părerea că pierderea capacității celulei de a intra în apoptoză, proces tipic pentru celula senescență ar putea contribui la acumularea de celule și dezvoltarea HBP [156]. Unii autori marchează rolul enzimei 5- $\alpha$ -reductaza în reglarea metabolismului intracelular. Tulburările enzimei induc acțiunea factorului mecanic, dinamic și discirculator marcat prin hiperplazia prostatei. Prin activarea  $\alpha$  – adrenoreceptorilor, inclusiv a sfincțerelor vezicii urinare și segmentului uretral prostatic, prin apariția dereglărilor circulatorii cu evoluția proceselor inflamatorii are loc instalarea unei inflamații/ prostatite cronice cu componentă predominant limfocitară. Eliberarea de către componentul inflamator limfocitar a factorilor de creștere pseudotrombocitar poate induce proliferarea celulelor prostatice cu evoluție în HBP [141, 142, 143, 145, 146].

Între inflamația sau prostatita preexistentă HBP, sau HBP primară și procesul inflamator secundar conform opiniei majoritare este dificil de a trage o linie a priorității datorită faptului că în unele condiții se poate observa trecerea de la una la alta. Datele literaturii de specialitate scot în evidență faptul, că în ultimii ani se atestă o creștere a numărului de pacienți cu prostatită cronică care ulterior suferă de HBP, iar o bună parte din pacienți în vârstă cu HBP, în anamneză au suferit de prostatită cronică de lungă durată [135, 142, 157]. De remarcat, că rolul procesului infecțios și inflamator atât ca factor predictiv în evoluția HBP, precum și a complicațiilor inflamatorii evolute concomitent și/sau în perioadele postoperatorii, sunt în continuare un deziderat al cercetărilor actuale.

Așadar, este de menționat că androgenii, estrogenii, tulburările interacțiunilor epitelial-celulare, factorii de creștere și neuroreceptorii, infecția și inflamația pot fi factor patogenici în procesele hiperplazice tisulare prostatice și induc formarea unei prostatite cronice heterogene ce stă la baza morfogenezei HBP. Rolul infecțiilor bacteriene și virale ca factori etiopatogenici este stipulat în multe studii rămâne a fi discutabil dar ipoteza rămâne în continuarea actuală [158-163].

Conform datelor din literatură, cu privire la *morfogeneza* HBP, majoritatea cercetărilor existente relevă că HBP are o etiopatogenie heterogenă cu o evoluție cronică și latentă [6, 9]. Astfel, remarcăm faptul că este dificil de a trage o linie clară pentru a separa factorii importanți de cei mai puțin importanți în ce privește etiopatogenetica în morfogeneza HBP. Cu referință la morfogeneza HBP, studiile efectuate la acest compartiment relevă că aceasta evoluează prin două etape principale.

Prima etapă o constituie procesul proliferativ a stromei fibromusculare, care include schimbări importante în fibroblaști, ale capilarelor, în stroma fibromusculară și a compoziției de glicozaminoglicani care induc formarea *nodulului stromal primordial* (NSP) sau mai numiți noduli timpurii [158-160]. Conform unor studii efectuate de Manzarbeitia F., et al (2010) HBP derulează cu aspecte microscopice caracterizate prin leziuni mixoide compuse din fibroblaste imature și celule hematolimfoide pe un fundal mixoid, care suferă maturizare morfologică și funcțională cu dezvoltarea nodulilor stromali. Inflamația cronică este legată fundamental de patogeneza acestei tulburări [160-162]. Conform schimbărilor morfologice structurale, NSP sunt divizați în: noduli mezenchimali imaturi (NMIm), nodul stromali fibroblastici (NSFB), noduli stromali fibromusculari (NSFM) și noduli stromali musculari (NSM). Sub acțiunea interrelațiilor celular-stromale și acinar-epiteliale are loc proliferarea structurilor glandulare, fiind format astfel centrul proliferativ.

În a doua etapă când nodulii sunt în creștere odată cu înaintarea în vârstă se reduce cantitativ componentul stromal la nivelul nodulilor. Concomitent cu proliferarea nodulului adiacent apar și alte focare proliferative. Este de menționat că incidența modificărilor histopatologice ale HBP precede simptomele clinice. Conform datelor din literatura de specialitate, rezultatele obținute prin biopsia prostatei în circa 90% din pacienți s-a constatat prezența HBP asimptomatic, fapt care este un proces mai frecvent manifestat și întâlnit la persoanele cu vârsta înaintată [158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165].

### **1.5. Diagnosticul și principiile de clasificare clinico-morfologică în HBP și inflamația**

Particularitățile clinice ale patologiei prostatei mai frecvente sunt examinate sub două aspecte etiopatogenetice: infecțioase-inflamatorii (prostatita) și HBP, diagnosticul cărora este bazat pe simptomele clinice, metodele paraclinice și morfologice de imagistică, histologice și citopatologie. Ambele patologii reprezintă un patern reactiv și simptomatologic a tractului urinar inferior care necesită un diagnostic de prevenire și control [166]. Actualmente nu există nicio îndoială că sindroamele clinice ale prostatitei și HBP pot coexista, de asemenea, sunt dovezi clinico-experimentale care demonstrează cu certitudine rolul inflamator în patologia prostatei, inclusiv a evoluției HBP [168, 169]. Conform unor studii s-a constatat că circa 57,2% din bărbați cu prostatită cronică au evaluat dinamic în HBP, în timp ce 38,7% din bărbați cu diagnosticul stabilit de HBP în anamneză au suportat prostatite [3, 23].

Totuși rămâne incert modul de soluționare a procesului inflamator și a dereglărilor de homeostază în adenomectomie până la intervenții și, după intervenții chirurgicale. Din punct de vedere a simptomatologiei clinice, HBP se manifestează prin simptomatologia tractului urinar inferior (LUTS), iar prostatita cu predilecție - prin sindromul dolic și prostatizm, disfuncție



dureroasă de ejaculare. Unele studii comparative relevă că ejacularea dureroasă poate fi prezentă în circa 5% - 31% la bărbați cu LUTS provocată de HBP [167, 168].

Prostatita și inflamația cronică în anamneză poate fi un marker precoce în dezvoltarea HBP [168, 169]. Conform datelor prezentate de Yisen Meng et al (2020) la pacienți cu HBP în 94,7% a fost depistată inflamația periglandulară, urmată de inflamația stromei (88,2%) și inflamația glandulară (75,0%). Limfocitele T, B și macrofagele au diferite grade de infiltrație în structurile histologice ale prostatei. Hiperplazia stromală dominată de HBP a fost corelată semnificativ doar cu starea de infiltrație a limfocitelor T. Rolul inflamației în dezvoltarea HBP a fost evidențiat și prin corelarea acesteia cu volumul prostatei, metabolismul și nivelul PSA [170].

Actualmente ambele patologii beneficiază de un diagnostic complex modern, tratament - conform ghidurilor naționale și internaționale [1, 35, 46, 58, 170-172]. Evaluarea antigenului specific prostatic (PSA) conform unor autori inițial nu a fost recomandată ca examinare de rutină, dar în prezența unor semne de infecție sau inflamație poate fi crescut [173, 174]. În acest context Liu Langren et.al (2009) menționează că determinarea IL-8 în secreția spermatică este semnificativ crescută la pacienții cu HBP cu prostatită cronică și determinarea IL-8 poate servi drept biomarker de încredere pentru identificarea HBP cu prostatita cronică [175].

Evoluția și simptomatologia HBP sunt foarte variabile și nu întotdeauna este dependentă de volumul nodulului hiperplazic. HBP reprezintă un proces nodular, cu dimensiuni între 27mm<sup>3</sup> – 50mm<sup>3</sup> și/sau mai mare de 80 mm<sup>3</sup>. Clinica HBP se manifestă prin simptome ale tractului urinar inferior (LUTS) asociate cu mărirea în volum a prostatei, care conduc la obstrucție de evacuare a vezicii urinare (BOO), fiind evaluate prin cuantificarea scorului internațional al simptomelor provocate de HBP (IPSS) și prin determinarea indicelui calității vieții (QoL) [46, 76, 172].

În funcție de complexitatea cazului diagnosticul HBP necomplicat sau complicat este bazat pe anamneză, tușeul rectal, investigații de laborator, metode imagistice ca urografia intravenoasă, cisto-uretrografia, ultrasonografia (USG), Tomografia computerizată (TC), imagistica prin rezonanță magnetică (IRM), urofluorimetria, determinarea scorului internațional al simptomelor de prostată (IPSS), antigenului specific prostatic (PSA), hemostazei și particularitățile reologice în serul sanguin, renografia, uretrocistoscopia, biopsia HBP. [23, 44, 45, 172 176-179].

În funcție de parametrii clinico-morfologici și imagistici privind localizarea morfopatologică, structură histologică se cunosc mai multe tipuri de clasificare ale HBP, ansamblul cărora constituie diagnosticul și managementul soluționării tratamentului. Mărirea difuză non-nodulară a zonei de tranziție este cea mai comună caracteristică morfologică a HBP, dar nodulii prezintă un potențial mai mare de creștere și cuprind cea mai mare parte a țesutului inclusiv în speciimentele de rezecții mari (mai mult de 50 g). [173, 174, 180].

În aspect imagistic și intraoperator se menționează că HBP comprimă parenchimul prostatic fără a exista o capsulă propriu-zisă și induce o hipertrofie nodulară prostatică. Hipertrofie nodulară prostatică sau HBP se consideră atunci când leziunea depășește dimensiunile unei castane  $\geq 27\text{mm}^3$ [35]. Imagistica nu este întotdeauna specifică pentru HBP, efectuată în diverse cauze ale prezenței sindroamelor tractului inferior, la ultrasunet se atestă noduli hipocogenici sau de ecogenitate variabilă în funcție de raportul componentei stromă-glandă. Totuși diagnosticul imagistic este recomandat pentru gestionarea HBP în diagnostic, tratament și răspuns la tratament [181, 182].

Dimensiunile HBP se corelează cu greutatea, care frecvent atinge dimensiunile unei caise de 50-100 g, dar se cunosc forme mult mai voluminoase până la 250 – 400 g. În ce privește dinamismul progresării anuale a HBP, conform unor studii din ultimii ani aceasta are o evoluție de circa 0,6 mm pe an. În funcție de dimensiuni HBP nodular este divizat în: HBP mici  $\leq 25\text{-}30\text{mm}^3$ , HBP mediu =  $30\text{-}80\text{ mm}^3$ , HBP mare (voluminos)  $\geq 80\text{ mm}^3$ , HBP gigant  $> 250\text{ mm}^3$ . Structurile nodulare mici ale HBP din start provoacă tulburări serioase de micțiune prin topografia mediană. [3, 183, 184].

În funcție de configurație HBP poate evolua sub formă de nodul solitar sferic sau sub formă de doi-trei noduli și în aspect de strugure. Luând în considerație caracterul creșterii pot fi destinse: HBP intraurocistic (intravezical), preurocistic (retrotrigonal), suburocistic (intratrigonal) și mixt prin prezența unei creșteri difuze [3, 135, 168, 169, 170, 171, 185].

Morfofuncțional în HBP, uretra prostatică se lungește și prezintă curburi anormale vertico-frontale și sagitale îngreunând considerabil micțiunea. Acestea curburi se accentuează în eforturile pentru a urina, apar tulburări a parametrilor urodinamici, stagnarea acută a urinei în urocist. Urocistul în dinamică prezintă un perete muscular hipertrofiat în coloane delimitând pseudodiverticuli, unde se produce precipitarea de săruri urinare până la formare de calculi de diverse dimensiuni. [172, 183, 186]. Ulterior urmează evoluția progresivă a insuficienței cronice renale, decompensarea funcției urocistului și apariția macrohematuriei. HBP cu timpul provoacă schimbări de topografie geometrică a colului vezicii urinare și apariția retenției cronice de urină, reflux uretero-pielo-renal, hidronefroză, hidrocalicoză [172, 184].

Staza urinei favorizează asocierile infecțioase cum ar fi: adenomita, cistitele și ureteropielonefritele. O altă complicație nu mai puțin frecventă este diverticuloza vezicii urinare. Unele studii demonstrează că formarea calculilor în vezica urinară în mod frecvent este asociată cu urocultura pozitivă, fiind un factor de risc independent [75, 134, 172, 186].

Din punct de vedere histologic în dependență de tipul tisular predominant în HBP sau hiperplazia nodulară, conform unor studii analitice efectuate de Peter A. Humphrey (2014) [44], se disting 2 variante histologice:

**I) HBP cu patern uzual: a) glandular; b) stromal (leiomiomatos simplu, leiomiomatos cu atipie simplastică; mixoid); c) mixtă (glandular -stromală; fibroadenomatooasă nodulară);**

**II) HBP cu patern special: a) hiperplazia bazocelulară ; b) hiperplazia cu celule clare cribriforma, etc.**

Paternul special, atipic non-neoplazic, bazat pe unele studii, menționate și de Кудрявцев Ю.В., и др. (2023) se atestă cu o frecvență medie de 8,7%. Autorii menționează că hiperplazia bazal celulară se înregistrează cu o frecvență de 86,9%, alte forme ca adenoză cu 7,6%, forma cribriformă cu 2,4%, filoidă în limite de 1,3% fiind uneori concomitente [44, 164]

Cunoașterea caracteristicilor histologice uzuale importante și cele imunohistochimice relevante ale acestor pseudoneoplasme de prostată este necesară, în practica medicală, pentru a evita diagnosticarea fals pozitivă de malignitate [44, 185, 187].

Important în diagnosticarea HBP este de asemenea prezența procesului inflamator sau inflamația, prezența căreia fie acută sau cronică este marcată ca prostatită. Diagnosticul prostatitei este bazat pe apariția unei infecții, inflamației sau altor dereglări. Studiile efectuate au scos în evidență o incidență a leziunilor inflamatorii în HBP de maximum 98,1%, dar rezultatele bacterioogice nu relevă diferențe morfologice semnificative între grupurile de cazuri cu dovezi pozitive și cele negative prin cultura infecției bacteriene prostatice [44, 185, 188]. Actualmente studiile ne demonstrează că determinarea histopatologică a prostatitei celulare în HBP este comună, dar identificarea histologică a agenților infecțioși specifici în țesuturile prostatice este absentă sau cu tot rarisim atestat [22, 35].

Cel mai amplu sistem de clasificare clinico-morfologică care include procesele inflamatorii în prostată și simptomele asemănătoare prostatitei este constituit din patru mari categorii: I -prostatita acută bacteriană; II - prostatita bacteriană cronică; III – prostatita abacteriană cronică cu sindrom dolicronic pelvian în 2 forme: a) cu sindrom dolicronic pelvian inflamator; b) cu sindrom dolicronic pelvian cronic neinflamator; IV – prostatita inflamatorie asimptomatică. Doar categoria IV include componenta inflamatorie bazată pe studiul histologic în diagnosticul clinic [44]. Astfel, clasificarea definește prostatita ca noțiune nosologică, dar dovezile histologice ale inflamației prostatice precum că „prostatita histologică” nu echivalează cu prostatita clinică [186, 188].

În funcție de dereglările clinice HBP este divizat în HBP cu manifestări iritative și nodulare cu manifestări obstructive. În evoluția maladiei se cunosc trei etape: etapa de prostatism – sau

compensatorie, etapa de retenție incompletă fără distenzie a urocistului și etapa de retenție cronică urinară cu distenzie a vezicii urinare [164, 184, 189, 190, 192].

Conform severității evoluției clinice și dereglărilor funcționale asociate HBP se disting 3 forme evolutive care sunt estimate prin scorul internațional al simptomelor provocate de hiperplazia nodulară prostatică (IPSS cu variabile de la 0 la 35) și al indicelui calității vieții (QoL cu variabile de la 0 la 6):

- a. Ușoară (gr. I): IPSS = 0-7, QoL = 0-2. Absența complicațiilor HBP.
- b. Medie (gr. II): IPSS = 8-19, QoL = 3-4. Eventual, prezența complicațiilor cronice ale HBP.
- c. Severă (gr. III): IPSS = 20-35, QoL = 5-6. Prezența complicațiilor cronice ale HBP inclusiv a complicațiilor acute.

În evoluția HBP se mai deosebesc 3 stadii clinico-evolutive, la baza cărora stau perioadele propuse de către Y. Guion (1888). Autorul le divizează convențional în următoarele perioade: perioada enurezei nocturne (nicturia), perioada „urinei reziduale” și perioada ișuriei paradoxale (citată de Александров В.П.) [189, 191]. Cu unele modificări această clasare este utilizată până în prezent și este divizată în trei stadii: *compensat*, *subcompensat* și *decompensat*:

- Stadiul I (compensat) – prezența LUTS ușoare cu predominarea simptomelor iritative, detruzorul își îndeplinește funcția pe deplin, urina reziduală lipsește sau este minimă, funcția renală nu e dereglată;
- Stadiul II (subcompensat) - LUTS medii/severe, evoluează latent după deminuirea funcției detruzorului și e caracterizată de prezența urinei reziduale < 350 ml, poate apărea semne clinice de insuficiență renală;
- Stadiul III (decompensat) – LUTS sever, de asemenea evoluează latent și e determinată de disfuncția completă a detruzorului, sfincterul extern și intern sunt extinse, urocistul este extins, volumul atinge circa 1000 ml, uneori și mai mult. Sunt prezente complicații renale, cardiovasculare, pulsionare. Insuficiența renală înregistrează stadii avansate [170, 189, 190].

De menționat că în cursul evoluției HBP nu întotdeauna există manifestări similare între volumul adenomului și tulburările clinice. Conform unor opinii retenția acută de urină poate apărea în orice stadiu al evoluției maladiei, pe când complicațiile sunt mult mai grave la cei cu retenție acută [39, 40, 170].

Aspectele macroscopice și microscopice ale HBP sunt extrem de variate. Mai frecvent este acel adenomatos – adenomul glandular propriu zis. Lobii adenomatoși solitari sau multipli se identifică cu ușurință cu lupa. HBP are o suprafață netedă lucioasă, pe de altă parte se menționează că din cauza deprecierei fibromusculare, după enucleare nodulii nu sunt delimitați clar. Un singur

fapt este cert că deși nodulii nu manifestă o capsulă adevărată, țesutul restant al prostatei din jur formează un plan de clivaj a unei cavități reziduale cu suprafețele sângerânde, devenind o problemă în continuare a hemostazei la acest nivel [33, 39, 189]. Țesutul prostatic obținut în vremea adenomectomiei prin procedeul chirurgical transvezical comparativ cu cel raclat în cadrul intervențiilor transuretrale TUR-P reprezintă un adenom enucleat accesibil examinării intra-operator și post-operatoriu, fiind un nodul sau noduli cu contururi, dimensiuni, formă, suprafața și structură morfologică ușor palpabilă și în mod vădit morfometrică a prezenței focarelor inflamatorii sau maligne. HBP enucleat posedă numeroase glande voluminoase, uneori transformate în chist, care conține un produs albicios-gălbui de secreție și simpexioni [45, 189].

Cunoașterea particularităților de orientare anatomică, structural, eterogenitatea morfo-funcțională ale prostatei are o mare importanță clinică. În structurile HBP este descrisă prezenta metaplaziei scoamoase, fapt foarte frecvent, care, însă nu trebuie de confundat cu epiteliul epidermoid. Există deseori mici zone de infarcte, procese inflamatorii cu componentă polimorfocelulară. Alteori, și anume în hipertrofiile de prostată mai puțin voluminoase, la început se constată semne de fibroleiomiom [44, 79].

Александров В.П., (2007) [189]., ulterior Кудревецев Ю.В, (2023) [164], având în vedere particularitățile morfogenezei HBP descriu cinci stadii ce includ procesele proliferative nodulare, actuale în prezent:

- I stadiu – formarea adenomului imatur constituit din 2-3 structuri acinare consolidate;
- II stadiu – mărirea cantitativă a structurilor glandulare care formează centre proliferative;
- III stadiu – apariția în zonele periferice a noilor centre/focare proliferative;
- IV stadiu – retenția eliminării secretului acinusurilor centrelor proliferative cu dilatare chistică;
- V stadiu – toate acinusurile ce formează centre proliferative, sau majoritatea lor sunt chistic dilatate cu atrofia epiteliului.

Astfel de consecutivitate poate fi atestată întâmplător. O așa abordare a morfogenezei are o importanță deosebită diagnostică, reflectă activitatea proliferativă a HBP, atestată și în studiile noastre, precum și a paternului special, atipic dar non-neoplazic [164, 185, 189].

Studiile din ultimile decenii privind HBP și riscul de cancer ne demonstrează că HBP nu este un proces cu evoluție canceroasă. Dar asocierea HBP, însoțită de leziunile carcinomatoase, sau cancerul prostatic se estimează la 10% -20% din prostatectomii și nu corespunde cancerizării hiperplaziei nodulare benigne de prostată. Nu se găsesc semne de carcinom prostatic în interiorul nodulului de HBP ci numai la periferie, corespunzător prostatei reziduale comprimate [189, 193].

Prin examinările histologice s-a constatat că prezența proceselor inflamatorii, au un rol predictiv etiopatogenetic și semnificativ pentru perioada postoperatorie [175, 178]. Nodulii epitelial-musculari ai HBP sunt frecvent asociați cu un proces inflamator cronic cu predilecție în HBP voluminos, cu nivelul mai mare de PSA și cu risc sporit de retenție acută urinară [194].

Actualmente HBP, în special voluminoasă, se impune ca o problemă de mare actualitate, datorită atât frecvenței pe care o înregistrează, evoluției și complicațiilor grave, precum și imperfecțiunii mijloacelor terapeutice conservative, chirurgicale oferite de medicina modernă. Totodată, cu privire la rolul *factorului inflamator* ca factor etiopatogenetic al HBP voluminoase, se cere de remarcat că în literatura de specialitate există diverse opinii; acest aspect principal a fost cercetat destul de superficial, rămâne incert, în pofida importanței lui majore [4, 38, 42, 64-66], inclusiv în Republica Moldova [28].

### **1.6. Strategii de tratament medico-chirurgical în HBP, avantaje și dezavantaje**

Pe parcursul ultimilor decenii, strategiile tratamentului medico-chirurgical a HBP a marcat avantaje și dezavantaje în elaborarea și perfectarea tratamentului conservativ, a procedeelelor și tehnicilor chirurgicale intervenționale transvezicale, minim invazive transuretrale, totodată fiind în permanentă căutare și a metodelor de hemostază locală după adenomectomie care au o povară economică substanțială [24, 33, 34, 39, 44, 45, 195].

Tratamentul conservativ este utilizat pentru ameliorarea simptomelor în afecțiunea căilor urinare din etajul inferior și pentru creșterea jetului urinar, însă ținem să menționăm că conform observațiilor proprii [32, 28] și a numeroșilor specialiști în domeniu este cât se poate de clar că metoda respectivă nu rezolvă radical obstrucția infravezicală și nu micșorează riscul retenției acute de urină [24, 195 196]. De aceea, rata tratamentului chirurgical al HBP rămâne în continuare, fiind dependentă de volumul nodulului HBP. Această opinie fiind argumentată de Vela-Navarrete R. (2005) care aduce date din Spania unde pacienții primind mai mult timp tratament conservativ, din propria inițiativă, fapt ce în decurs de 10 ani a condus la creșterea ratei intervențiilor chirurgicale transvezicale de la 18,8% la 28,6% [24]. Terapia medicală pentru HPB ca regulă include inhibitori de 5-alfa-reductază și alfa-blocante, sau o combinație a ambelor [28]. Această incidență în creștere a adus o multitudine de modalități de tratament în ultimele două decenii. În acest context *Roco Bernardo, et.al* (2011) au afirmat că terapia pentru HBP vizează una sau ambele componente ale bolii (statice sau dinamice) pentru a oferi ameliorare, iar intervenția chirurgicală este o alternativă adecvată pentru pacienții cu prezența clinicii LUTS de la moderate până la severe și pentru pacienții care au dezvoltat retenție urinară acută (RAU) sau alte complicații cauzate de HBP [197]

Cu atât de multe modalități de tratament la îndemână, medicii au sarcina de a selecta terapia optimă pentru pacienți. Studiile din ultimile decenii afirmă că, tratamentele actuale ale HBP pot fi

împărțite în 3 grupe: tratament terapeutic; tratament chirurgical și tratament combinat. Tratamentul chirurgical utilizat la etapa actuală este acceptat și standartizat prin două metode de adenomectomie radicală: metoda deschisă - prostatectomia simplă sau deschisă metoda - endoscopică (transuretrală), metoda laparoscopică și adenomectomia asistată de robot [33, 195, 196-201].

Printre cele mai frecvente în decursul istoriei și inclusiv în premieră, în chirurgia urologică mondială modernă sunt aplicate în funcție de complexitatea HBP următoarele tehnici chirurgicale:

**a)** Adenomectomiile deschise (AED): transvezical după *Федоров-Freirii*, în varianta „oarbă” și varianta „la ochi”; retropubian după *Людский –Millin*; perineal după *Hugh Hampton Young*;

**b)** Adenomectomia endoscopică transuretrală (TUR) în două variații: TURP și TUIP și alte prototipuri – vaporizarea transuretrală (VTP), enuclearea prostatei cu laser Holmium (HoLEP), enuclearea prostatei cu laser tului (Thulep);

**c)** Adenomectomia laparoscopică (endovideochirurgicală) (ALS1);

**d)** Adenomectomia simplă asistată de robot (ASAR).

Preferințele pentru o metodă sau alta, sau tehnică de abord chirurgical rămân a fi determinate de complexitatea HBP, inclusiv prezența prostatitei cronice, posibilitățile tehnologice ale instituțiilor medicale, instruirea și practica de manevrare a tehnicii de către urolog, starea bolnavului și volumul intervențional [28, 169, 183, 196, 199-202].

În decursul ultimelor decenii se observă creșterea utilizării procedeele de rezecție transuretrală a HBP față de adenomectomiile deschise transvezical de la 75,5% la 24,3%, (Камалов А.А., и др. 2004) [203] până la un maximum 88,0% - 95% în țările economic dezvoltate, devenind cele mai utilizate tehnici [191, 196, 202, 204]. Franco Jan VA et.al., (2023) afirmă că probabilitatea de ameliorare simptomatică în procedeele chirurgicale transuretrale este între 75% și 96% [196]. Este remarcabil faptul că grație potențialului tehnologic din ultimele decenii în mod considerabil s-a ameliorat managementul medico-chirurgical în HBP și drept rezultat s-a îmbunătățit starea pacienților [195, 197- 202, 205]. Introducerea în practica medicală a procedeele endoscopice transuretrale de adenomectomie și în special prin TURP și TUIP în multe țări este până în prezent considerat „standard de aur” [38, 56, 58, 64, 66, 69, 70, 73, 196, 204], inclusiv în HBP de dimensiuni  $\geq 80 \text{ mm}^3$ , păreri similare sunt expuse și în literatura autohtonă [14, 205].

Totodată, datele literaturii reflectă și o constatare privind avantajele chirurgiei și a procedeele minim invazive precum și a celor alternative pentru TURP și TUIP, menționând că contrar popularității în creștere, dovezele sunt insuficiente privind rezultatele sexuale, a funcției

erectile și ejaculatorii nesatisfăcătoare care înregistrează o frecvență de 66%-86% din pacienții operați [196, 206]. Complicațiile intraoperatorii de asemenea includ sângerări necontrolabile și perforații ale capsulei cu absorbția masivă a lichidului de irigare - „sindrom post-TURP” și consecințele acesteia - hiponatremie diluțională, insuficiența renală acută datorată hemolizei, edem cerebral, inclusiv survenirea decesului, precum și ratele de retratament care s-au dovedit a fi mai frecvente, decât datele ce se raportează [196, 202, 204, 206, 207- 213].

În pofida faptului că rezecția endoscopică, transuretrală a prostatei (TUR-P și alternativele acestora) în HBP este interpretată ca echivalentul așa numitului “standard de aur”, practica medicală, riscul și complicațiile în dinamică ne demonstrează că în HBP voluminos tratamentul chirurgical deschis rămâne actual. În această ordine de idei, datele din literatura de specialitate scot în evidență că aproximativ 7-30% din manevrele chirurgicale pentru tratamentul HBP voluminoase sunt cele deschise [33, 137, 202].

Referitor la exercitarea procedeeleor de enucleare transuretrală a HBP voluminoase prin metode minim invazive versus abordurilor chirurgicale deschise transvezicale Lin Youcheng, et.al (2016) [208], ulterior Панферов А.С. и др. (2022) [209] afirmă că enuclearea transuretrală poate fi utilizată în HBP cu un volum de 50 cm<sup>3</sup> și mai mare, deoarece în timp enuclearea transuretrală are avantajele unei perioade mai scurte de cateterizare, spitalizări mai scurte și mai puține transfuzii de sânge. Totuși, autorii menționează că enuclearea transuretrală a HBP voluminoase poate fi efectuată în mod eficient și în siguranță, deoarece rezultate funcționale și complicațiile sunt similare cu cele care sunt raportate și atestate în intervențiile deschise, dar este necesar de asigurat hemostaza locală [195 - 199, 200 - 207, 212, 213].

Aplicarea procedeeleor chirurgicale prin abordurile deschise sunt metode prezente în arsenalul urologiei chirurgicale în multe țări cu divers statut social-economic. Conform datelor statistice în țările Europene adenomectomia deschisă înregistrează frecvență variată, cu o incidență de 12% - 14% (Suedia - Franța), de 28,6% - 32,0% (Spania - Italia), iar în SUA, RU și Australia utilizarea medodelor deschise oscilează în limitele a 0,1% - 3 %, [26, 28, 34].

Comparativ cu țările Europene, SUA și RU, în țările continentului asiatic procedeele deschise - transvezicale sunt cu mult mai frecvente, în Israel înregistrând o frecvență de 40%. Totuși rata tratamentului chirurgical prin adenomectomie deschisă transvezicală rămâne o metodă tradițională, continuă să fie prioritară în multe țări și din mai multe motive, înregistrând o frecvență de 54,2% - 73,9% în țările cu o economie în curs de dezvoltare și de 5-32% în țările economic dezvoltate [29, 30].

Datele literaturii de specialitate, actualmente prezintă opinii controversate privind rezolvarea chirurgicală a HBP voluminoase doar prin procedeele deschise. Totuși, odată cu implementarea



noilor metode mini-invazive, opinia majoritară relevă eficiența clinică avantajoasă a abordurilor deschise transvezicale comparativ cu TUR-P, în special utilizarea acestora în cazurile HBP voluminoase prin riscul complicațiilor mai mari în perioada postoperatorie comparativ cu enuclearea transuretrală în HBP de volum mici. [71, 73, 183, 196]. În acest context, Васильсенко М.И. и др. (2012) [210] și alți autori menționează că adenomectomia transvezicală deschisă rămâne pentru totdeauna una din abordurile de elecție în pofida avantajelor tratamentului medicamentos și intervențional minim invaziv propus ca tratament cu eficiență indiscutabilă în ultimii ani [33, 197, 209, 210, 212].

În această privință, opinia multor autori din ultimii ani este axată pe compararea metodei transuretrală și cea deschisă transvezicală, ultima fiind descrisă ca intervenție cu complicații majore, și grave mai ales în țările în curs de dezvoltare, rezultate prezentate în teze sau comunicări, etc., fiind enumerate așa complicații ca: hemoragia din loja adenomului de la 250 ml – 2500 ml, hematuria intensivă, procesele inflamatorii (uretrită, prostatite, cistite) inclusiv la nivel de prostată reziduală și loja a nodulilor de HBP, infiltrația urinară, proceselor obstructive (scleroza colului urocistic, strictură de uretră,) prevezică, incontinență de urină, precum și mortalitatea înaltă  $\geq 2,2\%$  [24, 26, 35, 36, 38, 55, 185, 210].

Totodată autorii menționează că metoda deschisă este accesibilă în diferite volume ale HBP, inclusiv în cele complicate cu diverticul, concremente, tumori etc., cu rezultate excelente caracterizate prin hemoragii minimale și la pacienții cu insuficiență cardio-vasculară și altele patologii suplimentare, dar fiind scoase în evidență și unele dezavantaje în evoluția complicațiilor din perioada intra - și postoperatorii precoce și tardive. [30, 211, 212].

Ca și oarecare altă intervenție chirurgicală și procedeele intervenționale de rezolvare a HBP au unele complicații determinate atât de patologii preexistente, precum și cele induse de procedeele chirurgicale, profesionalismul medical insuficient, etc. Printre cele mai frecvente complicații imediate se enumeră: hemoragia și inflamația prostatei, precum și lojei reziduale după adenomectomie, uretrită, febra uretrală, șocul bacteriotoxic, sindromul tromboembolic, iar ulterior, ca formarea fisurilor vezicale și a lojei, ale stenozelor și stricturilor colului urocistului, uretrei prostatei, a căror preveniri este o problemă serioasă, insuficient rezolvată până în prezent [34, 36, 37, 38, 62, 63, 113, 114].

În ce privește eficacitatea și siguranța comparativă a noilor metode chirurgicale endoscopice în rezolvarea HBP, cele laparoscopice, inclusiv cea robotică, o examinare atentă a literaturii de specialitate scoate în evidență faptul că acestea par să fie net superioare, mai eficiente în comparație cu RTUP monopolară, fiind obținute valori Qmax și IPSS mai bune decât prin

metodele de vaporizare și rezecție, fiind posibile cu succes și în HBP voluminoasă [199, 200, 201, 214].

Prin trecerea în revistă a literaturii s-a constatat că procedeele recente minim invazie, inclusiv robotica, nu numai că oferă îmbunătățiri similare privind ameliorarea IPSS, Qmax, Qol, dar au și rate similare de complicații, opinii relevate și de alți cercetători [211 - 215]. Totodată, opinia majoritară este de părere, că sunt necesare studii și evaluări suplimentare pentru a confirma rezultatele diverselor comunicări științific-practice și efectuarea unor investigații medicale și economice randomizate prospective pentru a elucida contribuția comparativă reală a procedeelelor inovatorii de tratament chirurgical ale HBP privind restabilirea activității pacientului [197, 200, 206, 212, 213, 214].

Unele studii efectuate de *Agarwal A et al.* (2014) [216], ulterior de *He Weixiang et al.* (2023) [215] a ratelor de reoperații efectuate la un interval de 1, 2, 3, 5 ani, revenite după utilizarea a 10 procedee chirurgicale (TURP; PKRP; TUIP; OP; HoLEP; ThuLEP; PVP AquaBeam; PAE TUMT) în rezolvarea primară a LUTS/HBP au arătat că ratele de retratare au înregistrat o tendință de creștere în timp și au o mare diferență între procedee. Procedeele OP, AquaBeam, PKRP și HoLEP s-au prezentat cu o rată mai mică de reoperații, iar procedeele PAE și TUMT au scos în evidență o rată mai mare [215, 216].

Studiul comparativ între procedeele TURP și OP, rezultate reflectate și de alți autori, ratele de reoperare în TURP, aplicat în HBP în volum  $< 80-70\text{cm}^3$ , a constituit 5,7% timp de 1 an și cu 9,5% -13,6% timp de 5 ani, iar OP fiind utilizată în HBM  $> 80\text{cm}^3$  a fost de 3,0% pentru 1 ani și de 6,0% pentru 5 ani [177, 184, 215 - 217].

Astfel, în conformitate cu datele unor publicații, toți factorii care pot induce complicații imediate sau în timp îndelungat pot fi împărțiți în două categorii: factori generali care sunt evaluați și corecțai preoperatoriu și factori locali, care sunt dependenți de tractul urinar și unele complicații neprevăzute care pot apărea în timpul procesului de enucleare, hemostaza intraoperatorie inefficientă, infiltrarea urinară, paralele ale componentei neuro-musculare mai ales în adenom voluminos și altele, precum drenajul insuficient al locului chirurgical etc. Prevenirea complicațiilor intraoperatorii și postoperatorii până în prezent este determinată de caracteristicile hemostazei efectuate atât la nivel local, la nivelul extirpării chirurgicale a adenomului, cât și la nivel regional. [28, 38, 60, 200, 210 - 216].

Lipsa unei viziuni comune asupra cauzelor și naturii complicațiilor după adenomectomia transvezicală în scopul ameliorării hemostazei au condus la elaborarea mai multor metode atât transvezicale cât și extravezicale direcționate spre stoparea hemoragiei ca una din complicațiile majore în procedeele de rezolvare a HBP prin TURP, etc. [25, 28, 39, 218].

Pentru evitarea hemoragiei din lojă sau în timpul enucleării au fost lansate diverse recomandări, printre care prelucrarea acesteia cu clorură de sodiu (Sol. NaCl) – 0,9% - fierbinte, sau cu gheață (hipotermie), inclusiv peroxidul de hidrogen (Sol. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> – 3% sau 6 %), tamponarea lojei cu turundă de tifon și prin diferite modifiții de suturare a lojei ce înscriu peste 200 de procedee [25, 28].

Discuții contradictorii până în prezent provoacă și metodele chirurgicale transvezicale așa ca: drenarea urocistului prin utilizarea cateterului Foley, aplicarea suturilor la nivelul lojei și ligăturilor hemostatice permanente sau detașabile, fiind propusă fixarea balonului cateterului Foley mai sus de lojă cu utilizarea concomitentă a altor metode de hemostază a lojei ca o metodă mai prioritară în prevenirea complicațiilor [25, 39, 137, 219].

În acest context, unele studii, utilizând aplicarea suturilor vremelnice pe colul urocistului și drenarea concomitentă a urocistului și a lojei după adenomectomia deschisă menționează că s-au obținut deminuarea hemoragiilor în perioada postoperatorie, precum și reducerea proceselor obstructive și zile pat, fără a influența semnificativ evoluția postoperatorie a proceselor inflamatorii [38, 192]. Referitor la aplicarea suturilor, datele din literatura de specialitate ne demonstrează că în cele mai frecvente cazuri, acestea nu duc la o oprire eficace a complicațiilor introoperator sau postoperator, dar induc apariția condițiilor favorabile pentru dezvoltarea proceselor inflamatorii acute sau cronice, sau celui sclerotic în colul urocistic și uretra prostatică [25, 28, 38, 192].

Relativ eficientă a fost considerată și stimularea electrică a lojei, utilizarea acidului tranexamic (TXA). Cu toate acestea, conform unor opinii niciuna dintre aceste strategii nu a fost adoptată ca protocol de management preventiv pentru operația de prostată și prevenirii hemoragiei perioperatorii, deoarece argumentele pro nu sunt suficient de convingătoare [35, 218 - 222]. În metodele deschise pe larg se utilizează materialele hemostatice sub formă de adezive, plastii colagene ce conțin substanțe fibrinoase, care contribuie la coagulare, iar substratul de collagen formează o plastă impermeabilă pentru aer, eliminări deterșive în procese regenerative. Acestea fiind utilizate ca o metodă de alegere, la dorință [28, 45, 223].

Pentru a obține un efect hemostatic cu o vizibilitate mai bună a domeniului operațional s-au întreprins cercetări științifice care sunt îndreptate spre realizarea unei hemostaze perfecte. Unele studii fiind dedicate eficacității utilizării tencuielilor hemostatice absorbante în zona locului chirurgical aplicate pe toată suprafața cu fixarea gipsului hemostatic prin balonul cateter Foley și folosind irigarea închisă a sistemului urocistului cu antiseptice [33,25, 201]

În cazurile decompensate a detruzorului aplicarea suturilor vremelnice pe colul urocistului și drenarea concomitentă separată a urocistului și a lojei după adenomectomia deschisă contribuie

la reducerea hemoragiilor în perioada postoperatorie, precum și reducerea proceselor obstructive și zile pat, fără a influența semnificativ evoluția postoperatorie a proceselor inflamatorii. [25, 28]. În acest sens, opinia majoritară cu privire la metodele propuse pentru ameliorarea hemostazei și a reducerii proceselor inflamatorii sunt considerate de a fi ineficiente în continuare. [28].

În rezultatul evaluării surselor de literatură din ultimul timp asupra particularităților proceselor infecțioase-inflamatorii ca moment predictiv patogenetic ale HBP și complicațiilor postoperatorii, precum și particularitățile managementului de ameliorare a hemostazei în lojă – „visul de aur” a urologilor, putem constata că eficiența metodelor utilizate rămân insuficient elucidate și adeseori contradictorii [25, 33, 39].

O problemă reală în această ordine de idei este lipsa estimării clare a particularităților histomorfologice inflamatorii, ale metabolismului proteic, lipidic, electrolitic și ale proceselor de catabolizare, corelațiile proceselor oxidante și antioxidante, inclusiv lipsa unor tactici de monitorizare a activității proceselor proteolitice la nivelul lojei reziduale a adenomului prostatic și serul sanguin, care per ansamblu vor permite optimizarea certă a tratamentului terapeutic, medico-chirurgical cu reduceri semnificative ale complicațiilor postoperatorii. Clasificările existente și utilizate relevă separat caracterul PC și HBP atât în diagnosticul prin puncție biopsie precum și la nivelul nodulului hiperplazic enucleat și a lojei reziduale ale prostatei, fiind un dezavantaj al diagnosticului în medicina practică pentru stabilirea statutului real la aceste nivele și repercusiunile acestora la distanță.

### **1.7. Concluzii la capitolul 1.**

Datele literaturii de specialitate publicate de-a lungul istoriei relevă că HBP și preexistența sau asocierea prostatitei cronice (PC), redată și ca inflamația în HBP constituie tema multiplelor probleme terapeutice și medico-chirurgicale nesoluționate până în prezent. Informațiile obținute la problema abordată sunt tratate diferit, din care generează opinii și ipoteze controversate fapt care face necesară, actuală elaborarea acestui studiu complex multidisciplinar întru stabilirea unor clarități privind aspectele clinico-paraclinice, radiologice, patogenetice, biochimice și morfologice ale proceselor patologice, în cadrul hiperplaziei nodulare de prostată și loja reziduală, estimarea și monitorizarea hemostazei serice și locale la nivel de lojă după adenomectomie.

HBP voluminoasă și inflamația/prostatita, sunt examinate sub diverse aspecte ontogenetice, patogenetice, fiziologice și clinico-morfologice, fiind în continuare un deziderat de cercetare multidisciplinară, rezolvarea căruia implică mai multe ramuri științifico-practice atât de diagnostic funcțional, terapeutic și intervenționale chirurgicale, cât și cele fundamentale biochimice de evaluare a proceselor proteolitice, de oxidare, de evaluare a sistemului antioxidant, particularitățile morfopatologie și caracteristica, activitatea acestora.

Evoluția HBP voluminoase constituie un proces complex, și integrat, cu o etiopatogenie heterogenă și implică un număr mare de mediatori și factori cu interacțiuni reciproce, care cu vârsta se confundă cu creșterea frecvenței complicațiilor din partea tractului urinar inferior (prostată, uretră, urocist) și postoperatorii cu repercusiuni semnificative pe termen lung utilizarea adenomectomiei deschise, în special, în HBP voluminoasă

Rămâne în continuare discutabil rolul factorului infecțios-inflamator ca moment predictiv etiopatogenetic a HBP sau secundar în patogenia complicațiilor intra - și postoperatorii, în special în HBP voluminos care se impune ca o problemă de mare actualitate cu un impact evident în elaborarea unei strategii eficiente de diagnostic, tratament terapeutic și medico-chirurgical, dar și la elaborarea măsurilor de prevenție a bolii și complicațiilor perioadei postoperatorii.

O direcție importantă în premieră abordată în lucrare este revizuirea și studierea particularităților histomorfologice ale infecției, inflamației în HBP voluminoasă, la limita enucleerii nodulilor și ale lojei reziduale după adenomectomie, acestea fiind un substrat al complicațiilor inflamatorii, hemoragiei etc, fapt care stă la baza strategiei efectuării unui studiu complex corelațional histomorfologic și imunohistochimic în evaluarea asocierii sau coexistenței HBP și prostatitei. Un aspect important la realizarea adenomectomiilor deschise îl constituie necesitatea elaborării unor markeri biochimici, histologici cu monitorizarea lojei și determinarea particularităților homeostaziei pre – intra și postoperatorii ce ar crea posibilități pentru evaluarea și determinarea complicațiilor postoperatorii.

## 2. MATERIAL ȘI METODE - MANAGEMENTUL CERCETĂRII ȘI CARACTERISTICA LOTURILOR INCLUSE ÎN STUDIU

Conform datelor demografice actualmente are loc o creștere a ponderii populației vârstnice la nivel global. Incidența globală a HBP în funcție de vârstă, studiată pe o perioadă de 19 ani (2000-2019) a morbidității populației în R. Moldova relevă o prevalență a HBP de 6290 cazuri la 100.000 bărbați, dar constantă în acest răstimp [32, 136].

Simptomatologia cu stabilirea LUTS în HBP rămâne în continuare una din cele mai frecvente patologii urologice întâlnite la bărbații cu vârsta înaintată (Figura 2.1), spre deosebire de prostatita cronică și/sau acută care este considerată ca o patologie a vârstei mai tinere, dar în ultimii ani fiind diagnosticată frecvent și la bărbații în vârstă. Rata incidenței prostatitei variază la nivel global între 6,3 și 83,4% la 100.100 de bărbați. Atât patogenetic cât și contributiv, asocierile ambelor patologii constituite un impact considerabil asupra hemostazei la nivel de prostată și a hemostazei generale, cu repercusiuni pre-, intra- și postoperator indiferent de metodologia și tacticile medico-chirurgicale utilizate în HBP, fiind o problema și dilemă medico-chirurgicală [25, 28, 32, 33, 224].

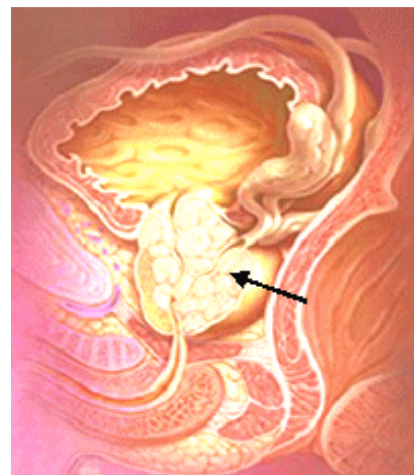


Fig.2.1. Aspect topografic a tractului urinar inferior în HBP voluminoasă. [136].

### 2.1. Caracteristica generală a cercetării și proiectarea loturilor de studiu

Studiul științific orientat spre realizarea scopului și obiectivelor trasate este multidisciplinar, prospectiv de caz-control, bazat pe o metodologie analitică, observațională și de cercetare, efectuat în secția de urologie în cooperare cu secția morfopatologie a IMSP SCM „Sf.Treime”.

**Dirrecțiile principale ale studiului** - evaluarea particularităților clinico-paraclinice în stabilirea unor criterii de laborator în câmpul chirurgical și în serul sanguin; - histologic, la nivelul HBP și la limita lojei reziduale de prostată după adenomectomie; ceea ce motivează necesitatea unei corelații complexe biochimice; - determinarea profilului modificărilor histologice și activitatea acestora, particularitățile imunohistochimice a procesului inflamator în evaluarea asociațiilor sau coexistenței HBP și prostatitei, spre reducerea cauzală a complicațiilor intra- și post-operatorii în adenomectomii deschise, în special voluminoase, ce se impune ca o problemă de mare actualitate în dezvoltarea unei conduite de tratament eficace.

Evaluarea pacienților în perioada soluționării problemei abordate s-a efectuat conform principiilor și valorilor de cooperare științifică națională și internațională după metodologia caz-control [224, 225, 226].

Aspectul științific și practic al cercetării este bazat pe recomandările elaborate în acest scop în perioada de cercetare: Ghidul ESC și ghidurile naționale, protocoalele clinice de diagnostic și tratament, inclusiv medico-chirurgical în HBP, prostatita acută și cronică, pacienții fiind examinați conform unui protocol de cercetare complexă [224, 225, 227, 228].

**Etapele de desfășurare a studiului.** Discursul studiului s-a desfășurat în 5 etape:

|                    |   |
|--------------------|---|
| <b>I - etapă</b>   | Studierea literaturii de specialitate și complementară cu utilizarea bazelor de date științifice în discurs istoric, datele fiziologice, anatomice, biochimice, morfologice avantajele și dezavantajele metodologiilor și procedeele medico-chirurgicale întru aprecierea direcțiilor principale, definirea scopului și obiectivelor  |
| <b>II - etapă</b>  | Selectarea materialului conform criteriilor, calcularea volumului de cazuri și a materialului cu formarea eșantionului reprezentativ de studiu, cu divizarea în grupuri de studiu și în loturi de bază (de studiu și de control) de cercetare, proiectarea planului și protocolului de cercetare  |
| <b>III - etapă</b> | Formularea loturilor complementare: în determinarea variațiilor de normă de vârstă a unor markeri a proceselor proteolitice, oxidative și antioxidante la bărbați practic sănătoși și de evaluare a particularităților morfologice ale prostatei la decedați incidental în lipsa simptomatologiei urologice   |
| <b>IV - etapă</b>  | Analiza și evaluarea datelor clinice, paraclinice ale diverselor metode de laborator și instrumentale. Analiza comparativă a hemostazei serice și la nivel de lojă, determinarea macherilor predictivi a proceselor de oxidare și antioxidante, proteolitice. Estimarea morfologică a proceselor patologice în HBP în grupul de bază și lotul de control. Evaluarea caracterului inflamator profilului histochimic, imunohistochimic în lotul principal de studiu. Analiza rezultatelor în lotul cu aplicarea procedeeului de monitorizare a lojei și fără. |
| <b>V - etapă</b>   | Prelucrarea statistică a datelor evaluate cu analiză și validarea datelor, raportarea și publicarea în reviste naționale și internaționale, aprecierea rezultatelor în instituțiile abilitate cu certificare și implementarea în practica medicală  |

Întru asigurarea reprezentativității, exactității studiului și calcului pentru determinarea volumului eșantionului general cu HBP și LUTS care necesită rezolvare chirurgicală, s-a utilizat formula Cochran (Spinei, L. 2012) [226]:

$$n = \frac{1}{(1-f)} \times \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \times P(1-P)}{(P_o - P_1)^2}$$

unde:

P<sub>o</sub> = Proporția bărbaților care au HBP din populația generală. Conform datelor bibliografice acest fenomen are o valoare medie de 65.0% (P<sub>o</sub>=0,65).

P<sub>1</sub> = Proporția bărbaților din lotul de cercetare la care rezultatele obținute sunt de 1.5 ori mai frecvente (P<sub>1</sub>=0,98).

$$P = (P_0 + P_1)/2 = 0.815$$

$Z_\alpha$  – valoarea tabelară. Când „ $\alpha$ ” – pragul de semnificație este de 5%, atunci  $Z_\alpha = 1.96$

$Z_\beta$  – valoarea tabelară. Când „ $\beta$ ” – puterea statistică a comparației este de 0.05, atunci  $Z_\beta = 1.65$

$f$  = Proporția subiecților care se așteaptă să abandoneze studiul din motive diferite de efectul investigat  $q = 1/(1-f)$ ,  $f = 10,0\%$  (0,1).

Astfel, introducând datele în formulă, rezultatul obținut este :

$$n = \frac{1}{(1-0.1)} \times \frac{2 \cdot (1.96 + 1.65)^2 \cdot 0.815 \cdot 0.185}{(0.65 - 0.98)^2} = 40$$

Datele au fost stocate și procesate într-o bază de date utilizând programul Microsoft Excel, și supuse analizei statistice folosind programul informatic Statistica 7.0 (Statsoft Inc), EXCEL și SPSS 16.0 (SPSS Inc) cu ajutorul funcțiilor și modulelor acestor programe [233, 234].

Lucrarea este un studiu complex cu implicarea prin cooperare a disciplinelor de cercetare fundamentală (laboratorul de biochimie și laboratorul de morfologie și morfopatologie a IP USMF „Nicolae Testemițanu”), ce reflectă experiența în managementul medico-chirurgical și de cercetare a HBP asociată cu inflamație/prostatită și LUTS, dat fiind faptul că problema abordată din start este ceva mai mult decât evaluarea comparativă a asistenței medicale, impunând o abordare interdisciplinară de soluționare patogenică a maladiei.

Pacienții au fost incluși în studiu conform acordului informațional pentru intervenții chirurgicale optime de adenomectomie deschisă transvezicală cu și fără monitorizarea homeostaziei în serul sanguin și lojei reziduale după adenomectomie, efectuarea examinărilor histologice a materialului chirurgical, semnat de fiecare pacient în particular, fiind asigurați de confidențialitatea datelor obținute și în conformitate cu criteriile trasate după cum urmează:

#### **Criteriile de includere în eșantionul de bază a studiului:**

- ✓ diagnosticul cert de adenom voluminos prostatic;
- ✓ prezența investigațiilor clinice, paraclinice, imagistice și de laborator (după caz);
- ✓ semnarea acordului informat de către pacient pentru abordul transvezical deschis;
- ✓ investigațiile biochimice și morfopatologice;
- ✓ vârsta peste  $\geq 50$  ani.

#### **Criteriile de excludere:**

- ✓ prezența sau suspiciuni clinice, imagistice la alte patologii, în special maligne;
- ✓ prezența proceselor chistico-parazitare ale prostatei;



- ✓ suportarea rezeckiei transuretrale a prostatei - TUR-P în anamneză
- ✓ pacienții cu contraindicații pentru intervenții chirurgicale transvezicale;
- ✓ pacienții care au refuzat sau au solicitat un alt tratament, inclusiv minim invaziv.

În funcție de complexitatea studiului, materialul inclus în cercetare a constituit un eșantion general de 148 de bărbați divizat în 2 grupe de cercetare:

**Grupul I de studiu** – materialul furnizat de la pacienții cu HBP rezolvată chirurgical prin abord chirurgical deschis cu vârsta cuprinsă între 50-87ani, care au format eșantionul de bază al cercetărilor, n= 98 pacienți, divizați în 2 loturi:

**Ls1** – lotul de studiu-1, n= 49 pacienți cu soluționarea medico-chirurgicală a HBP voluminoasă prin adenomectomie clasică deschisă cu vârsta medie de  $67,3 \pm 1,1$  ani, cu aplicarea procedurii de monitorizare locală la nivelul lojei reziduale;

**Ls2** – lotul de studiu-2, n=49 pacienți cu soluționare medico-chirurgicală a HBP voluminoasă prin adenomectomie clasică cu vârsta medie de  $67,6 \pm 1,2$  ani, fără monitorizare locală, cu aplicarea cistostomei.

**Grupul II de control** – materialul obținut de la 50 bărbați: **a)** ser sanguin și masă eritrocitară de la donatori de ser sanguin, cu vârsta cuprinsă între 50-87ani, practic sănătoși; **b)** prostate obținute în cadrul autopsiilor medico-legale de la persoane decedate accidental cu vârsta între 24-86 ani, cu statut non-morbid urogenital. Pentru realizarea cercetării în funcție de scopul propus **grupul II** a fost divizat în două loturi:

**Lc-1** constituit din 30 persoane de aceeași vârstă ca și în lotul **Ls1**, cu o medie de  $65.5 \pm 1,6$  ani, pentru evaluarea unor biomarkeri de control în serul sanguin și determinarea unor markeri biochimici la perioadele de vârstă incluse în studiu;

**Lc-2** - inițiat în studiul morfologic de revizuire și cercetare a probabilității incidenței HBP și prostatitei la bărbați decedați accidental, cu statut non-morbid urogenital cu o vârstă medie de  $59,9 \pm 1,2$  ani (n=20).

**Protocolul general al studiului** a fost întocmit conform recomandărilor Ghidurilor internaționale și naționale la perioada studiului [225, 227, 228], expuse în designul general al studiului (Figura A1.1) cu anchetarea pacienților în baza unui chestionar elaborat conform scopului și obiectivelor trasate (Figura A1.2) și de anchete a evaluării particularităților histologice (Figura A1.3).

***Riscuri și beneficii pentru participanții la studiu***

Persoanele incluse în studiu au beneficiat de un diagnostic de laborator și investigații instrumentale complexe și performante, care au permis stabilirea diagnosticului în termen minimal. Participanții nu au fost supuși riscurilor suplimentare, legate de protocolul studiului. Rezultatele investigațiilor și metodele de tratament recomandate au fost comunicate fiecărui subiect examinat și a fost primit acceptul pentru tratamentul medico-chirurgical corespunzător.

## **2.2. Metodologia diagnosticului clinico-paraclinic și imagistic**

Cercetarea s-a realizat conform unui protocol investigațional elaborat de rigoare care a inclus un complex de metode clinice, imagistice, biochimice și morfopatologice de rutină și speciale care au fost direcționate spre a viza toate datele necesare clinico-paraclinice, inclusiv la nivelul lojei reziduale după adenomectomie de prostată, calculul indicatorilor intensivi, determinarea valorii diagnostice a fiecărei tehnici medico-chirurgicale și suplimentare practicate.

Evaluarea și estimarea managementului medico-chirurgical s-a efectuat comparativ între **Ls1** și **Ls2**, prin aprecierea duratei intervenției, masei HBP înlăturate, gradului de hemoragie intraoperatorie, evoluției perioadei postoperatorii și timpului restabilirii micției de sine stătătoare, etc. Totalitatea metodelor clinico-paraclinice în ambele loturi de cercetare au inclus:

### **2.2.1. Metoda de anchetare clinică**

Metodologia respectivă a inclus studierea retrospectivă și prospectivă a 98 pacienți incluși în lotul de bază a studiului cu examinarea datelor din fișele medicale, protocoalele intervențiilor chirurgicale, rezultatele examinărilor macroscopice și microscopice prin metode convenționale. Examenul medical a fost axat pe: anamnestical premorbid, morbid și comorbid, consultul medicului generalist sau a altui specialist în funcție de patologiiile comorbide. La etapa examinărilor clinice în mod obligatoriu toți pacienții incluși în lotul general de studiu într-o anumită măsură au beneficiat de un set de metode de examinare clinico-paraclinică de laborator și imagistică (Figura A1.2).

### **2.2.2. Metode de studiu clinico-paraclinic**

La toți pacienții din ambele loturi (**Ls1** și **Ls2**) s-au evaluat rezultatele jetului urinării și determinarea retenției de urină (RU) și a indicilor PSA, IPSS, QoL, rezultatele examinărilor paraclinice de laborator, imagistice ultrasonografice transabdominale (USG) cu determinarea dimensiunilor nodulilor, volumului urinei reziduale și particularităților morfopatologice din structurile nodulare ale prostatei. Cazurile complicate cu calculi, diverticuloză a vezicii urinare fiind evaluate prin utilizarea tomografiei computerizate (TC) și urografiei intravenoase. Metodologia studiului clinic și paraclinic a inclus examinările de laborator generale – de rutină și specifice de profil pentru determinarea caracterului și intensității simptomatologiei tractului urinar inferior (STUI) / LUTS prin:

- a) **Examinări de laborator** - efectuate conform protocoalelor standardizate, realizate de rutină în laboratorul clinic al IMSP SCM „Sf.Treime” și a inclus: hemoleucograma, analiza biochimică generală sanguină, valorile hematocritului, formula leucocitară, proteina totală, probe de funcție renală și a urinei (analiza sumară a urinei, proteinuria, leucocituria, eritrocituria) și urocultura. [229]
- b) **Testul - jetul urinar (T-GU)** – abilitat ca test de evaluare a actului micțional caracterizat de particularitățile urinării: un început ezitant, jet urinar întârziat, jet urinar redus, jet urinar întrerupt. Un jet redus, dereglat sugerează o obstrucție cu retenție de urină ”blocaj vezical” și nu renal ce frecvent desemnează o hiperplazie de prostată [210, 227];
- c) **Testul - tușeul rectal (TR)** –abilitat ca test pentru evaluarea manuală a volumului prostatic și oferă date generale despre morfologia particularităților patologice în prostată, care permit: testarea mărimii prostatei ca volum, aspectul delimitat și caracterul dolic, consistența prin aspectul palpator al elasticității – uniform, focar și starea șanțului median (șters sau prezent) sugestive pentru HBP [227];
- d) **Test de evaluare - indicele simptomatologiei specifice prostatice (IPSS)** – abilitat ca test clinic în baza chestionarului cu 7 întrebări privind simptomele urinare, efectuat de către pacient și testate de la asimptomatic la simptome, evaluate în puncte 0 – 35 puncte. La evaluarea s-au utilizat variabilele: severă > 20; moderată:7-20; ușoară < 7; [224, 227];
- e) **Test de evaluare - indicele calității vieții (QoL)** –reprezintă estimarea impactului IPSS asupra vieții cotidiene a pacientului în baza chestionarului completat de pacienți și testat de la încântat la îngrozitor, evaluat de la 0 pînă la 6 puncte apreciate cu scorul: cu variabile 0-2 (ușoară) absența complicațiilor; 3-4 (medie) prezența complicațiilor cronice; 5-6 (mare) prezența complicațiilor cronice, inclusiv acute [224, 228];
- f) **Estimarea urinei reziduale (EUR)** – cu utilizarea variabilelor: > 100 < 350 ml – sever; între 50-100 ml – moderat; < 50 ml – minim [228];
- g) **Investigare urofluometrică (Urofluometria - UFM)** – abilitată ca test de înregistrare și evaluare a vitezei maxime a fluxului urinar ( $Q_{max}$ ), a micțiunilor ce reflectă funcția evacuatorie a vezicii urinare în determinarea cantității urinei eliminate, viteza fluxului și durata urinării, datele fiind înregistrate grafic ce indică la prezența obstrucției caracterizate prin instabilitatea detrusorului și tensiunea mușchilor abdominali. Valorile de referință a estimării rezultatelor fiind: obstruat =  $Q_{max} \leq 10$  ml/sec; echivoc=  $Q_{max} \geq 10 - \leq 15$  ml/sec; obstruat= $Q_{max} > 15$ ml/sec [224];

### 2.2.3. Metoda imagistică și radiografică

Studiul prin utilizarea metodei imagistice pentru stabilirea cu certitudine a diagnosticului și complexității afecțiunii a inclus: examenul ecografic (USG), tomografia computerizată (TC), scintigrafia dinamică (SD) și urografia intravenoasă (UIV). Explorările USG și TC au fost

orientate spre determinarea morfologică a volumului prostatic, aspectelor structurale și a corelațiilor cu organele pelviene. În determinarea predictivă comparativă a volumului prostatic (Vp) ca prototip s-au luat în considerație parametrii cu variabilele recunoscute și abilitate, aplicate în acest studiu conform recomandărilor internaționale în următoarea gradație: HBP gigantă >101m<sup>3</sup>, HBP mare > 71 m<sup>3</sup>; HBP medie –între 50-70 m<sup>3</sup>; HBP mică < 50-45 m<sup>3</sup> [3, 69].

- a) **Ultrasonografie (USG)** prin metoda transabdominală - suprapubiană prin utilizarea cu predilecție a aparatului sonografic - Philips EnVisor HD7XE (Germania) ca metodă ce oferă corelații relativ bune cu adevăratele dimensiuni ale prostatei, permite evidențierea excelentă a capsulei chirurgicale. Utilizarea USG face posibil efectuarea unei diferențieri între adenom prostatic, carcinom și prostatita cronică [69].
- b) **Tomografia computerizată (CT)** – fiind utilizată ca metodă de investigație în cazurile mai complicate de diagnostic. Pacienții au fost examinați la o serie de aparate ca ”Aquilion-64” (TOSHIBA, Japonia), ”Somatom Emotions 16” (SIEMENS, Germania) [229].
- c) **Urografia intravenoasă (UIV)** Aparat Shimadzu Flexa Vizion Japonia– la pacienți incluși în Ls1 și din Ls2. Metoda a fost aplicată în studiu, dat fiind faptul că este o metodă radiografică frecvent utilizată pentru evaluarea patologiei tractului urinar și de evaluare atât a detaliilor anatomice și funcționale ale tractului urinar, cât și ale obstrucției colului urocistic [227].
- d) **Scintigrafia dinamică (SD) cu utilizarea izotopului Tc<sup>99m</sup> (40MBk)** – s-a utilizat pentru estimarea particularităților funcționale ale rinichilor în cazurile cu HBP voluminoasă cu semne obstructive vădite pentru testarea capacității funcționale a parenchimului renal [227].

#### 2.2.4. Teste intraoperatorii a morfologiei HBP și a eliminărilor din loja reziduală

Studiul prospectiv a inclus metode operative de testare și apreciere a aspectelor morfologice palpator intraoperatorii ale HBP și a eliminărilor din loja prostatică post-adenomectomie după finisarea intervenției chirurgicale întru:

- a. Evaluarea intraoperatorie a morfologiei prin macroscopie și palpator a volumului HBP s-a efectuat în toate cazurile. Examinările postoperatorii au fost limitate la estimarea confirmativă a morfologiei nodulului/nodulilor HBP. Explorările macroscopice în perioada imediată s-au bazat pe evaluarea particularităților tisulare cantitative ale HBP în baza indicilor cantitativi cu valori recunoscute, unde: HBP voluminos > 60g; HBP mediu: între 45-60g; HBP mic: < 45g [69, 232].
- b. *Evaluarea* particularităților eliminărilor din loja prostatică testate prin *testul Rivalta* (reacția Rivalta) și *testul Citologic* efectuate în Ls1 – 49 cazuri, datorită accesului la monitorizarea lojei. Testul Rivalta se bazează pe precipitarea proteinei (fibrinei) și a fost efectuat pentru diferențierea exsudatului (reacție pozitivă) de transudat (reacție negativă) [230, 277].

Semnificația ansamblului de explorări efectuate utilizând metodele menționate a constituit și atitudinea riguroasă de diferențiere dintre HBP și adenocarcinom, servind ca criterii de includere sau excludere în actualul studiu.

Așadar, pacienții incluși în eșantionul general de studiu au beneficiat de un complex de metode clinico-paraclinice și imagistice, inclusiv funcționale în funcție de complexitatea cazului și au efectuat toți pașii de evaluare preoperatorie și postoperatorie.

### 2.3. Caracteristica generală a loturilor și materialului de studiu

Repartizarea s-a efectuat în corespundere cu grupele de vârstă prevăzute de către statistica globală a prevalenței HBP voluminoase după criteriul de vârstă, inclusiv în R. Moldova [136] și a loturile formulate pentru studiu de cercetare (Figura 2.2). Conform repartiției după criteriul de vârstă (Figura 1.2), vârsta bărbaților incluși în eșantionul general de studiu a variat între 24 și 86 ani

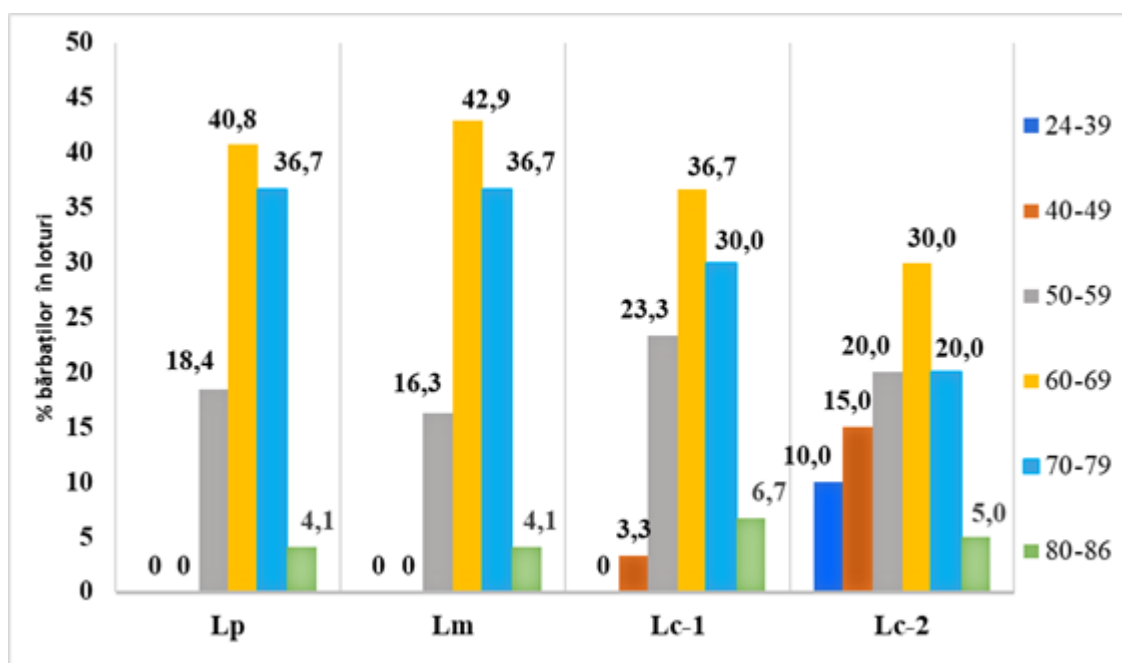


Figura 2.2. Repartizarea bărbaților incluși în loturile de studiu conform criteriilor de vârstă

Repartiția eșantionului general inclus în studiu după loturi și grupa de vârstă, în loturile cu HBP rezolvată chirurgical au inclus un minimum de 18,4% (9/49) - **Ls1** și cu 16,3% (8/49) - **Ls2** pacienți în grupul de vârstă 50-59 ani și cu câte 4,1% (2/49) pacienți în ambele loturi în grupul de 80-89 ani și o medie de 36,7% (18/49) în ambele loturi la vârsta de 70-79 ani și un maximum de 40,8% (20/49) în **Ls1** și cu 42,9% (21/49) în **Ls2** revenindu-i grupului de vârstei 60-69 ani fiind specifică prevalenței HBP în analiza globală [136]. Loturile de control conform criteriului de vârstă a cuprins toate 6 grupe de vârstă cu risc de HBP și prostatită.

În lotul de control (**LC-1**), - examinarea serului sanguin de la bărbați selectați prin cooperare cu laboratorul de biochimie a IP USMF „Nicolae Testemițanu”, - au fost incluși 26.6% (8/30) bărbați cu vârstă între 46-59 ani și 30,0% (9/30) bărbați cu vârsta de 70-79 ani, cu un maximum de 36,7% (11/30) bărbați la vârsta de 60-69 ani. Un minim de 6,7% (2/30) l-a constituit bărbații de 80-86 ani, toți fiind donatori de ser sanguin cu excluderea patologiei urologice și/sau a tractului digestiv (Figura 2.3).

Materialul pentru **LC-2** a servit ca probe tisulare ale prostatelor de la bărbați decedați, care au cuprins grupele de vârstă de la 24-39 ani până la 80-86 ani, cu o incidență de câte 20,0% (4/20) revenindu-le bărbaților la vârsta 50-59 ani și 70 -79 ani și un maximum de 30,0% (6/20) grupului de vârstă 60-69 ani. Cu o incidență de 25% (5/20) vârstei între 24 -49 ani și de 5% (1/20) grupului 80-89 ani (Figura A4.1).

Selectarea materialului s-a efectuat prin cooperare cu Biroul de Medicină Legală, mun. Chișinău, în decesele fără careva patologii urogenitale în anamnezic bazat pe datele anchetării medico-legale, confirmate ulterior histologic. În funcție de circumstanțele survenirii deceselor, acestea s-au divizat în: **a) incidente sociale** (intoxicație alcoolică, accidente rutiere, traumatism la locul de muncă etc.); **b) violență** (în leziuni provocate de arme ascuțite și de foc, strangulare, etc) și **c) în patologii somatice cronice** (infarct miocardic, ictus cerebral, pneumonie lobară, ciroză alcoolică etc.) (Figura 2.4), grupele sunt comparabile [233].

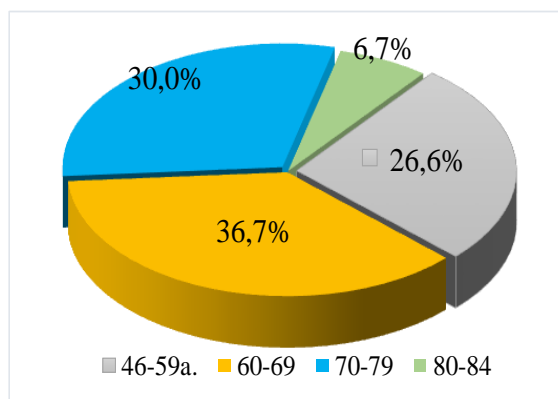


Figura 2.3. Repartiția donatorilor de ser sanguin în funcție de vârstă în **Lc-1**

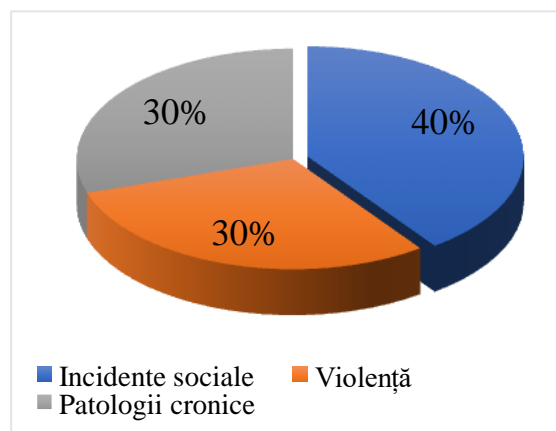


Figura 2.4. **Lc-2**. Circumstanțele decesului

Repartiția loturilor după media de vârstă a relevat că pacienții incluși în **LS1** au constituit o medie de vârstă de 67,3±1,1ani și în **LS2** de 67,6±1,2 ani, având un grad înalt de similitudine între loturi ( $p > 0,05$ ), fiind comparabile. În lotul de control **Lc-1** media de vârstă a constituit 65,5±1,6 ani, ce de asemenea n-a înregistrat deosebire statistică cu **LS1** și **LS2** ( $p > 0,05$ ), fiind comparabil cu loturile enumerate.

Pacienții incluși în lotul respectiv au cuprins grupele de vârstă în deosebi de la 50-59 ani până la 80-86 ani cu o pondere majoră de câte 36,7% a grupului de vârstă de 70-79 ani și 60-69 ani. Spre deosebire de primele 3 loturi (**LS1; LS2 și LC-1**), **LC-2** prevăzut pentru studiu de revizuire

și estimarea probabilității incidenței HBP și prostatitei în perioadele cu risc a patologiilor respective, dar fără careva statut urologic morbid a constituit o medie a vârstei de  $59,9 \pm 3,3$  ani, care statistic se deosebește de loturile precedente ( $p < 0,05$ ).

Simptomele tractului urinar inferior LUTS în **LS1** și **LS2** a avut loc în decurs de 2-7 ani de evidență la medicul de familie sau medicul urolog. Conform anchetării, pacienții în anamneză au suportat prostatite cu 10-15 ani în urmă, prostatita constituind în **LS1** o frecvență de  $6,1 \pm 3,42\%$ , din care în 2,0% cazuri pacientul a afirmat că a fost tratat de prostatită, iar în **LS2** au raportat doar  $4,2 \pm 2,83\%$  pacienți, fără semnificație statistică între loturi ( $p > 0,05$ ).

Totuși majoritatea pacienților s-au jenat să răspundă sau au negat categoric ca au suferit de prostatită, nefiind la evidența medicului urolog. Concomitent cu patologia TUI au fost prezente și alte patologii cronice somatice (Tabelul 2.1), conform diagnosticului general și rezultatelor anchetării pacienților incluși în loturile **LS1** și **LS2** cu frecvențe variate, dar fără diferențe statistice între loturi ( $> 0,05$ ). În 58,2% din pacienți au fost prezente câte 2 – 3 patologii somatice asociate.

**Tab 2.1. Repartiția afecțiunilor concomitente somatice în HBP**

| Comorbiditate                 | Lotul de studiu 1<br>(n=49)<br>Vârsta $67,3 \pm 1,1$ ani |                    | Lotul de studiu 2<br>(n=49)<br>Vârsta $67,6 \pm 1,2$ ani |                    | t      | p     |
|-------------------------------|--|--------------------|--|--------------------|--------|-------|
|                               | cifr. abs  | $P_I \pm ES_I$ (%) | cifr. abs  | $P_O \pm ES_M$ (%) |        |       |
|                               | Diabet zaharat   | 7                  | $14,3 \pm 5,00$  | 8                  |        |       |
| Hipertensiune arterială       | 29   | $59,2 \pm 7,02$    | 28   | $57,1 \pm 7,07$    | 0.2108 | >0.05 |
| Cardiopatie ischemică cronică | 22   | $44,9 \pm 7,11$    | 23   | $46,9 \pm 7,13$    | 0.1987 | >0.05 |
| B.acută respiratorie          | 3  | $6,1 \pm 3,42$     | 4  | $8,2 \pm 3,92$     | 0.4038 | >0.05 |
| B.tract.digestiv              | 2  | $4,1 \pm 2,83$     | 3  | $6,1 \pm 3,42$     | 0.4504 | >0.05 |
| Boala varicoasă               | 1  | $2,0 \pm 2,00$     | 0  | -                  | 1.0000 | >0.05 |

Patologiile concomitente somatice au fost cu predilecție din partea sistemul cardio-vascular, care în funcție de forma nozologică și evoluția clinică la etapa preoperatorie n-au înregistrat contraindicații pentru intervențiile chirurgicale. Toți pacienții cu comorbidități erau la evidență la diverși specialiști și li s-a administrat tratament tradițional.

Pe parcursul ultimilor 1-5 ani toți pacienții incluși în studiu au urmat tratament medicamentos pentru HBP conform standardelor existente, utilizând preparate din grupul blocatorilor  $5\alpha$  – reductaze și  $\alpha$ -1- adrenoblocatori, fiind indicate în cabinetele consultative urologice, nebeneficiind de efectul tratamentului medicamentos în legătură cu ce au recurs la intervenții chirurgicale.

Durata medie a tratamentului conservativ în medie în **LS1** fiind de  $2,5 \pm 0,35$  ani și în Lotul de studiu **LS2** cu o medie de  $3,1 \pm 0,54$  ani. În perioada preoperatorie pacienții au fost examinați de mai mulți specialiști, privind evoluția clinică a maladiilor comorbide somatice, fiind atestate ca compensate.

#### 2.4. Tactici medico-chirurgicale și procedee aplicate în loturile de studiu

Tactica medico-chirurgicală în rezolvarea HBP a fost parțial diferențiată și a inclus următoarele manevre medico-chirurgicale: **a) tratamentul conservativ** - aplicat după complexitatea cazului la perioada intraspitalicească cu o frecvență de 30.6% din cazuri în **LS1** și în 4.1% cazuri la pacienții din **LS2**; **b) tratamentul intervențional paliativ/miniminvaziv** - aplicat în **LS1** la 61,2% (30/49) din cazuri și în lotul - **LS2** la 59,2% (29/49) cazuri și care a inclus aplicarea sondei uretrale; epicistostoma deschisă, epicistosoma troacără; **c) tehnici chirurgicale radicale** - adenomectomie, procedee de monitorizare a hemostazei și de supraveghere în perioada precoce și tardivă postoperatorie conform ghidurilor internaționale și naționale [224, 228].

Structurile nodulare enucleate în HBP (Figura 2.5) au fost expediate pentru examinări anatomopatologice. Diferența intervențiilor chirurgicale în funcție de loturi a constituit-o utilizarea metodei de asigurare a hemostazei intraoperatorie și de monitorizare a lojei reziduale după adenomectomie prin utilizarea procedurii de drenare endouretrală a lojei în operații urologice la organele etajului inferior elaborat de noi și aplicat în **LS1** de studiu (Figura A2.1- A2.2). Aplicarea procedurii a servit ca metodă de elecție a monitorizării hemostazei la nivel de lojă și a tratamentului local (Figura A2.3- A2.4). Procedurul constă în utilizarea unui dispozitiv de drenare-irigare a urocistului și lojei adenomului prostatic [32]. Procedurul a fost elaborat, implimentat, brevetat (Figura A2.1- A2.2) în perioada 2007-2009 și este utilizat pe larg în HBP voluminoase din 2012, și aplicat cu succes în actualul studiu ca procedeu de monitorizarea accesibilă a lojei și de drenare endouretrală având drept scop drenarea lojei reziduale și obținerea lichidului pentru examinări de laborator în operații urologice la organele etajului inferior după adenomectomie în HBP (Figura A2.3 -A3.1).

Esența procedurii propus, utilizat în **LS1** constă în aceea că, după dezgolirea suprafeței de clivaj și stoparea hemoragiei prin coagulare și aplicarea trans-uretrală a dispozitivului – dren

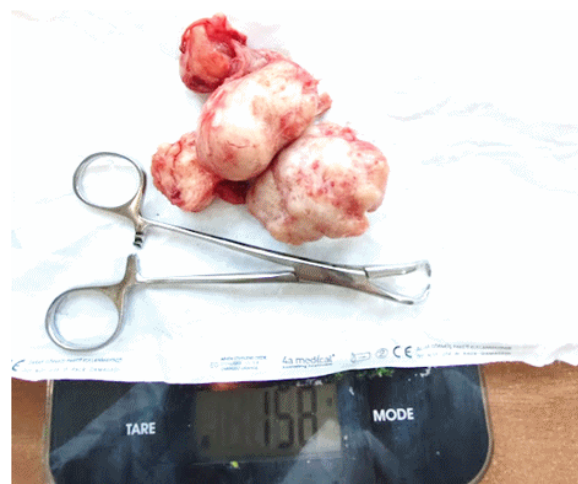


Figura 2.5. Aspect macroscopic a piesei anatomico-chirurgicale – nodulilor a HBP voluminoase



„vezico-prostatic” constituit din sonda Foley cu 3 canale №.20Ch completat de un tub cu diametru mai mic №.8Ch și capătul distal - prostatic microperforat, iar cel proximal exteriorizat se fixează la sonda Foley, ulterior după amplasarea endouretrală segmentul exteriorizat este fixat la peretele abdominal anterior. Pentru a preveni prăbușirea balonetului sondei Foley în regiunea colului urocistului s-au aplicat două suturi (mucoasă la mucoasă). În balonet sunt introduse 30-50 ml de sol. NaCL de 0,9% până la utilizare și fixare. Cateterul Foley prin tracțiune s-a fixat la marginea mediană a genunchiului. Importanța funcțională a dispozitivului constă în drenare-irigare concomitentă a urocistului și a lojei chirurgicale reziduale prostatice (Figura.2.6). Un alt avantaj pe care îl oferă dispozitivul propus în comparație cu metoda clasică îl constituie și faptul că la nivelul uretrei prin tubul de dimensiuni mai mici ale sondei Foley se formează spațiu complementar de drenare (Figura 2.7), pe de altă parte se reduce comprimarea epiteliului și pereților uretrei, păstrarea circulației și drenarea glandelor uretrale, acestea fiind un factor important în evitarea proceselor trofice, inflamatorii secundare și formarea aderențelor [33].

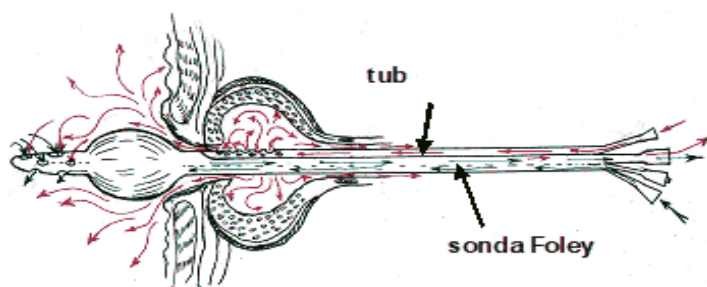


Figura 2.6 Diagrama funcționării dispozitivului de drenare-irigare în segmentul urocisto-prostatic în secțiune longitudinală

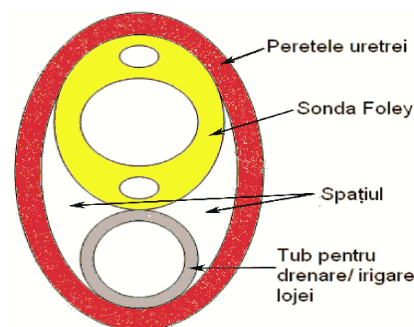


Figura 2.7 Diagrama funcționării dispozitivului la nivelul uretră în secțiune transversală

Metoda chirurgicală utilizată ține cont și de anatomia funcțională și fiziologia uretrei și de faptul că în canalul uretrei are loc interacțiunea fluidului biologic cu pereții cilindrului cateterului, care depinde de tensiunea superficială a stratului fluidului biologic de la interfața cu pereții cilindrului. S-a luat în calcul și faptul că urina conține o varietate largă de compuși biologici cum ar fi proteinele, fosfolipidele, săruri (urați, oxalați, fosfați), flora bacteriană, elemente celulare (hematii, leucocite, celule epiteliale etc), diverse substanțe endogene și exogene ce influențează asupra pH-lui, concentrației urinei și alți factori care joacă un rol important în fiziologia căilor urinare umane. Proteina Tamm-Horsfall (THP) este produsă exclusiv de celulele tubulare renale din ansa distală a lui Henle și este cea mai abundentă proteină urinară la mamifere, acționând ca moleculă antimicrobiană centrală care combate infecțiile tractului urinar (ITU). Alt factor este urokinaza sau activatorul plasminogenului de tip urokinazic (uPA) care este o enzimă proteolitică

prezentă la animale și la om în urină și care activează plasminogenul transformându-l în plasmină. Activarea plasminei pornește cascada preteolitică ce participă în tromboliza ce dizolvă cheagurile de sânge. Tensiunea superficială a fluidelor corpului uman corelează direct cu dezvoltarea stărilor patofiziologice [234]. Astfel, aceste straturi pot influența presiunea fluidului biologic din canal datorită presiunii suplimentare  $\Delta p$  legată cu coeficientul de tensiune superficială  $\sigma$  a fluidului biologic. Este cunoscut că stratul superficial se comportă la fel ca un înveliș elastic. Rezultanta forțelor de tensiune superficială a suprafeței curbate este orientată în direcția convexității centrului de curbură a stratului. În cazul suprafeței sferice care are raza de curbură  $r$ , presiunea suplimentară  $\Delta p$  creată de stratul superficial este dată de relația:  $\Delta p = \frac{2\sigma}{r}$  unde  $\sigma$  - este coeficientul de tensiune superficială a lichidului (mărime caracteristică fiecărui lichid),  $r$ - raza de curbură a stratului superficial [235].

Intervenția în **LS1** de studiu, comparativ cu intervenția chirurgicală și hemostaza aplicată în **LS2**, s-a finalizat cu suturarea ermetică a urocistului în suturi etajate cu suturarea completă ulterioară a plăgii peretelui abdominal. Varianta inovatoare propusă prin utilizarea procedurii de drenare-irigare concomitentă facilitează accesul cert de monitorizare postoperatorie a lojei, inclusiv introducerea remediilor medicamentoase și diminuarea proceselor inflamatorii cu accelerarea celor regenerative, evacuării rezidului deterșiv din lojă și examinarea eliminărilor serosangvinolente din lojă (Figura 2.8) [33].

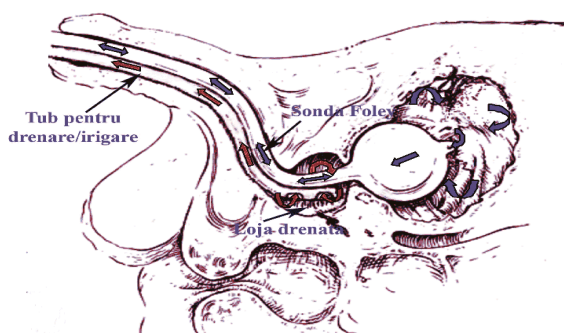


Figura 2.8. Diagrama funcționalității sistemului de drenare-irigare aplicat în intervențiile de andenoectomie în LS1

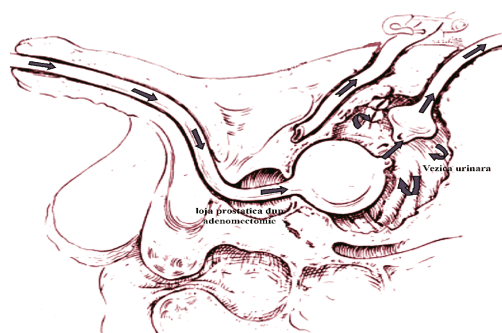


Figura 2.9. Diagrama funcționalității sistemului de drenare-irigare aplicată în adenomectomie în LS2

Tactica chirurgicală și de hemostază în **LS2** după cistectomie a inclus stabilirea zonei de acțiune, enuclearea adenomului prostatic, oprirea hemoragiei, modelarea imediată a hemostazei efectuată după metoda standardizată prin introducerea sondei Foley, suturarea lojei și comprimarea cu balonetul sondei prin tracțiune (maniera Salivaris) a balonetului în colul urocistului (Figura 2.9). Intervenția chirurgicală în **LS2** s-a finisat prin aplicarea drenului suprapubian prin contrapertura transcutană la nivelul fundului urocistic cu fixare de peretele urocistic și piele.

Tratamentul chirurgical secvențial prin utilizarea procedurii de drenare-irigare a lojei reziduale după adenomectomie s-a efectuat în strânsă corelație cu tratamentul chirurgical clasic.

Semnificația aplicării procedurii a permis realizarea obiectivelor privind estimarea hemostazei în serul sanguin și în loja după adenomectomie în HBP.

### 2.5. Metode de evaluare a homeostazei în loja chirurgicală și serul sangvin în HBP

Studiul prezent este un studiu de tip prospectiv, caz-control și de cohortă efectuat în **Ls1** cu HBP voluminoasă rezolvată chirurgical și **Lc-1** persoane practic sănătoase, având drept scop efectuarea unor cercetări imuno-enzimatice și biochimice în serul sanguin la pacienții cu HBP și în eliminările din loja prostatică după adenomectomie și în estimarea unor markeri ai hemostazei prin metode biochimice în perioadele pre- și postoperatorie. Cercetările biochimice au fost efectuate pe baza probelor colectate conform principiilor contemporane de cercetare, în cadrul Laboratorului Științific de Biochimie a IP USMF „Nicolae Testemițanu”. Explorările biochimice a eliminărilor din lojă după adenomectomie au devenit accesibile datorită utilizării procedurii elaborat cu aplicarea dispozitivului de drenarea și irigare endouretrală a lojei [33]. În atingerea scopului propus, explorările biochimice au fost orientate în trei direcții principale (Tabelul 2.2).

**Tabelul 2.2. Repartiția explorărilor biochimice în funcție de direcții diagnostice și loturi**

| Direcțiile principale  | Lotul general de studiu (n=79)    |                    |                                    |
|--|-----------------------------------|--------------------|------------------------------------|
|  | Ls1 (n=49)<br>Vârsta=67,3±1,1 ani |                    | Lc-1 (n=30)<br>Vârsta= 65,5±1,6ani |
|  | Ser sanguin                       | Eliminări din lojă | Ser sanguin                        |
| Determinarea intensității proceselor proteolitice                            | 49                                | 49                 | 30                                 |
| Determinarea activității enzimelor lizozomale                                | 49                                | 49                 | 30                                 |
| Determinarea particularităților stresului oxidativ și sistemului antioxidant | 49                                | 49                 | 30                                 |

În calitate de material pentru studiu au servit probe de ser sanguin, utilizate pentru fiecare cercetare în volum de 5ml, recoltat în dinamică din *v. cubitală* preoperator în prima oră (60 min) până la intervenție și la 24 de ore după intervenția chirurgicală, concomitent cu prelevarea eliminărilor în volum de 5ml obținut din lojă reziduală a adenomului prostatic la 24 ore după drenare, în Lotul de studiu 1 (**Ls1**), studiu de tip caz-control [33, 120].

**Metoda de examinare a intensității proceselor proteolitice** – efectuată pentru evaluarea particularităților proceselor proteolitice, ca bază fiind luați următorii indici: proteina totală (PT), substanțele necrotice (SN), substanțe cu masa moleculară medie (SMMM). Tactica chirurgicală și de hemostază în **Ls2** după cistectomie a inclus stabilirea zonei de acțiune, enuclearea adenomului

prostatic, stoparea hemoragiei, modelarea imediată a hemostazei efectuată după metoda standardizată prin introducerea sondei Foley, suturarea lojei și comprimarea cu balonetul sondei prin tracțiune (maniera Salivaris) a balonetului în colul urocistului (Figura 2.9). Intervenția chirurgicală în LS2 s-a finisat prin aplicarea drenului suprapubian prin contrapertura transcutană la nivelul fundului urocistic cu fixare de peretele urocistic și piele.

Tratamentul chirurgical secvențial prin utilizarea procedurii de drenare-irigare a lojei reziduale după adenomectomie s-a efectuat în corelație cu tratamentul chirurgical clasic.

Aplicarea procedurii a permis realizarea obiectivelor privind estimarea indicilor biochimici: SMMM, enzimele proteolitice (EP) - proteazele acide, neutre și alcaline. SN reprezintă indicatorul cel mai important al intoxicației endogene, iar SMMM sunt produșii intermediari care indică toxicitatea din plasmă. Ambii indicatori fiind de o importanță majoră în testarea proceselor catabolice și ale endotoxicozei apărute în organism. Stabilirea gradului de exocitoză a proteazelor apărute în urma destrucției biomembranelor celulare în sângele periferic s-a efectuat în baza activității principalelor hidrolaze conform procedurilor standardizate [120, 236, 237]. Verificarea relațiilor funcționale ale proceselor proteolitice în serul sanguin și în eliminările din loja postoperatorie după adenomectomie s-a efectuat prin analiza activității enzimelor proteolitice (EP) în supernatantul obținut la centrifugarea lichidului din lojă. Nivelul moleculelor medii și a substanțelor necrotice a fost evaluat după procedeu standardizat în modifi cația V. Gudumac et al (2010). [238, 239].

**Analiza activității enzimelor lizozomale** - studiul a avut drept scop aprecierea activității enzimelor și a gradului de exocitoză a principalelor hidrolaze lizozomale: N-acetil- $\beta$ -D-glucozaminidazei, (NAG,)  $\beta$ -glucozidazei ( $\beta$ -glu),  $\beta$ -galactozidazei ( $\beta$ -gal),  $\beta$ -glucuronidazei, arilsulfatazelor A și B, precum și a catepsinei D (CatD) și G (CatG) după Liaudet-Coopman E. (2006), Gudumac V. și coaut (2010). Activitatea fosfatazei acide (FA) a fost determinată cu ajutorul seturilor de reactive ale firmei „Eliteh” (Franța). Nivelul proteinelor totale a fost stabilit după metoda biuretică cu setul de reagenți ai firmei „Eliteh” (Franța). Examinările au fost efectuate în dinamică până la tratament și a doua zi după tratamentul chirurgical. Pentru a verifica relațiile funcționale ale enzimelor lizozomice din serul sanguin și eliminările din loja postoperatorie s-a examinat activitatea enzimelor hidrolitice lizozomale în supernatantul obținut la centrifugarea lichidului din lojă [120, 236, 240, 241].

**Explorarea indicilor stresului oxidativ și ale sistemului antioxidant** - efectuată pentru evaluarea și determinarea intensității reacțiilor de oxidare cu radicali liberi în serul sanguin și eliminările din lojă a fost realizată prin dozarea principalilor indici ale proceselor de peroxidare - determinarea hidroperoxidilor lipidici (HPL), conjugatelor cetodienice (CD) și compușilor

carbonilici (CC) de tipul bazelor Schiff, precum și a dialhidei malonice (DAM) [121, 122, 238, 242, 243]. Evaluarea sistemului antioxidant (SAO) s-a efectuat prin studierea următorilor indici: activitatea antioxidantă totală (AAT-ABTS) care se bazează pe reducerea radicalului 2,2'-azinobis-(3-etilbenzotiazolin-6-sulfonic) (ABTS\*+) și prin evaluarea radicalilor 1,1-diphenyl-2-picrylhidrazil (DPPH) în fazele polară și nepolară, activitatea enzimelor superoxidismutazei (SOD), catalazei (CAT), glutationperoxidazei (GPx), gama-glutamiltanspeptidazei ( $\gamma$ -GPT). [122, 238, 244]. Pentru elucidarea relațiilor dintre procesele de oxidare cu radicali liberi și sistemul antioxidant în serul sanguin și eliminările din loja postoperatorie s-au examinat indicii sistemului pro – și antioxidant în supernatantul obținut la centrifugarea lichidului din lojă. Toate procedeele de apreciere a indicilor activității enzimelor și a conținutului de proteine totale, oxidării cu radicali liberi și sistemului antioxidant, precum și determinarea activității enzimelor și a conținutului de proteine totale în toate trei studii au fost executate după tehnici, adaptate pentru aplicarea la riderul hibrid multi-modal cu microplăci Synergy H1 (Hybrid Reader) (BioTek Instruments, SUA) [238].

## **2.6. Metode de identificare a profilului morfologic al leziunilor și inflamației în HBP**

Prezentul studiu are un caracter prospectiv și retrospectiv, cu investigații după metodologia caz-control, având la bază explorările de macroscopie și histologie realizate prin metode convenționale, histobacterioscopice, histochimice și imunohistochimice (Tabelul 2.3). Cercetarea a fost axată pe evaluarea modificărilor morfologice în HBP și în loja chirurgicală reziduală după adenomectomie, semnificația investigațiilor având ca obiectiv: evaluarea morfologiei microanatomice ale HBP în coraport cu aspectele clinice de macroscopie; aprecierea prin metoda descriptivă a caracteristicilor histopatologice identificate în adenomul prostatic la microscopia fonică; estimarea activității proceselor inflamatorii și profilul populației celulare predominante identificate în adenomul de prostată și prezența acestora la nivel de lojă reziduală; stabilirea particularităților circulatorii vasculare și a intensității proceselor proliferative și inflamatorii stromale în nodulul hiperplazic prostatic. Sunt reflectate aspecte histologice ale morfogenezei HBP asociate cu prostatita la nivelul nodulilor și la nivelul lojei reziduale. În calitate de material pentru explorările morfopatologice au servit piesele anatomo-chirurgicale (nodulii hiperplazici) și biopatele de la nivelul lojei reziduale după enuclearea nodulilor HBP, de la 98 pacienți cu diagnosticul HBP rezolvată chirurgical prin adenomectomie, care au constituit loturile **Ls1** și **Ls2** de studiu. Un alt material al studiului morfopatologic a fost prostatele obținute de la 20 decedați în cadrul autopsiilor medico-legale de la bărbați cu deces incidental, non-morbid urogenital, care au format subplotul de control – **Lc-2**.

**Tabelul 2.3. Caracteristica explorărilor histopatologice pe loturi (cifre absolute și%)**

| Metode histopatologice                     | Loturile de studiu (n-118) |                    |                    |
|--|----------------------------|--------------------|--------------------|
|  | LS1 (n=49)                 | LS2 (n=49)         | Lc-2 (n=20)        |
|  | Vârsta=67,3±1,1ani         | Vârsta=67,6±1,2ani | Vârsta=59,9±3,3ani |
| Metoda convențională <i>Testul H&amp;E</i> | 49 (100%)                  | 49 (100%)          | 20 (100%)          |
| Metoda histobacterioscopică                | 30 (61,2%)                 | 15 (30,6%)         | 15 (75,0%)         |
| Metoda histochimică selectivă              | 30 (61,2%)                 | 20 (40,8%)         | 10 (50,0%)         |
| Metoda imunohistochimică în teste          | 12 (24,5%)                 | 5 (10,2%)          | 3 (15,0%)          |

Prealabil materialul a fost fixat în sol. Formol -10% (6-12 ore), apoi fiind procesate prin examinare/orientare macroscopică și eșantionare cu prelevarea a câte 8-14 probe din fiecare caz aparte, în total fiind supuse cercetării 1400 probe tisulare, media fiind de 12 probe per pacient (prostată) cu semnificație eficientă. Testele histologice s-au obținut la microtomul semiautomat SLEE MAINZ-CUT 6062 (Germania) a câte 6-7 secțiuni cu grosimea de  $\approx 3-3,5\mu$ .

La etapa de colorație a fost aplicat un set de metode predestinate pentru cercetare, utilizând sistemul automatizat de colorație cu program și coloranți standardizați „DIAPATH” - RAFFAELLO (Italia) prin următoarele metode de colorație: convențională - *hematoxină-eozină* (H&E), utilizată în 100% (118) din cazuri ca metodă de bază; histobacterioscopia *cu azur-eozină* (A&E) efectuat selectiv în testarea infecției micotico-bacteriene, etc.; *Colorația cu picrofuxină - van Gieson* (VG) și/sau *tricrom Masson* au fost utilizate selectiv la testarea intensității de colagenizare a țesutului conjunctiv [245, 246].

Metoda imunohistochimică s-a utilizat în prezența procesului inflamator a nodulului prostatic și la limita enucleării, cu predilecție incluse în lotul general de studiu și de revizuire în lotul de control. Fixarea prealabilă a probelor: soluție formol tamponat (pH 7,2-7,4) timp de 19-22 ore, conform protocolului standard pentru examenul imunohistochimic utilizat prin metoda manuală [247]. Setul de anticorpi utilizați a inclus: *anti CD3* (marker pan-T), *anti CD8* (marker pentru limfocitele T8-citotoxice), clona F.7.2.38, EnVision; *anti CD20* (marker pan-B), clona L26, RTU, LSAB2; utilizarea sistemului de vizualizare LSAB DakoCytomation [248]. Modificările depistate au fost evaluate în funcție de structura anatomică a HBP, localizarea și caracteristica proceselor patologice și în coraport cu complexitatea modificărilor histopatologice – distribuția, forma, caracterul tinctorial al elementelor celulare, componenta stromală, vasculară, celulară și densitatea acestora.

## 2.7. Metode de prelucrare și evaluare statistică a rezultatelor obținute

Analiza statistică a rezultatelor obținute în cercetările clinice și paraclinice a fost efectuată folosind programul informatic Statistica 7.0 (Statsoft Inc), EXCEL și SPSS 16.0 (SPSS Inc) cu ajutorul funcțiilor și modulelor acestor programe și metoda statistică după criteriul „Student” de exactitate a valorilor medii și pentru selecții coerente. Au fost utilizate următoarele metode: media aritmetică, dispersia, eroarea Standard, frecvența relativă, coeficientul de corelație, testul Student, testul Mann–Whitney U, analiza de corelație [226, 230].

Pentru prelucrarea statistică și evaluarea histologică și pentru aprecierea gradului de activitate ale modificărilor histopatologice s-a utilizat o scară de gradație cu variabilele de scoruri notate cu: 0/,-” – fără modificări sau nici o proliferare; scorul I /”+” – prezență sau activitate ușoară; scorul II/”++” – prezență sau activitate moderată; scorul III/”+++” – prezență sau activitate pronunțată și a agresivității procesului inflamator conform anchetei de evaluare histologică (Figura A1.3) [246, 247]. Datele obținute în cadrul investigațiilor efectuate în studiul dat au fost prelucrate statistic cu pachetul Soft STATISTICA 7.0.61.0 En al companiei StatSoft, Inc. (SUA), (2006), fiind analizate prin următoarele metode de analize statistică:

*Analiza variațională și corelațională utilizată* pentru stabilirea mediei și erorii ( $\bar{x} \pm m_x$ ), coeficientul de corelație ( $r$ ), care prezintă gradul de interdependență dintre factori (0,0...1,0) și orientarea dependenței (+ sau -) [230, 247, 249, 250].

*Construirea histogramelor* – pentru repartiția procentuală, în cadrul lotului, a indicilor evaluați, precum și stabilirea tendinței evoluției proceselor [246].

*Analiza regresională* se bazează pe analiza corelațională, dar, spre deosebire de aceasta, indică nu doar gradul de dependență și orientarea între factori, ci și ecuația matematică a acestor relații, ceea ce are o importanță predictivă pentru medicul-clinician [250].

*Analiza clusteriană*, una dintre analizele de bază pentru clasificarea obiectelor, pune în evidență gradul de similitudine/deosebire între variabile (persoane, parametri ș.a.). Analiza prezintă o procedură statistică multidimensională, care implică colectarea datelor și repartiția acestora în grupuri relativ uniforme, în baza distanțelor euclidiene, prin metoda Ward. Analiza clusteriană s-a efectuat pe baza construirii dendrogramelor și  $k$ -mediilor [251,252].

*Analiza scanării multiple* s-a efectuat având la bază matrița distanțelor euclidiene și prezintă repartiția obiectelor în spațiul  $n$ -metric tridimensional [245, 252].

## 2.8. Concluzii la capitolul 2

Metodologia cercetării este motivată din perspectiva practică și reprezintă un studiu prospectiv și retrospectiv bazat pe caz-control și un management complex derulat prin metode clinico-paraclinice, cercetări fundamentale interdisciplinare și de evaluare statistică, care a avut ca scop

revizuirea particularităților clinice, biochimice, aprecierea unor markeri a intoxicației endogene, stresului exudativ și oxidativ, a particularităților morfologice ale HBP asociată cu prostatită.

În studiu este utilizat un eșantion reprezentativ de pacienți întocmit riguros conform formulei prevăzute pentru studii descriptive, care corespunde criteriilor de includere în cercetare, după media de vârstă între loturile eșantionului din **LS1 - LS2** și **LC-1** au un grad înalt de similitudine ( $p > 0,05$ ). Lotul de control **LC-2** inclus în cercetare în scopul examinării și estimării histologice a probabilității și incidenței HBP și prostatitei în perioadele de vârstă cu risc a patologiei prostatei au cuprins și perioada vârstei mai tinere.

Prin utilizarea metodologiei complexe medico-chirurgicală și histopatologică comparativă prospectivă și retrospectivă complexă s-a urmărit determinarea și argumentarea profilului particularităților patologice preexistente și coexistente la nivel de adenom-prostată și lojă.

Cercetările interdisciplinare în special biochimice în lojă și serul sanguin la pacienții incluși în Lotul de studiu 1 (**LS1**) au urmărit studierea și evaluarea homeostazei biochimice locale și generale prin determinarea și aprecierea unor indici cu semnificație clinică importantă pentru monitorizarea pacienților în perioada preoperatorie, postoperatorie și de recuperare.

Studiile prin analize și evaluări statistice au avut ca scop sistematizarea și argumentarea matematică a datelor obținute comparative între loturi și a datelor investigațiilor fundamentale ce vor contribui la demonstrarea veridicității particularităților clinico-biochimice și histopatologice obținute.



### 3. OPȚIUNI DIAGNOSTICE ȘI DE CONDUITĂ MEDICO -CHIRURGICALĂ ÎN HBP VOLUMINOASĂ ASOCIATĂ CU PROSTATITĂ

Evaluarea și estimarea particularităților clinico-paraclinice ale HBP are o importanță deosebită în stabilirea diagnosticului și alegerea tacticii medico-chirurgicale de rezolvare eficientă a tumorii benigne și prevenirea riscului complicațiilor posibile. O altă particularitate a succesiunii intervenției chirurgicale o constituie problemele determinate de hemostaza în loja reziduală și țesutul prostatic după adenomectomie. O hemostază perfectă și accesibilitatea de monitorizare acest nivel contribuie la reducerea multiplelor complicații intraoperatorii și imediat după operație, în special, a hemoragiei și complicațiilor inflamatorii [27, 30, 34].

#### 3.1. Caracteristica de prezentare clinică și a complicațiilor în HBP voluminoasă

Prin anchetarea datelor anamnestice și fiziologice s-a examinat și s-a stabilit ansamblul de simptome care au constituit motivul adresării pacienților la medicul urolog, în special, a sindromului obstructiv, retenție acută a urinei, incontinența de urină cu evaluarea indicilor specifici ca: RCU sau RAU, LUTS, IPSS și QoL (Tabelul 3.1-3.2) și după complexitatea și posibilitatea cazului.

La internare 73,5% (36/49) din pacienții în **Ls1** și în 95,9%(47/49) din pacienții în **Ls2** au prezentat acuze la retenție de urină, cu predilecție la retenția acută de urină (RAU) constituind o medie de  $57,3\pm 7,07\%$  în ambele loturi, fără diferențe statistice între loturi ( $p>0,05$ ). Diferențe statistice fiind atestate la pacienții cu retenție cronică de urină constituind o medie de  $38,8\pm 6,96\%$  în **Ls2** comparativ cu **Ls1** ( $p<0,05$ ). În  $8,2\pm 3,42\%$  din cazuri în **Ls1** față de pacienții de **Ls2** au prezentat acuze la macrohematurie. (Tabelul 3.1).

**Tabelul 3.1. Repartiția pacienților în funcție de sindromul retenției urinei la internare**

| Indici                  | Ls1 (n <sub>1</sub> =49) |                                     | Ls2 (n <sub>0</sub> =49) |                                     | t      | p     |
|-------------------------|--------------------------|-------------------------------------|--------------------------|-------------------------------------|--------|-------|
|                         | Vârsta $67,3\pm 1,1$ ani |                                     | Vârsta $67,6\pm 1,2$ ani |                                     |        |       |
|                         | cifr. abs                | M <sub>1</sub> ±ES <sub>1</sub> (%) | cifr. abs                | M <sub>2</sub> ±ES <sub>2</sub> (%) |        |       |
| <b>RCU</b>              | 8                        | 16.3±5.28                           | 19                       | 38.8±6.96                           | 2.5758 | <0.05 |
| <b>RAU</b>              | 28                       | 57.1±7.07                           | 28                       | 57,1±7.07                           | 0.000  | >0.05 |
| <b>Macrohematurie</b>   | 4                        | 8.2±3.42                            | 0                        | -                                   | 1.2310 | >0.05 |
| <b>Fără complicații</b> | 9                        | 18.3±5.28                           | 2                        | 4.1±2.83                            | 2.0371 | <0.05 |

Conform particularităților simptomatologice de prezentare clinică în corelație cu indicele simptomatologiei tactului urinar inferior (LUTS) cuantificat în stadii, în ambele loturi cu HBP voluminoasă s-a stabilit predominarea simptomatologiei testate ca stadiul II - subcompensată în  $38,8\pm 6,96\%$ , ( $p>0,05$ ) și a stadiului III subcompensat cu o medie de  $34,7\pm 6,8\%$  ( $p>0,05$ ) în ambele loturi, stadiul II-III intermediar constituind o medie de  $26,5\pm 6,30\%$  în ambele loturi ( $p>0,05$ ) fără

semnificație statistică între loturi, ceea ce confirmă că loturile cu HBP voluminoasă sunt comparabile (Tabelul 3.2).

**Tabelul 3.2. Repartiția valorilor medii a indicelui LUTS în funcție de loturi**

| Indici LUTS           | Loturile de studiu             |                                 |                                |                                 | t      | p     |
|-----------------------|--------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|--------|-------|
|                       | LS1 (n=49)                     |                                 | LS2 (n=49)                     |                                 |        |       |
|                       | Vârsta 67,3±1,1ani<br>Cif.abs. | M <sub>1</sub> ±ES <sub>1</sub> | Vârsta 67,6±1,2 ani<br>Cif.abs | M <sub>2</sub> ±ES <sub>0</sub> |        |       |
| <b>Stadiul II</b>     | 19                             | 38.8±6.96                       | 19                             | 38.8±6.96                       | 0.0000 | >0.05 |
| <b>Stadiul II-III</b> | 13                             | 26.5±6.30                       | 13                             | 26.5±6.30                       | 0.0000 | >0.05 |
| <b>Stadiul III</b>    | 17                             | 34.7±6.80                       | 17                             | 34.7±6.80                       | 0.0000 | >0.05 |

Rezultatele evaluării indicilor specifici demonstrează că în HBP voluminoasă s-a atestat valori crescute ale IPSS în ambele loturi fără deosebiri între loturi ( $p > 0,05$ ) comparativ cu indicele **QoL** care totuși a înregistrat date cu semnificație statistică între loturi cu valoare de 5% ( $P < 0,05$ ). Preoperator indicele calității vieții a înregistrat valori mari în ambele loturi cu o medie a punctajului de 5,3 în **Ls1** și, respectiv, cu o medie de 5,7 în **Ls2** care redau gradul maximal de suferință a pacienților în ambele loturi în HBP voluminoasă (Tabelul 3.3).

**Tabelul 3.3. Repartiția valorilor medii a indicilor specifici în funcție de loturi**

| Indici      | Loturile de studiu                                    |  | t      | p     |
|-------------|---|--|--------|-------|
|             | LS1 (n=49)  | LS2 (n=49)   |        |       |
|             | Vârsta=67,3±1,1ani<br>M <sub>1</sub> ±ES <sub>1</sub> | Vârsta=67,6±1,2 ani<br>M <sub>2</sub> ±ES <sub>2</sub> |        |       |
| <b>IPSS</b> | 27,5±0,35   | 28,4±0,36  | 1.7925 | >0.05 |
| <b>Qol</b>  | 5,3±0,11  | 5,7±0,12   | 2.4572 | <0.05 |

Prin urmare, estimarea severității manifestărilor clinice a HBP și a evoluției complicațiilor prin coraportul IPSS:QoL ne demonstrează că în ambele loturi s-a stabilit prezenta gradului III de severitate a maladiei ce reflectă evoluția complicațiilor cronice și a celor acute în segmentul inferior vezical-prostatic. Examinarea obstrucției subvezicale a fost cuantificată cu efectuarea urofluometriei prin măsurarea a Q max, înregistrând în ambele loturi aceleași valori a unei obstrucții cu debut obstruat sub 6 ml/s și echivoc 12 ml/s cu un raport corelativ în funcție de loturi, de 50:50 din pacienții examinați. La testarea prin tușeul rectal în ambele loturi s-a atestat mărirea de volum a prostatei de 2-3 ori comparativ cu dimensiunile normale, caracterizată printr-o consistență dură-elastică cu atenuarea girului median, aspecte palpatorii caracteristice pentru HBP.

La 38,8% (38/98) din numărul total de pacienți incluși în loturile de studiu (**Ls1** și **Ls2**) au fost depistate patologii concomitente ale sistemului urogenital, așa ca pielonefrita cronică, cistita

cronică, calcule intravezicale, urolitiază renală. Printre cele mai frecvente comorbidități, în sistemul urogenital, regionale prostatei a constituit-o pielonefrita cronică cu o incidență în **Ls1** de 24,5±6,14% cazuri și în **Ls2** - de 28,6±4,46% cazuri, fără diferențe statistice între loturi (Tabelul 3.4).

**Tabelul 3.4. Repartiția patologiilor concomitente în sistemul urogenital**

| Comorbiditate regională | Loturile de studiu  |                     |            |                                     | t      | p     |
|-------------------------|---------------------|---------------------|------------|-------------------------------------|--------|-------|
|                         | Ls1 (n=49)          |                     | Ls2 (n=49) |                                     |        |       |
|                         | Vârsta=67,3±1,1 ani | Vârsta=67,6±1,2 ani | cifr. abs  | P <sub>2</sub> ±ES <sub>2</sub> (%) |        |       |
| Pielonefrita cronică    | 12                  | 24.5±6.14           | 14         | 28.6±4.46                           | 0.4601 | >0.05 |
| Cistita cronică         | 2                   | 4.1±2.83            | 3          | 6.1±3.42                            | 0.4504 | >0.05 |
| Calculi intravezicali   | 2                   | 4.1±2.83            | 2          | 4.1±2.83                            | 0.0000 | >0.05 |
| Urolitiază renală       | 2                   | 4.1±2.83            | 1          | 2,2±2.00                            | 0,6056 | >0.05 |

Conform datelor din analiza sumară a urinei (Tabelul 3.5), s-a atestat prezența *proteinuriei* cu o frecvență de 0,67.3±0,70 și *leucocituria* - 65.3±6.80 în lotul **Ls1**, dar fără semnificații statistice între loturi (p>0,05). Proteinuria în HBP voluminoasă a relevat prezența unui proces cronic persistent urogenital.

**Tabelul 3.5. Repartiția valorilor medii de laborator ale sumarului urinei**

| Indici        | Loturile de studiu              |                                 | t      | p     |
|---------------|---------------------------------|---------------------------------|--------|-------|
|               | Ls1 (n=49)                      | Ls2 (n=49)                      |        |       |
|               | Vârsta=67,3±1,1 ani             | Vârsta=67,6±1,2 ani             |        |       |
| Proteinurie   | M <sub>1</sub> ±ES <sub>1</sub> | M <sub>2</sub> ±ES <sub>0</sub> |        |       |
| Proteinurie   | 0,67.3±0,70                     | 0,51.0±0,71                     | 1.6644 | >0.05 |
| Leucociturie  | 65.3±6.80                       | 55.1±7.11                       | 1.0371 | >0.05 |
| Eritrociturie | 32.7±6.70                       | 38.8±6.96                       | 0.6313 | >0.05 |

Datele din tabelul 3.5 demonstrează că la un număr considerabil de pacienți s-a stabilit prezența unor procese inflamatorii preexistente cu evoluție cronică care denotă, în special, prezența bolii renale cronice.

Examinările bacteriologice ale urinei, la pacienții incluși în loturile de studiu au atestat date bacteriologice pozitive în 36,7% (36) din pacienți. În funcție de vârstă, procentul maxim al infecției atestate în HBP voluminoasă fiind înregistrată în 28,6% (23/98) la vârsta de 70-79 ani, în 12,2% (12/98) la vârsta de 60-69 și în 1,0% (1/98) la vârsta de 50-59 ani. În funcție de loturi creșterile bacteriene în urină au înregistrat o frecvență de 57.1±7.07% (28/49) în **Ls1** și de 16,3±5,28% (8/49) în lotul **Ls2**. Agenții bacterieni, atestați în ambele loturi au fost: *E.coli* în 30,5% (11/36); *Specii Klepsiela* - 27,8 (10/36)%; *Stafilococcus aureus* - 16,7% (6/36); *Specii Proteus* -

11,1%(4/36), *Specii de enterococcus* -5,6%(2/36); *Specii Acinetobacter* și alte specii bacteriene - 8,3% (3/36) (Figura A4.2).

Datele obținute au permis depistarea și evaluarea prezenței infecției bacteriene în tractul urinar (ITU) inferior în cadrul HBP voluminoasă, inclusiv în cazurile asimptomatice. S-a stabilit că creșterea prezenței ITU în HBP este o cauză majoră a bacteriuriei și are loc odată cu progresarea obstrucției, cateterizarea vezicii urinare și a vârstei pacientului. Opinie similară confirmată și de alte studii din ultimul deceniu [171].

Preoperator pacienții cu bacteriurie la etapa prespitalicească au beneficiat de tratament antibacterian conform uroculturei-antibioticogramei și antiinflamator conform protocoalelor naționale [227].

Analiza generală a sângelui periferic în ambele loturi (Tabelul 3.6) a oferit date neseemnificative statistice între loturi, cu excepția eritrocitelor, care au înregistrat modificări cu semnificație statistică între **LS1** și, respectiv, - **LS2** ( $p < 0,001$ ).

**Tabelul 3.6. Repartiția valorilor medii ale analizei sângelui periferic**

| Indici                                 | Loturile de studiu                                     |  | t      | p      |
|--|--|--|--------|--------|
|  | LS1 (n=49)   | LS2 (n=49)   |        |        |
|  | Vârsta=67,3±1,1 ani<br>M <sub>1</sub> ±ES <sub>1</sub> | Vârsta=67,6±1,2 ani<br>M <sub>2</sub> ±ES <sub>0</sub> |        |        |
| <b>Hemoglobina (g/l)</b>               | 138,37±2,07  | 135,47±1,96  | 1.0173 | >0.05  |
| <b>Eritrocite (x10<sup>12</sup>/l)</b> | 4,68±0,06  | 4,37±0,06  | 3.6534 | <0.001 |
| <b>Leucocite (x10<sup>12</sup>/l)</b>  | 7,24±0,32  | 6,99±0,27  | 0.5971 | >0.05  |
| <b>- nesegmentate</b>                  | 4,43±0,43  | 5,82±0,59  | 1.9039 | >0.05  |

Estimarea datelor medii ale parametrilor biochimici, privind valorile aminoacizilor, nivelul ureei, creatininei, protrombinei și fibrinogenului în serul sanguin a scos în evidență valori fără devieri semnificative de la limitele normei, cu excepția protrombinei notificând o semnificație statistică între loturi ( $p < 0.001$ ) atestând variabile medii de 85,18±0,98 în **Ls1** și 95,69±0,86 în **Ls2** (Tabelul 3.7).

Astfel, evaluarea clinică și paraclinică la momentul adresării și spitalizării a constatat predominarea simptomatologiei retenției de urină în ambele loturi, cu predilecție acută urmată cu complicații a segmentului vezical-prostatic, atestate corespunzător gradului III a severității maladii în ambele loturi, fără diferențe statistice între loturi ( $p > 0,05$ ).

În conformitate cu rezultatele evaluării particularităților simptomatologice clinico-paraclinice în ambele loturi în majoritatea cazurilor nu s-au stabilit diferențe statistice semnificative între loturile de studiu.

**Tabelul 3.7. Repartiția valorilor medii ale parametrilor biochimici generali**

| Indici              | Loturile de studiu                                     |  | t      | p      |
|---------------------|--|--|--------|--------|
|                     | LS1 (n=49)   | LS2 (n=49)   |        |        |
|                     | Vârsta 67,3±1,1 ani<br>M <sub>1</sub> ±ES <sub>1</sub> | Vârsta=67,6±1,2 ani<br>M <sub>2</sub> ±ES <sub>2</sub> |        |        |
| Ureea (μmol/L)      | 6,33±0,32  | 7,21±0,43  | 1.6418 | >0.05  |
| Creatinina (μmol/L) | 0,09±0,09  | 0,11±0,02  | 0.2169 | >0.05  |
| Protrombina (%)     | 85,18±0,98   | 95,69±0,86   | 8.0608 | <0.001 |
| Fibrinogenul (g/l)  | 3,89±0,12  | 4,08±0,14  | 1.0304 | >0.05  |

Astfel, examinările în ambele loturi au determinat că în HBP voluminoasă sunt prezente procese comorbide în sistemul urogenital regional ca cistita, pielonefrita cronică asociate cu ITU fiind riscul prezenței și persistenței infecției bacteriene, tulburări ale sumarului urinei și a explorărilor parametrilor biochimici generali ce caracterizează prezența riscului înalt a dereglărilor hemostazei și a prostatitei.

O medie mică s-a stabilit referitor la urolitiza renală și la pacienții cu calculi intravezicali. Prezența infecției sau persistarea bacteriuriei în HBP are loc concomitent cu progresarea obstrucției, cateterizarea frecventă a vezicii urinare și înaintarea în vârstă a pacientului. În această ordine de idei, unele studii recente demonstrează că frecvențele înalte ale contaminării infecțioase ale țesutului prostatei în HBP în lipsa prostatitei cronice nu exclude riscul prezenței florei patogene în țesuturile prostatei [253].

### 3.2. Diagnosticul și considerațiunile privind explorarea radioimagică a HBP

Diagnosticul radioimagic a facilitat confirmarea diagnosticului și variațiile de volum a prostatei în HBP și aspectul morfologic imagistic ale structurilor nodulilare în prostată, inclusiv deformările vezicii urinare în cazurile de diagnostic incert prin examenul clinico-paraclinic și particularitățile funcționale ale sistemului uro-genital.

Ultrasonografia (USG) sistemului urogenital a fost metoda principală la inițierea studiului, privind examinarea particularităților prostatei și ale sistemului urogenital în ambele loturi de studiu (LS1 și LS2). A constituit, de asemenea, una din metode de revizuire și control în lotul LC1, luat ca lot de referință în estimările markerilor biochimici ale hemostazei în serul sanguin și în cel comparativ din loja reziduală prostatică. Examenul de control efectuat la selectarea bărbaților incluși în LC1 a exclus prezența oarecărei patologii a prostatei, sistemului urogenital, și a zonei hepato-biliare și pancreatice, fiind în corespundere cu aspectul imagistic adecvate vârstei.

În marea lor majoritate pacienții loturilor LS1 și LS2 au fost investigați prin ecografia transabdominală și doar în 11,2% (11/98) cazuri din totalul de pacienți fiind examinați transrectal.

Examenul ultrasonografic în funcție de gaviditatea cazurilor, în procesul diagnostic a fost completat cu alte metode imagistice și de evaluarea a urodinamicii prin aplicarea tomografiei computerizate, urografiei intravenoase, scintigrafiei dinamice.

Examenul imagistic (USG) în ambele loturi a stabilit că majoritatea pacienților sufereau de o prostată voluminoasă cu valori medii de  $96.53\text{cm}^3$  și o medie a nodulilor de  $21.73\pm 5.11$  în **Ls1** și de  $99.18\text{cm}^3$  cu o medie a nodulilor de  $10.14\pm 3.13\text{cm}^3$  în Lotul de studiu 2 (**Ls2**) fără diferențe statistice între loturi ( $p>0,05$ ) (Tabelul 3.8). Evaluarea ecografică a urinei reziduale a constituit o medie de  $172.6\pm 11.41$  ml în **Ls1** și de  $184.4\pm 12.12$  ml în **Ls2** (Tabelul 3.8).

**Tabelul 3.8. Valorile medii ale parametrilor imagistici**

| Parametrii                                 | Loturile de studiu                        |  | t      | p     |                          |  |
|--|---|--|--------|-------|--------------------------|--|
|  | Ls1 (n <sub>1</sub> =49)                  |  |        |       | Ls2 (n <sub>0</sub> =49) |  |
|  | Vârsta $67,3\pm 1,1$ ani<br>$M_1\pm ES_1$ | Vârsta= $67,6\pm 1,2$ ani<br>$M_2\pm ES_2$ |        |       |                          |  |
| <b>Volumul prostatei ( cm<sup>3</sup>)</b> | $96.53\pm 6.12$                           | $99.18\pm 6.14$                            | 0.3057 | >0.05 |                          |  |
| <b>Volumul nodulilor ( cm<sup>2</sup>)</b> | $21.73\pm 5.11$                           | $10.14\pm 3.13$                            | 1.9341 | >0.05 |                          |  |
| <b>Urina reziduală (ml)</b>                | $172.6\pm 11.41$                          | $184.4\pm 12.12$                           | 0.7089 | >0.05 |                          |  |

Conform datelor ecografice volumul prostatic a variat între  $50 - 70\text{ cm}^3$  în 17,3% (17/98) din cazuri la o incidență de 53,1% (52/98) în limitele de  $71 - 100\text{cm}^3$  fără semnificație statistică între loturi ( $p>0,05$ ). La 29,6% (29/98) din pacienți s-a constatat un volum prostatic de peste  $101\text{ cm}^3$ , dar fără semnificație statistică între loturi (Tabelul 3.9).

**Tabelul 3.9. Repartiția valorilor medii ecografice ale volumului prostatei**

| Volumul prostatei                | Loturile de studiu                           |                   |   |                   | t      | p     |
|----------------------------------|--|-------------------|---|-------------------|--------|-------|
|                                  | Ls1 (n <sub>1</sub> =49)                     |                   | Ls2 (n <sub>0</sub> =49)                      |                   |        |       |
|                                  | Vârsta $67,3\pm 1,1$ ani<br><i>cifr. abs</i> | $P_1\pm ES_1$ (%) | Vârsta= $67,6\pm 1,2$ ani<br><i>cifr. abs</i> | $P_2\pm ES_2$ (%) |        |       |
| <b>50 - 70 (cm<sup>3</sup>)</b>  | 8  | $16.3\pm 5.28$    | 9   | $18.4\pm 5.54$    | 0.2746 | >0.05 |
| <b>71 – 100 (cm<sup>3</sup>)</b> | 27   | $55.1\pm 7.11$    | 25  | $51.0\pm 7.14$    | 0.4069 | >0.05 |
| <b>101 &gt; (cm<sup>3</sup>)</b> | 14   | $28.6\pm 4.46$    | 15  | $30.6\pm 6.58$    | 0.2169 | >0.05 |

Concomitent cu prezența HBP în 42,9% (42/98) din total pacienților cu o frecvență de 24,5% (24/98) cazuri în **Ls1** și în 18,4%(24/98) din cazuri în **Ls2** s-au atestat particularități ecografice de diversă intensitate, ca creșterea simetrică globală a prostatei, torouri de densitate mare și medie sau mixtă, zone eco-lucide, transparente, îngroșarea neregulară a capsulei, neregularitate a zonei periuretrale, ecouri ale canalului ejaculator, fiind apreciate ca criterii imagistice ale prostatitei. Particularități respective sunt afirmate și de alți cercetători ca fenotip imagistic al prostatitei [229].

Cu o frecvență de 4,1% (4/98) în **Ls1** și cu 6,1%(6/98) în **Ls2** s-a atestat prezența cistitei cronice caracterizată prin îngroșarea peretelui vezicii urinare.

În cazurile de depistare ecografică a asocierii HBP voluminoase și prostatită atestată în 42,9% (42/98) cazuri, cele mai afectate grupe de vârstă au fost în ordine descrescătoare 70-79 ani - 8,2%; > 60-69 -7,1%; > 50-59 - 5,1% și 1,0% la vârsta 80-89, fiind justificată de predominarea HBP care apar la aceste categorii de vârstă.

În cazurile cu RCU mai complexe, care au constituit 25,5% (25/98) din numărul total de pacienți, cu particularități ecografice sugestive a complicațiilor cu implicarea organelor regionale a sistemului urologic, sugestii la deformări diverticuloase ale vezicii urinare și calculelor a fost utilizată tomografia computerizată. Pacienții fiind examinați la o serie de aparate ca "Aquilion-64" (TOSHIBA, Japonia), "Somatom Emotions 16" (SIEMENS, Germania). În funcție de loturi TC s-a aplicat în 20,3% din cazuri în **Ls1** și cu o frecvență de 30,5% din cazuri din **Ls2**.

Cazuistica complexității cazurilor prin examenul la TC a constituit-o prezența diverticulului vezical la pacienții cu vârsta de 58 ani care au avut localizarea anterior-laterală și cu localizare posterior-laterală la un pacient de 62 ani din **Ls1** de studiu (Figura.3.1 – 3.2).

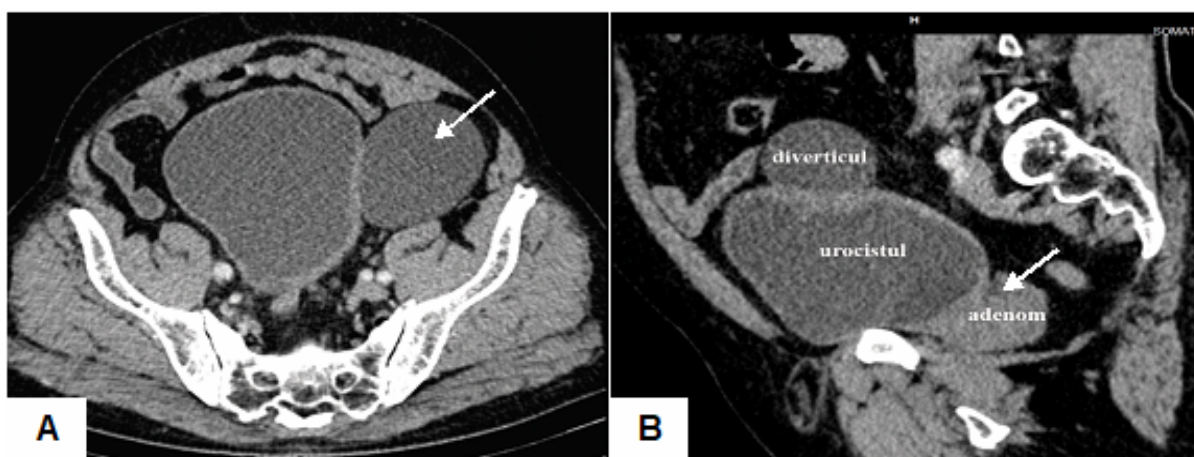


Figura 3.1. Aspect de ansamblu a TC.: A) Diverticul antero-lateral (săgeată) de dimensiuni impresionante al urocistului; B) Nodul hiperplazic prostatic voluminos (săgeată) în complicații cu RUC și diverticulul a urocistului. *Figură B publicată anterior [33]*

TC a permis o excelentă vizualizare a morfologiei prostatei prin accesibilitatea de evaluare a formei și corelațiilor dintre adenom, chist și a structurilor diverticuloase ale vezicii urinare.

Totodată TC a permis evidențierea modificărilor obstructive și vizualizarea tractului urinar superior. Într-un caz cu HBP gr II-III diagnosticat la vârsta de 59 ani la TC s-a stabilit prezența diverticulului gigant al vezicii urinare cu localizarea postero-laterală.

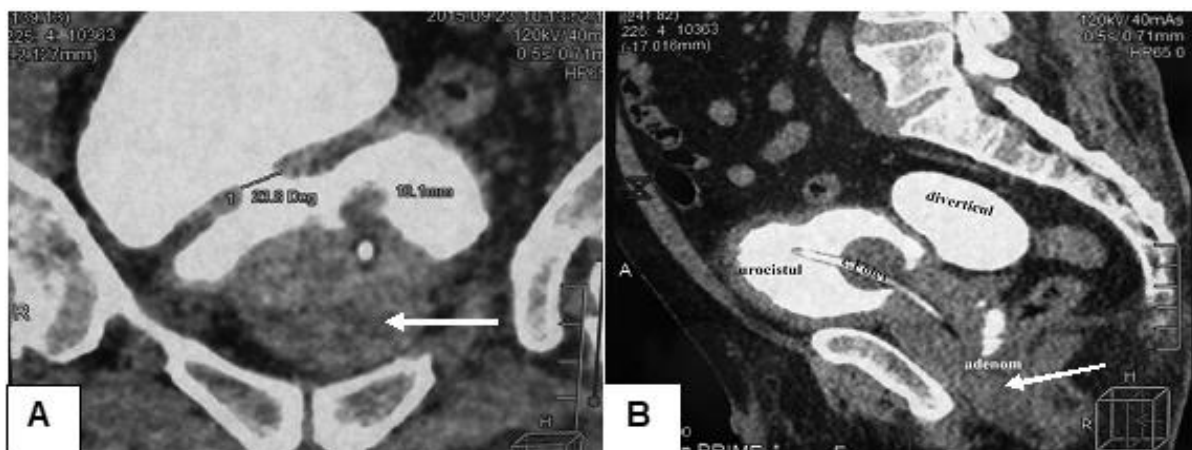


Figura 3.2. Pacientul Ș, vârsta 59 ani. TC: A) Adenom prostatic voluminos gr. II-III, (săgeată), imagine frontală; B) Diverticul vezical gigant localizare posterior-laterală-cateterism transuretral a urocistului.

Metoda de examinare - *urografia intravenoasă* în 40,8 % din cazuri a permis evaluarea și estimarea certă a persistenței reținerii masei de contrast și a semnelor de umbră ale adenomului prostatic voluminos (de gr II-III) și cu certitudine remarcă volumul retenției urinei la nivel de vezică urinară. Prin utilizarea *urografiei intravenoase* s-a efectuat un control imagistic al urocistului și a rezidului post-micțional până (Figura 3.3A) și după micțiune la un interval de 25-35 minute (Figura 3.3B).

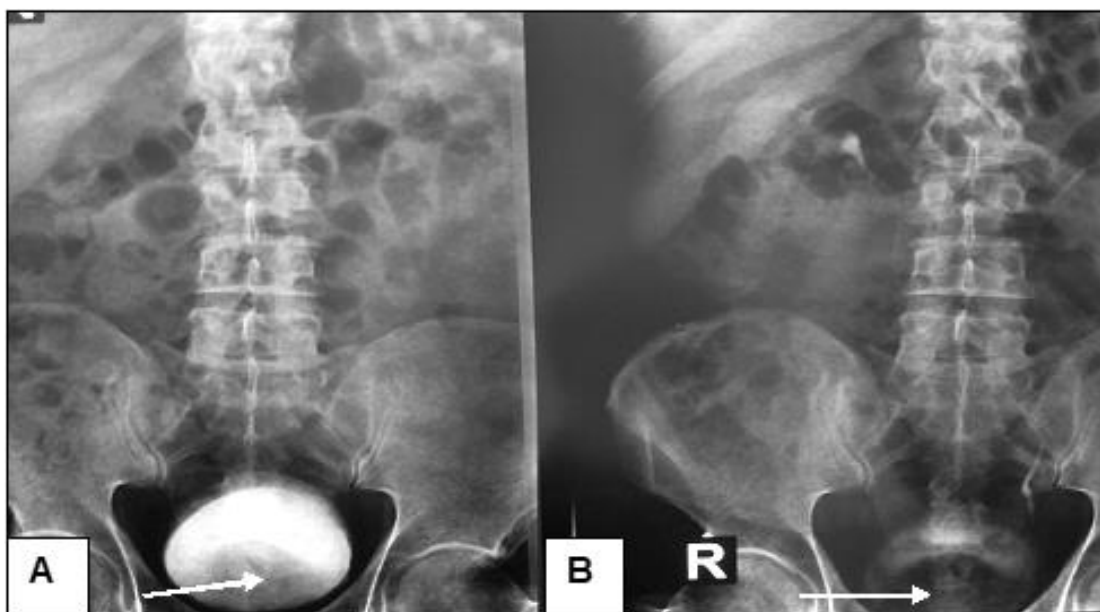


Fig.3.3. Aspecte ale adenomului prostatic voluminos cu semne de umbră – urina reziduală: A) până la micțiune; B) după micțiune.

Prin utilizarea metodei de *Scintigrafie dinamică* (Figura 3.4), cu izotop Tc99m (40MBk) utilizată pentru aprecierea funcției renale s-a constatat dereglarea fazei de excreție și comprimarea meaturilor ureterale în HBP. Evaluarea urinei reziduale (UR), de asemenea, a înregistrat diferențe semnificative statistice între loturi, constituind în **Ls1** valori cu variabile de  $172.6 \pm 11.41$  ml cu



minim 70 ml și maximum 250 ml. În Lotul de studiu 2 (Ls2) s-au înregistrat valori nesemnificativ mai ridicate cu variabile de  $184.4 \pm 12.12$  ml.

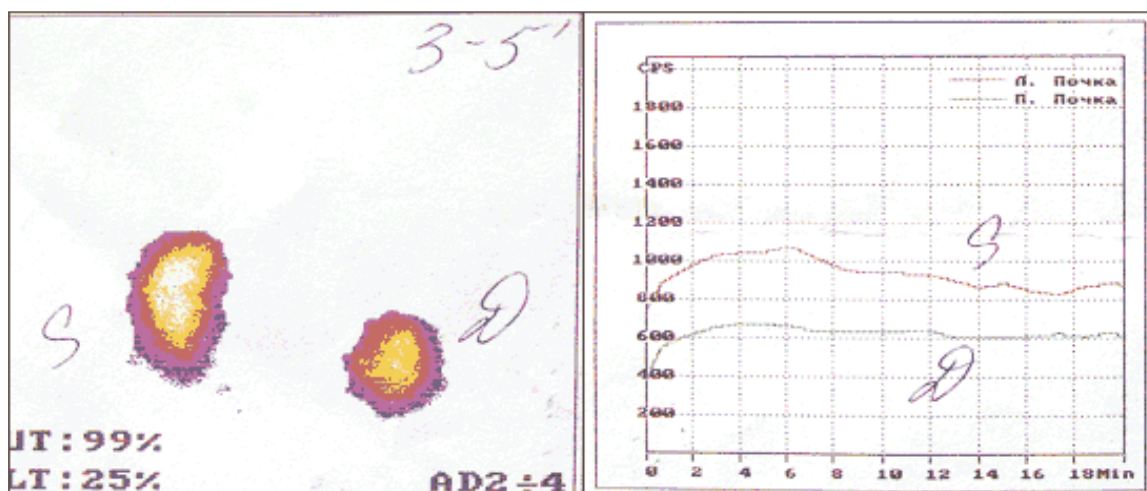


Fig.3.4. Scintigrafia dinamică renală cu izotop Tc99m (40MBk)

Așadar, utilizarea *urografiei intravenoase* a permis evaluarea structurilor anatomice și funcționale ale tractului urinar și depistarea obstrucției colului vezicii urinare având posibilitatea de a vizualiza prezența urinei reziduale, trabeculația peretelui vezicular, prezența diverticulilor, calculilor și a altor elemente ale obstrucției colului urocistic.

Investigațiile radioimagistice aplicate au fost utile pentru determinarea diagnosticului de HBP și unele asocieri a prostatitei contribuind nu doar la determinarea volumului prostatei și ale nodulilor, dar a avut semnificație la stabilirea diagnosticului și a complicațiilor prezente în organele urologice regionale prostatei precum și la verificarea retenției urinei și a semnelor de insuficiență renală [33].

Astfel, asocierea de metode imagistice în cazurile complexe a contribuit la acurateța diagnostică orientată spre un diagnostic cu certitudine. Nu s-a constatat un paralelism între numărul de pacienți din fiecare lot în funcție de o metodă sau asocierea de metode imagistice utilizate și numărul de cazuri cu diagnostic corect stabilit.

### 3.3. Caracteristica distinctivă a manevrelor medico-chirurgicale și de monitorizare a lojei

Tactica medico-chirurgicală în rezolvarea HBP voluminoase între loturi a fost parțial diferențiată, fiind aplicată conform ghidurilor internaționale și naționale [225, 228], utilizând procedee paliative și abordări intervenționale clasice (tratament conservativ, chirurgical paliativ și chirurgical radical), completate prin procedeu pentru monitorizarea proceselor de hemostază la nivelul lojei după adenomectomie în Ls1 [33], (Figura A2.2-A2.4). Tratamentul conservativ în perioada intraspitalicească s-a aplicat în funcție de complexitatea cazului fiind administrat la pacienții din Ls1 în decurs de  $2,5 \pm 0,35$  zile și în Ls2 în decurs de  $3,1 \pm 0,54$  zile în conformitate cu

protocolul național [227]. Tratamentul intervențional paliativ/mini-invaziv s-a aplicat în 65,3 % (32) din cazuri în lotul - **LS1** și în 55,1% (27) din cazuri la pacienții din lotul - **LS2** (Tabelul 3.10).

**Tabelul 3.10. Repartiția tacticii medico-chirurgicale intervenționale paliative**

| Tactici medico-chirurgicale paliative | LS1 (no=49)<br>Vârsta 67,3±1,1 |                    | LS2 (no=49)<br>Vârsta=67,6±1,2 |                    | t      | p      |
|---------------------------------------|--------------------------------|--------------------|--------------------------------|--------------------|--------|--------|
|                                       | cifr. abs                      | $P_1 \pm ES_1$ (%) | cifr. abs                      | $P_0 \pm ES_M$ (%) |        |        |
| <b>Sonda uretrală</b>                 | 27                             | 55.1±7.11          | 7                              | 14.3±5.00          | 4.6956 | <0.001 |
| <b>Epicistostoma deschisă</b>         | 3                              | 6.1±3.42           | 17                             | 34.7±6.80          | 3.7575 | <0.001 |
| <b>Epicistostoma, troacără</b>        | 2                              | 4.1±2.83           | 3                              | 6.1±3.42           | 0.4504 | >0.05  |

Cateterismul transuretral a urocistului s-a aplicat în 34,7% (34) din cazuri care au constituit în medie 55.1±7.11% din cazuri în **LS1** și cu 14.3±5.00% la pacienți în **LS2** pe o perioadă de 1-2 zile. Aplicarea epicistostomei cu predilecție la 40,8% din cazuri la pacienții din **LS2** comparativ cu **LS1**, cu o medie 34.7±6.80% din cazuri a epicistotomie deschise comparativ cu cistostomia troacără aplicată cu frecvențe de 4.1±2.83 în **LS1** și 6.1±3.42 **LS2** fără diferențe statistice între loturi ( $p > 0.05$ ). Statistic nu s-a atestat un paralelism între numărul de pacienți și metoda de tratament paliativ aplicată, fiind stabilite diferențe statistice între loturi dintre cataterizarea transuretrală și epicistostomia deschisă ( $p < 0,001$ ) datorită tipului și gradului RAU.

Conduita chirurgicală - adenomectomia s-a efectuat prin pregătirea anestezică a bolnavilor utilizând anestezia regională cu efectuarea intervenției chirurgicale prin abordul transvezical deschis clasic, aplicat în ambele loturi. Evaluarea și estimarea eficacității hemostazei și monitorizarea lojei cu excepția aplicării dispozitivului de drenare-irigare în intervențiile de adenomectomie a HBP utilizată în **LS1** s-a efectuat comparativ cu **LS2** prin aprecierea și aspectele dimensionale ale țesutului înlăturat, duratei intervenției, gradului de hemoragie, evoluției perioadei postoperatorii și timpul restabilirii micției în funcție de tactica medico-chirurgicală radicală. Tactica chirurgicală utilizată a fost direcționată spre rezolvarea eficace a adenomectomiei în HBP voluminoasă:

- Asigurarea hemostazei la nivelul lojei, a decompresiei, drenării și îmbunătățirii circulației interstițial-umorale, limfodrenajului adecvat în zona plăgii și țesuturilor adiacente;
- evaluarea posibilității de drenare și manipulare nemijlocită a anesteziei și de tratament local la nivelul lojei pentru elaborarea unor markeri biochimici comparativi în eliminările din lojă și serul sangvin în optimizarea perioadei intra - și postoperatorie.

Astfel, în optimizarea eficienței tacticii chirurgicale în HBP voluminoasă privind monitorizarea lojei după adenomectomie comparativ cu metoda clasică utilizată în **LS2** s-a recurs la utilizarea procedurii de drenare-irigare a lojei reziduale utilizat în **LS1** (Figura A2.1-A2.4), care s-a realizat în următoarea succesiune pe etape:

➤ **etapa - I:** pacientul este pregătit pentru intervenția chirurgicală – adenomectomie. Intervenția chirurgicală se efectuează cu anestezie regională, bolnavul fiind culcat pe spate cu o ridicare ușoară a bazinului, folosind masa de operații multifuncțională. După prelucrarea câmpului operator se efectuează incizia suprapubiană cu mobilizarea parțială a vezicii urinare, se deschide vezica urinară. În caz de cistostome, excizia fistulei cu mobilizarea urocistului, parțială.

➤ **etapa – II:** se depistează palpator nodulii prostatice prin aprecierea digitală a „capsulei chirurgicale”, ulterior printr-o tehnică blândă, sigură și rapidă se enuclează nodulii hiperplazici cu diferențierea capsulei chirurgicale și anatomice, se efectuează enuclearea nodulului sau nodulilor adenomatoși prin sprijin digital rectal, se examinează aspectele adenomului sau adenoamelor extrase.

➤ **etapa – III:** control palpator efectuat imediat cu înlăturarea fragmentelor rămase, dezgolind instrumental suprafața de clivaj ce se manifestă drept o „plagă”, oprirea hemoragiei prin coagulare cu asigurarea imediată a hemostazei la nivel de lojă cu utilizarea procedurii de drenare-irigare a lojei. Utilizarea procedurii de monitorizarea a lojei reziduale aplicat în lotul **LS1** constă în pregătirea procedurii folosind componentele dispozitivului de drenaj: Cateter Foley cu trei canale № 20 Ch, și în balonet fiind introduse 30 – 50 ml 0,9% soluție NaCl utilizând un tub de drenare a lojei aplicat transuretral și fixat la pielea abdominală. Suturarea urocistului în suturi etajate ermetic. Plaga postoperatorie la nivelul țesuturilor se suturează completamente.

➤ **etapa IV:** după finalizarea intervenției, atunci când apar chemări imperative la micțiune cu dureri, în lojă prin tub se introduc 20 – 40 ml 0,5 % sol. Novocaină sau Catigel cu o pensă pusă peste cateter și tub, cu expoziție de 10 – 15 min.

Remarcăm faptul că durata intervenției chirurgicale în **LS1** de studiu a constituit în mediu  $66,5 \pm 2,57$  minute, iar în **LS2** a fost de  $92,5 \pm 0,88$  minute. Diferența rezultatelor a fost confirmată statistic ( $p < 0,001$ ). Hemoragia intraoperatorie, de asemenea, a înregistrat valori cu semnificație statistică constituind în lotul **LS1** de studiu valori de  $126,0 \pm 5,99$  ml în mediu comparativ cu Lotul de studiu 2 **LS2** -  $246,0 \pm 4,13$  ml ( $p < 0,001$ ). Irigarea vezicii urinare s-a efectuat în decurs de 2 – 3 zile cu controlul conținutului și funcționării tubului de drenaj a lojei și cateterului Foley.

Monitorizarea funcționării procedurii de dren-irigare s-a efectuat zilnic, cu administrarea tratamentului local conform metodologiei evaluate și certificate ca inovatorie (Figura A2.3-A2.4). Cateterul Foley și tubul de drenaj s-a înlăturat peste 6-7 zile de la aplicarea intraoperatorie. Examinările efectuate în timpul monitorizării prin *testul Rivalta* (reacția Rivalta) în lotul **LS1** au fost pozitive în  $67.3 \pm 6.70\%$  din cazuri. Examinările citologice a precipitatului din *testul Rivalta* și

a frotiului din lojă nu au depistat prezența oricărui agenți *gram negativi* sau *gram pozitivi*, și nici coomponente atipice, iar activitatea inflamatorie și detersivă a înregistrat o diminuare la 3-4 zile după intervenție.

La pacienții din **LS2** s-a utilizat irigația închisă a urocistului în decurs de 3-4 zile în unele cazuri până la 5-6 zile și mai mult. Înlăturarea sondelor, de asemenea, a înregistrat valori diferite, constituind în mediu în lotul de studiu **LS1**  $7,5 \pm 0,22$  și, respectiv,  $11,1 \pm 0,56$  în **LS2**, fiind confirmate statistic ( $p < 0,001$ ) [25].

### **3.4. Concluzii la capitolul 3**

Evaluarea particularităților de prezentare clinico-paraclinică a simptomatologiei tractului urinar inferior LUTS, ale RCU sau RAU IPSS și QoL în HBP n-a stabilit careva diferențe semnificative statistice între loturi ( $p > 0,05$ ), excepție fiind indicele QoL cu o semnificație de 5% ( $p < 0,05$ ). Corelația IPSS:QoL a relevat în ambele loturi prezența gr. III de severitate. În ambele loturi clinice a predominat RAU cu o frecvență de 57,1%.

Examinările de laborator au pus în evidență prezența infecției, în special, a celei bacteriene, cu un maximum de 63,9% la vârsta 70-75 ani și un minimum de 5,6% la vârsta 50-58 ani. Examinările radio-imagistice au facilitat diagnosticul în complicațiile HBP voluminos, cu o frecvență de 24,5% în **LS1** și de 18,4% în **LS2**, fiind stabilite cu certitudine unele particularități și criterii ale prostatitei. În 38,8% s-a atestat frecvența patologiei regionale a tractului inferior cu predilecție a pielonefritei cronice cu un coraport de 24,5% în **LS1** și 28,6% **LS2** față de cistita cronică, calculoza intravezicală și urolitiaza renală.

Pentru atingerea scopului propus, tactica medico-chirurgicală a inclus proceduri, procedee paliative și aborduri intervenționale clasice - tratament medicamentos, paliativ mini invaziv - cu predilecție în **LS1** prin aplicarea în 55,1% a sondei uretrale și în 34,7% a epicistostomei deschise în **LS2**. Diferențierea dintre loturi a fost realizată prin aplicarea procedurii de drenare-irigare și monitorizare a hemostazei la nivelul lojei după adenomectomie în lotul **LS1**.

O importanță deosebită, în alegerea tacticii chirurgicale în HBP voluminoase, în rezolvare succesivă o are fezabilitatea prognostică a tacticii medico-chirurgicale prin aplicarea unei hemostaze eficiente în lojă după adenomectomie. Pentru realizarea unei hemostaze eficiente s-a utilizat o metodologie tehnică medicală oportună de drenarea-irigarea a lojei cu obținerea accesului la monitorizarea hemostazei și administrarea tratamentului local ce a facilitat perioada intra- și postoperatorie cu accesul la evaluarea comparativă a unor markeri ai intoxicației endogene ai stresului oxidativ și protecției antioxidante în serul sanguin și la nivelul lojei după adenomectomie.

#### 4. EVALUAREA INDICILOR INTOXICAȚIEI ENDOGENE, STRESULUI OXIDATIV ȘI PROTECȚIEI ANTIOXIDANTE ÎN HBP ȘI APLICABILITATEA CLINICĂ

Intoxicația endogenă (IE) este caracteristică pentru o serie de afecțiuni cu diversă etiologie, fiind cel mai sever statut premorbid și morbid a unui organism uman și caracterizându-se prin acumularea de toxine endogene în țesuturi și fluide biologice [140, 254]. Pentru determinarea severității intoxicației endogene sunt folosite diverse criterii dintre care mai populare sunt cele hematologice. Studiul s-a axat pe evaluarea unor indici ai IE, stresului oxidativ și protecției antioxidante până la adenomectomie și după adenomectomie pentru determinarea rolului proceselor respective în serul sanguin și la nivelul lojei reziduale și a posibilității abordării clinice, precum și a rolului acestora în etiopatogeneza și diagnosticul HBP. Examinările histologice au exclus prezența a careva neoplazii, inclusiv și cele de grad scăzut [39].

##### 4.1. Caracteristica enzimelor proteolitice în eliminările din loja chirurgicală și serul sanguin

##### 4.1.1. Determinarea modificărilor proteinei totale, indicilor SN, SMMM în serul sanguin și eliminările din lojă la pacienții cu HBP, precum și a enzimelor proteolitice

Datele obținute în actualul studiu privind modificările proteinei totale, indicilor SN, SMMM în serul sanguin și eliminările din lojă la pacienții cu diagnosticul de HBP incluși în **LS1** și la bărbații practic sănătoși incluși în **LC-1**, precum și dinamica modificărilor enzimelor proteolitice (EP) în serul sanguin, componentul eritrocitar și în eliminările din lojă în perioada postoperatorie sunt expuse în statistica Tabelului 4.1 și 4.2.

**Tabelul 4.1. Modificările PT, indicilor SN, SMMM în serul sanguin și eliminările din lojă**

| Parametrii studiați        | Loturile de studiu                |                         |                         |                                    |
|----------------------------|-----------------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------------------|
|                            | Ls1 (n=49)<br>Vârsta 67,3±1,1 ani |                         |                         | Lc-1 (n=30)<br>Vârsta 65,5±1,6 ani |
|                            | În serul sanguin                  |                         | În eliminări din lojă   |                                    |
|                            | pre-operator (primele 60min)      | post-operator la 24 ore | post-operator la 24 ore |                                    |
| <b>Proteina totală g/L</b> | 53,4±4,22**<br>(78%)              | 49,8±6,04**<br>(73%)    | 51,7±6,27*<br>(75%)     | 68,6±2,45<br>(100%)                |
| <b>SN u/c</b>              | 2,52±0,51**<br>(257%)             | 2,97±0,64**<br>(303%)   | 3,48±0,62**#<br>(355%)  | 0,98±0,12<br>(100%)                |
| <b>SMMM u/c</b>            | 28,4±3,24***<br>(225%)            | 27,0±4,16**<br>(214%)   | 34,4±3,65***<br>(243%)  | 12,6±1,43<br>(100%)                |

**Notă:** diferență statistic semnificativă: a) față de lotul de control Lc-1, \* - p<0,05; \*\* - p<0,01; \*\*\* - p<0,001; b) în eliminări din lojă față de etapele pre-operator și post-operator, # - p<0,05.

Concentrația proteinei totale (PT) obținute în materialul din lojă după centrifugare a înregistrat valori medii de 51,7±6,27g/l, practic fără deosebiri semnificative a nivelului acestora în serul sanguin la etapele pre- și postoperatorii. Comparativ cu lotul **LC-1**, concentrația PT la pacienții din **LS1** a înregistrat valori mai scăzute în serul sanguin atât preoperatoriu cât și

postoperatoriu. De remarcat, că conform rezultatelor studiului efectuat la pacienții din **Ls1** cu HBP, comparativ cu **LC-1**, s-a atestat o majorare statistic concludentă în serul sanguin la etapa preoperatorie și postoperatorie precoce a valorilor concentrației substanțelor necrotice (SN) cu o medie preoperatorie de  $2,52 \pm 0,51$  u/c și de  $2,97 \pm 0,64$  u/c postoperator și a nivelului SMMM (preoperator  $28,4 \pm 3,24$  u/c și de  $27,0 \pm 4,16$  u/c postoperator) cu valori semnificative și în eliminările din loja reziduală a HBP după adenomectomie (Tabelul 4.1).

Astfel, putem conchide că creșterea SN și a SMMM în serul sanguin la etapele pre - și postoperatorii este o consecință a prezenței și persistării sindromului de intoxicație în evoluția HBP. Luând în considerație și valorile maxime a acestor indici în eliminările din lojă unde valorile SN care au constituit  $3,48 \pm 0,62$  u/c și ale SMMM -  $34,4 \pm 3,65$  u/c, putem conchide că parametrii evaluați pot servi drept markeri predictivi a creșterii procesului de intoxicație endogenă și indică intensitatea reacțiilor catabolice în organism atât în perioada preoperatorie cât și postoperatorie.

Metoda de cercetare a inclus și evaluarea proteazelor în serul sangvin și componentul eritocitar (Tabelul 4.2 - 4.3) în raport cu eliminările din lojă după adenomectomie. Rezultatele efectuate în serul sanguin și eliminările din lojă au demonstrat că la pacienții din **Ls1** în HBP, preoperatoriu activitatea proteazelor acide, neutre și alcaline în serul sanguin a înregistrat valori aproape duble comparativ cu **LC-1**, iar după tratamentul chirurgical nivelul proteazelor acide și alcaline s-a majorat cu 14% și, respectiv, cu 73% față de etapa preoperatorie (Tabelul 4.2).

Conform datelor din Tabelul 4.2, nivelul proteazelor în eliminările din lojă se menținea la valori crescute, similare celor înregistrate la etapa preoperatorie și postoperatorie de cercetare. Excepție constituie proteazele neutre valorile cărora practic s-au dublat ( $1220,7 \pm 133,8$ ) în raport cu indicii semnalati până la intervenție ( $554,6 \pm 36,7$ ) și după intervenția chirurgicală ( $516,4 \pm 81,4$ ), aceste valori fiind statistic concludente ( $p < 0,001$ ).

Evaluarea proteazelor în componentul eritocitar în sânge și a celui din eliminările din lojă a atestat predominarea proteaselor neutre  $76,02 \pm 6,45 \mu\text{M tyr/g.Hb}$  în perioada postoperatorie a marcat o descreștere până la  $53,77 \pm 3,82 \mu\text{M tyr/g.Hb}$  ( $p < 0,05$ ) și semnificativă de  $20,05 \pm 0,0 \mu\text{M tyr/g.Hb}$  în coraport cu valorile de normă (Tabelul 4.3.). Proteazele acide și alcaline s-au menținut la valori ridicate comparativ cu valorile normei.

În rezultatului evaluării, studiul asupra sistemului proteolitic denotă intensificarea proceselor de catabolizare a proteinelor manifestate prin creșterea mai pronunțată a activității proteazelor acide și alcaline urmate de majorarea autentică a indicilor intoxicației endogene la pacienții cu HBP.

**Tabelul 4.2. Modificările proteazelor acide, neutre și alcaline în serul sanguin și din eliminările din loja postoperatorie**

| Parametrii studiați  | Loturile de studiu                |                            |                                       |                                    |
|--|-----------------------------------|----------------------------|---------------------------------------|------------------------------------|
|  | LS1 (n=49)<br>Vârsta 67,3±1,1 ani |                            |                                       | Lc-1 (n=30)<br>Vârsta 65,5±1,6 ani |
|  | În serul sanguin                  |                            | În eliminări din lojă                 |                                    |
|  | pre-operator<br>(primele 60 min)  | post-operator<br>la 24 ore | post-operator<br>la 24 ore            |                                    |
| <b>Proteaze acide, <math>\mu\text{M tyr/s.L}</math></b>    | 706,9±92,6**<br>(190%)            | 879,3±98,8***<br>(236%)#   | 993,9±106,7*** <sup>x</sup><br>(267%) | 372,1±28,4<br>(100%)               |
| <b>Proteaze neutre, <math>\mu\text{M tyr/s.L}</math></b>   | 554,6±36,7***<br>(195%)           | 516,4±81,4*<br>(182%)      | 1220,7±133,8***##<br>(429%)           | 284,3±19,6<br>(100%)               |
| <b>Proteaze alcaline, <math>\mu\text{M tyr/s.L}</math></b> | 350,2±42,5**<br>(199%)            | 606,8±78,6***#<br>(344%)   | 622,9±79,9*** <sup>x</sup><br>(353%)  | 176,4±15,5<br>(100%)               |

Notă: diferență statistic semnificativă: a) față de lotul de control Lc-1, \* - p<0,05; \*\* - p<0,01; \*\*\* - p<0,001; b) față de etapa pre-operatorie, # - p<0,05; c) în eliminări din lojă față de etapele pre-operator și post-operator, # p<0,05; ## - p<0,01; d) în eliminări din lojă față de etapa pre-operatorie, <sup>x</sup> - p<0,05.

**Tabelul 4.3. Modificările activității proteazelor în componentul eritrocitar sanguin și eritrocitele din eliminările din loja postoperatorie**

| Parametrii studiați în eritrocite                           | Loturile de studiu                    |                            |                                     |                                    |
|---|---------------------------------------|----------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|
|   | LS1 (n=49)<br>Vârsta 67,3±1,1 ani     |                            |                                     | Lc-1 (n=30)<br>Vârsta 65,5±1,6 ani |
|   | În componentul eritrocitar intravenos |                            | În componentul eritrocitar din lojă |                                    |
|   | pre-operator<br>primele 60 min        | post-operator<br>la 24 ore | post-operator<br>la 24 ore          |                                    |
| <b>Proteaze acide, <math>\mu\text{M tyr/g.Hb}</math></b>    | 58,17±6,34**<br>(453%)                | 32,79±5,17*##<br>(255%)    | 40,07±8,18***#<br>(312%)            | 12,84±1,91<br>(100%)               |
| <b>Proteaze neutre, <math>\mu\text{M tyr/g.Hb}</math></b>   | 76,02±6,45**<br>(310%)                | 53,77±3,82*#<br>(219%)     | 20,05±0,0##<br>(82%)                | 24,56±2,14<br>(100%)               |
| <b>Proteaze alcaline, <math>\mu\text{M tyr/g.Hb}</math></b> | 47,90±5,63**<br>(261%)                | 67,44±7,46***#<br>(367%)   | 53,59±6,83***<br>(292%)             | 18,36±1,44<br>(100%)               |

Notă: diferență statistic semnificativă: a) față de lotul de control Lc-1, \* - p<0,05; \*\* - p<0,01; \*\*\* - p<0,001; b) în eliminări din lojă față de etapa pre-operatorie și post-operatorie, # - p<0,05; ## -- p<0,01;

De menționat, că după tratamentul chirurgical s-a înregistrat o tendință de restabilire mai lentă a acestor indici în limitele normei sau au rămas la valori ridicate dar cu diferențe mici față de cele înregistrate la etapa preoperatorie.

Proteoliza enzimatică controlează nenumărate procese fiziologice și patofiziologice, cum ar fi diferențierea, dezvoltarea, apoptoza, activarea hormonală, neurodegenerarea și cancerul. Activitatea proteazică este esențială pentru intensificarea și rezolvarea coagulării și inflamației. Inducerea activității proteazice este o componentă cheie a sistemului imunitar înăscut și contribuie la remodelarea țesuturilor. Peptidazele lizozomale au fost, de asemenea, identificate ca

semne distinctive ale îmbătrânirii și neurodegenerării, jucând un rol important în stresul oxidativ, disfuncția mitocondrială, comunicarea intercelulară anormală, depozitarea agregatelor proteice în celulele neuronale și modificări ale morfologiei celulare [255, 256].

Studiul efectuat a stabilit situația reală a homeostazei în HBP asociat cu inflamație/prostatita cronică și în special a unor enzime plasmatică și proteolitice care servesc ca markeri predictivi în monitorizarea procesului toxic preexistent în perioadele preoperatorie și postoperatorie a pacientului. Rezultatele obținute au fost certificate și implementate în practică (Figura A5.1) [256].

Astfel, s-a stabilit că SN și SMMM în serul sanguin și din lojă, pot servi drept markeri ai prezenței intoxicației endogene și toxicității ca consecință a proceselor proteolitice derulate în evoluția HBP și perioada postoperatorie. Este relevantă importanța sensibilității diferite a proteazelor acide în HBP, fapt ce deschide noi posibilități privind elaborarea unor tactici diagnostice, chirurgicale și terapeutice alternative în optimizarea unei terapii adecvate și de restabilire a hemostazei locale, la nivelul lojei.

**4.1.2. Caracteristica valorilor enzimelor lizozomale.** Rezultatele comparative obținute prin determinarea activității enzimelor lizozomale în ambele loturi **LS1** și **LC1**, evaluate statistic sunt reflectate în Tabelul 4.4.

Conform datelor expuse în tabel, s-a constatat că în HBP voluminoasă (**LS1**), în serul sanguin deja este în plină desfășurare activarea tuturor hidrolazelor studiate, atingând în perioada preoperatorie valori semnificative, fiind de 2-6 ori mai înalte comparativ cu valorile lotului de control (**LC-1**). O importanță aparte a investigațiilor o constituie atestarea în **LS1** a valorilor înalte preoperatorii ale catepsinei G (CatG) de  $49,92 \pm 6,47$ ,  $\beta$ -galactozidazei de  $6,51 \pm 2,34$  și  $\beta$ -glucozidazei de  $12,62 \pm 4,18$ , acestea fiind aproape de 4-6 ori mai înalte comparativ cu **LC1**.

Astfel, în conformitate cu datele expuse în tabelul 4.4., valorile enzimelor lizozomale în lotul de studiu **LS1** în primele 24h după finisarea intervenției chirurgicale relevă o diminuare diferită.

De remarcat faptul, că în perioada precoce postoperatorie valorile catepsinei D (CatD), NAG,  $\beta$ -galactozidazei și  $\beta$ -glucozidazei continuă să-și păstreze un nivel înalt. Totodată, a fost evidențiată și o activizare a fosfatazei acide (FA) totale ce depășea de 2,2 ori valorile de până la operația de adenomectomie. Activitatea catepsinei G (CatG) și arilsulfatazelor A și B, dimpotrivă, scade concludent după intervenție în raport cu valorile înregistrate înainte de operație. De asemenea, rezultatul studiului a stabilit reducerea activității  $\beta$ -glucuronidazei cu 25% față de nivelul din etapa preoperatorie, însă valorile acestei enzime nu au atins indicii persoanelor sănătoase din **LC-2**.



**Tabelul 4.4. Activitatea enzimelor lizozomale în serul sanguin și eliminările din lojă la pacienții cu HBP**

| Parametrii studiați în eritrocite   | Loturile de studiu             |                           |  |                                    |
|-------------------------------------|--------------------------------|---------------------------|--|------------------------------------|
|                                     | Ls1 (n=49) Vârsta 67,3±1,1 ani |                           |  | Lc-1 (n=30)<br>Vârsta 65,5±1,6 ani |
|                                     | În serul sanguin               |                           | Eliminările din lojă la 24 ore         |                                    |
|                                     | pre-operator primele 60 min    | post-operator la 24 ore   |  |                                    |
| <b>Cat D nM/s.L</b>                 | 19,45±2,06**<br>(281%)         | 16,25±1,84*<br>(235%)     | 20,68±2,62**<br>(299%)                 | 6,92±0,92<br>(100%)                |
| <b>Cat G nM/s.L</b>                 | 49,92±6,47**<br>(378%)         | 16,02±2,91***##<br>(121%) | 48,48±7,23***<br>(367%) <sup>x</sup>   | 13,2±0,35<br>(100%)                |
| <b>Fosfataza acidă u/L</b>          | 6,87±1,24*<br>(201%)           | 14,82±2,64***##<br>(433%) | 21,65±5,48***##<br>(633%)              | 3,42±0,51<br>(100%)                |
| <b>NAG nM/s.L</b>                   | 183,8±20,6**<br>(303%)         | 223,7±32,5***##<br>(369%) | 445,9±52,3***##<br>(736%)              | 60,6±3,40<br>(100%)                |
| <b>β-galactozidaza nM/s.L</b>       | 6,51±2,34**<br>(378%)          | 6,96±1,06**<br>(405%)     | 14,77±2,42***##<br>(859%)              | 1,72±0,08<br>(100%)                |
| <b>β-glucozidaza nM/s.L</b>         | 12,62±4,18***<br>(561%)        | 7,82±1,83***#<br>(348%)   | 14,24±2,6***##<br>(633%) <sup>xx</sup> | 2,25±0,12<br>(100%)                |
| <b>β-glucuronidaza, nM/s.l</b>      | 4,74±0,56***<br>(224%)         | 3,54±0,39**<br>(157%)     | 6,22±0,36***<br>(293%) <sup>x</sup>    | 2,12±0,12<br>(100%)                |
| <b>Arilsulfataza A și B, nM/s.L</b> | 3,37±0,46**<br>(270%)          | 1,65±0,27***##<br>(132%)  | 3,62±0,58**<br>(290%) <sup>xx</sup>    | 1,25±0,09<br>(100%)                |

**Notă:** diferență statistic semnificativă: a) față de lotul de control Lc-1, \* - p<0,05; \*\* - p<0,01; \*\*\* - p<0,001; b) față de etapa pre-operatorie, # - p<0,05; ## -- p<0,01; c) în eliminări din lojă față de etapa pre-operatorie și post-operatorie, # - p<0,05; ## -- p<0,01; d) în eliminări din lojă față de lotul post-operator, <sup>x</sup> - p<0,05; <sup>xx</sup> - p<0,01.

De asemenea, rezultatul studiului a stabilit reducerea activității β-glucuronidazei cu 25% față de nivelul din etapa preoperatorie, însă valorile acestei enzime nu au atins indicii persoanelor sănătoase din **LC-1**. De menționat, că în rezultatul cercetărilor efectuate s-a constatat prezența unor corelații importante între nivelele de activitate a enzimelor lizosomale în serul sanguin și în eliminările din loja postoperatorie a HBP la etapele pre- și postoperatorii.

Așadar, conform datelor comparative din Tabelul 4.4., se observă că activitatea fosfatazei acide, NAG și β-galactozidazei în eliminările din lojă depășea nivelele înregistrate până la operație (p<0,01), iar valorile catepsinei G (CatG), NAG, β-galactozidazei, β-glucozidazei, β-glucuronidazei și arilsulfatazei A și B erau mai mari decât cele înregistrate în serul sanguin post-operator, la a doua zi după operație.

Analizând rezultatele cercetărilor morfopatologice efectuate la pacienții din **Ls1**, care au demonstrat prezența infiltratului inflamator în HBP și zonei de enucleare corespunzătoare lojei reziduale chirurgicale a prostatei [245, 246], putem conchide, că sporirea activității hidrolazelor lizozomice în serul sanguin și în eliminările din loja postoperatorie reflectă intensitatea de

exocitoză a acestora din celulele care participă în procesul inflamator în HBP și se datorează creșterii permeabilității membranare și dezintegrării membranelor lizozomale.

Remarcăm faptul, că activizarea hidrolazelor lizozomale care provoacă degradarea progresivă a diferitelor substraturi, așa ca glicozaminoglicanii ( $\beta$ -galactozidaza,  $\beta$ -glucozidaza,  $\beta$ -glucuronidaza, arilsulfatazele A și B), precum și componentele proteice, realizate de catepsinele D (CatD) și G (CatG) ar putea contribui la tulburări metabolice grave, în special, în dezvoltarea sindromului de intoxicație endogenă, creșterea concentrației de metaboliți toxici [236], opinie menționată și de alți autori [257].

De menționat că rezultatele obținute se află în concordanță cu datele unor investigații ale lui Conus S., et al.(2008), care de asemenea, a înregistrat creșteri importante ale enzimelor lizozomale în HBP. Astfel, expresia biomarkerului  $\beta$ -galactozidazei senescent-asociată (SA) în HBP este mărită, fiind în strânsă dependență de masa prostatei ( $\geq 80$  g), când atinge cele mai înalte nivele de activitate ale enzimei menționate [237].

Concomitent în prezența proceselor inflamatorii în HBP voluminoasă și în capsula după enucleare în adenomectomie, loja devine o „plagă cavitară” în care se produc eliminări necrotico-detersive constituite din hematii și celule inflamatorii, enzime lizozomale și proteolitice, însoțite de reacțiile intoxicației endogene, ce contribuie la apariția complicațiilor hemoragice și piogene preponderent locale, cu repercusiuni de apariție la distanță[236].

De menționat că, în observațiile clinice efectuate în dinamică, la pacienții din Lotul de studiu 1 (Ls1), postoperator nu s-au înregistrat semne de endotoxicoză sau complicații, inclusiv și în perioada tardivă. Este o oportunitate de prevenire și reducere eficientă a endotoxicozei ce se datorează în mare măsură posibilității de monitorizare prin utilizarea procedurii transuretral de drenare a lojei, care asigură drenarea și controlul eliminărilor elementelor reziduale detersive și de stază, precum și aglutinatelor supurativ-fibrinoase și permite în mare parte efectuarea tratamentului local analgezic, antiinflamator și antibacterian [236, 255, 256, 258].

Prin urmare, rezultatele obținute relevă că intervenția chirurgicală influențează în mod diferit procesul de exocitoză a enzimelor lizozomale. Astfel, postoperator, are loc activizarea fosfatazei acide, reducerea activității catepsinei G,  $\beta$ -glucuronidazei, arilsulfatazelor A și B și menținerea la valori sporite similare celor înregistrate preoperator ale CatD,  $\beta$ -galactozidazei și  $\beta$ -glucozidazei. Acest fapt ar putea fi explicat prin eliberarea acestor enzime influențate la diferite nivele ale pH-ului intralizozomal, afirmații susținute și de alți cercetători [119, 120].

S-a constatat că HBP induce creșterea considerabilă a activității enzimelor lizozomale studiate și majorarea valorilor NAG,  $\beta$ -gal,  $\beta$ -glu, a catepsinei CatG și CatD în procesul inflamator coexistent cu destabilizarea membranelor celulare. Intervenția chirurgicală influențează în mod

variat activitatea enzimelor lizozomale (EL), provocând în perioada postoperatorie activizarea - FA, menținerea valorilor ridicate, în mod similar cu cele înregistrate preoperatoriu ale  $\beta$ -gal,  $\beta$ -glu, CatG cu valori în creștere ale NAG în serul sanguin și în lichidul din lojă, cu reducerea nivelului catepsinei CatD,  $\beta$ -glucuronidazei și arilsulfatazelor A și B.

S-a stabilit prezența unor corelații directe dintre activitatea enzimelor lizozomale în serul sanguin și nivelul acestora în eliminările din loja postoperatorie, care pot servi drept biomarkeri în evoluția perioadei postoperatorii, și în determinarea eficacității tratamentului medico-chirurgical general și local, în monitorizarea și optimizarea procesului de reabilitare a pacienților cu HBP și în selectarea manevrelor în adenomectomii, rezultatele fiind recunoscute ca inovatorii și implementate în practica medicală (Figura A5.2) [236].

## **4.2. Caracteristica modificărilor oxidării cu radicali liberi și ale sistemului antioxidant**

Rezultatele obținute în studiu și prin prelucrarea statistică a indicilor peroxidării lipidice (LS1) și ale sistemului antioxidant (SAO) în serul sanguin și în eliminările din lojă de la pacienții examinați cu vârsta medie de  $68,9 \pm 0,80$  ani sunt prezentate în Tabelele 4.5 și 4.6.

### **4.2.1. Caracteristica sistemului oxidativ și a valorilor indicilor peroxidării**

În conformitate cu datele obținute prin testarea sistemului oxidativ (SO), care reflectă stresul oxidativ (Tabelul 4.5), în serul sanguin la pacienții cu HBP din **LS1**, până și după tratamentul chirurgical prin aprecierea valorilor oxidării peroxidice a lipidelor (OPL) s-a înregistrat o creștere confirmată statistic a concentrației de HPL, CD și CC în ambele faze – hexanică (lipofilică) și izopropanolică (hidrofilică), în special, a conjugatelor cetodienice și a compușilor carbonilici de tip baze Schiff, care depășea semnificativ ( $p < 0,05$ ) valorile lotului **LC-1**. Dialdehida malonică (DAM) este produsul final derivat din peroxidarea lipidică a acizilor grași polinesaturați. Valorile medii ale DAM în HBP fiind dublate la etapa preoperatorie și postoperatorie în serul sanguin în comparație cu indicii lotului de control (**LC-1**).

Rezultatul analizei peroxidării lipidelor demonstrează că nivelul DAM este semnificativ majorat în serul sanguin la pacienții cu HBP. Astfel, ținem să conchidem că la pacienții din **LS1**, produsul final al peroxidării lipidelor – DAM este semnificativ mai mare la etapa preoperatorie înregistrând preoperatoriu valori de  $20,9 \pm 3,52$  nM/L și o creștere în perioada postoperatorie precoce atingând valorile de  $21,6 \pm 4,38$  în ser comparativ cu cel din grupul de control (**LC-1**), confirmat statistic ( $p < 0,05$ ) (Tabelul 4.5).

În conformitate cu datele obținute de noi, remarcate și de alții cercetători este de menționat că evaluarea nivelului DAM în serul sanguin este o metodă de operare clinică diagnostică pentru determinarea intensității proceselor peroxidării acizilor grași polinesaturați. [230, 244, 259].

**Tabelul 4.5. Modificările proceselor de peroxidare a lipidelor în serul sanguin și eliminările din lojă la pacienții cu HBP**

| Parametrii studiați                        | Loturile de studiu                |                          |                                   |                                    |
|--|-----------------------------------|--------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|
|  | LS1 (n=49)<br>Vârsta 67,3±1,1 ani |                          |                                   | LC.1 (n=30)<br>Vârsta 65,5±1,6 ani |
|  | În serul sanguin                  |                          | În eliminările din lojă la 24 ore |                                    |
|  | pre-operator primele 60 min)      | post-opoerator la 24 ore |                                   |                                    |
| DAM, nM/L                                  | 20,9±3,52*<br>(207%)              | 21,6±4,38*<br>(215%)     | 22,5±5,24*<br>(224%)              | 10,06±0,148<br>(100%)              |
| <b>faza hexanică - nepolară lipofilă</b>   |                                   |                          |                                   |                                    |
| HPL-hexan, uc/ml                           | 10,75±1,14**<br>(279%)            | 10,25±1,27*<br>(270%)    | 11,41±1,39**<br>(297%)            | 3,84±0,09<br>(100%)                |
| CD-hexan, uc/ml                            | 7,33±0,86**<br>(277%)             | 6,15±0,82*<br>(233%)     | 6,40±0,77*<br>(242%)              | 2,64±0,12<br>(100%)                |
| CC-hexan, uc/ml                            | 5,31±0,67***<br>(352%)            | 4,4±0,55***<br>(291%)    | 2,82±0,44***#<br>(187%)           | 1,51±0,02<br>(100%)                |
| <b>faza izopropanol - polară hidrofilă</b> |                                   |                          |                                   |                                    |
| HPL-izopr, uc/ml                           | 10,67±2,03*<br>(189%)             | 9,64±1,16*<br>(170%)     | 11,37±2,18**<br>(207%)            | 5,65±0,04<br>(100%)                |
| CD- izopr, uc/ml                           | 5,71±0,86**<br>(198%)             | 4,40±0,63**<br>(153%)    | 6,95±0,95***#<br>(241%)           | 2,88±0,03<br>(100%)                |
| CC-izopr, uc/ml                            | 2,28±0,37*<br>(158%)              | 2,30±0,26**<br>(160%)    | 3,84±0,51***#<br>(268%)           | 1,44±0,06<br>(100%)                |

**Notă:** HPL - hidroperoxizii lipidici; CD - conjugatele cetodienice; CC - compușii carbonilici; DAM –dialdehida malonică; uc –unități convenționale. Diferență statistic semnificativă: a) față de lotul de control LC-1, \* - p<0,05; \*\* - p<0,01; \*\*\* - p<0,001; b) în eliminări din lojă față de etapa pre- și post-operatorie, # - p<0,05.

Conform unor studii, această aldehydă este o moleculă toxică, implicată în sistemele de semnalizare și de reglare, procese strict controlate *in vivo*. Prin formarea cross-lincurilor (legăturilor încrucișate) dintre lanțurile complementare ale ADN-ului, DAM controlează diviziunea celulară prin alternarea ciclurilor de repaus și proliferare atât în celulele normale, cât și în celulele blasttransformate [260].

Datele studiului efectuat arată o creștere a nivelului DAM la pacienții cu HBP și ne permit să afirmăm că majorarea valorilor DAM este un indice care ar putea fi considerat drept un marker util al peroxidării lipidelor și inflamației cronice în prostată și poate fi luat în considerație drept un factor cu semnificație predictivă în estimarea acestor procese.

Aldehidele deosebit de reactive (4-hydroxynonenal, DAM), produse din peroxidarea lipidelor, sunt capabile de a modifica atât structura moleculelor de ADN cât și ale proteinelor, conferindu-le proprietăți mutagene, genotoxice și citotoxice. Nivelul ridicat de DAM, precum și

de alte aldehide reactive, pot fi implicate în modificările bazelor azotate ale ADN atât în cancerul de prostată, cât și în epiteliul glandular al HBP [244, 261].

Hidroperoxizii posedă capacitatea de a oxida compușii care conțin grupe tiolice (cisteina, glutationul, acidul lipoic), și împreună cu grupele SH (tiolice) participă în procesul de oxidare a peroxizilor. Kurutas E. (2016) afirmă că interacțiunea dintre OPL - oxidarea peroxidică a lipidelor cu proteinele conduc la formarea unor complexe ale legăturilor covalente dintre NH<sub>2</sub> (amino) - grupele aminoacizilor și grupele aldehydice sau carboxilice ale lipoperoxizilor [215, 259]. Astfel, se poate de menționat că interacțiunea hidroperoxizilor cu proteinele influențează efectele biologice ale lipoperoxizilor și cele citolitice asupra celulei (Figura A5.3).

#### 4.2.2. Caracteristica valorilor indicilor sistemului antioxidant

Cercetările biochimice ale markerelor proceselor de oxidate și peroxidare orientate spre elucidarea particularităților proceselor antioxidante la pacienții cu HBP au atestat prezența unui deficit de substanțe antioxidante, fapt demonstrat prin diminuarea veridică a *activității antioxidante totale* (AAT-ABTS) și prin eliminarea redusă a radicalului liber DPPH în ambele faze – hexanice, hidrofobe, nepolare și izopropanolice, hidrofile, polare (Tabelul 4.6.).

Activitatea principalelor enzime antioxidante: SOD, catalazei, GPx la pacienți cu HBP este scăzută aproximativ cu 33-45% în serul sanguin în perioada pre- și postoperatorie comparativ cu cea atestată la pacienții din **LC-1**. Excepție constituie doar creșterea reală a activității  $\gamma$ -GPT (gama-glutamyltranspeptidaza) preoperatoriu, înregistrând în serul sanguin valori de 29,20±3,24 iar postoperator în eliminările din loja adenomului după 24h, constituind 32,04±3,64 diferența este confirmată statistic ( $p < 0,05$ ). Prin urmare, trebuie de remarcat că intensificarea SO poate fi indusă de supraproducția de radicali liberi sau scăderea inactivării radicalilor liberi de către enzimele antioxidante: SOD, catalaza, GPx. Nivelul crescut de radicali liberi sunt, de asemenea, însoțite de valori ridicate ale DAM, un produs al peroxidării lipidelor la pacienții cu HBP la etapa preoperatorie comparativ cu lotul de control (**LC-1**). De remarcat, că rezultatele studiului realizat, arată că stresul oxidativ la pacienții cu HBP din **LS1** au fost majorate în faza preoperatorie față de persoanele incluse în lotul **LC-1**.

Particularități similare au fost observate și de alți cercetători. Conform datelor prezentate de Finkel T (a.2011), ulterior de Kurutas E. (a 2016), inflamația prostatei poate provoca generarea de radicali liberi, specii reactive nitrice și SRO induse de nitric oxid sintaza inductibilă (iNOS), [215, 262].

**Tabelul 4.6. Modificările sistemului antioxidant în serul sanguin și eliminările din lojă la pacienții cu HBP**

| Parametrii studiați                                     | Lotul general de studiu <b>Ls1 (n=49)</b><br>Vârsta 67,3±1,1 ani |                            |  | <b>Lc-1 (n=30)</b><br>Vârsta 65,5±1,6 ani |
|---|--|----------------------------|--|---|
|   | În serul sanguin   |                            | Eliminările din lojă<br>post-operator<br>la 24 ore |   |
|   | pre-operator<br>primele 60 min                                   | post-operator<br>la 24 ore |  |   |
| <b>AAT cu ABTS<br/>mM/L</b>                             | 0,36±0,06<br>(75%)   | 0,37±0,04<br>(77%)         | 0,36±0,08<br>(75%)                                 | 0,48±0,04<br>(100%)                       |
| <b>AAT- DPPH,<br/>mM /s.L, lipofilic,<br/>non polar</b> | 2,66±0,31*<br>(78%)  | 2,71±0,37<br>(87%)         | 2,65±0,41<br>(85%)                                 | 3,42±0,19<br>(100%)                       |
| <b>AAT- DPPH,<br/>mM /s.L hidroflic,<br/>polar</b>      | 1,78±0,32*<br>(70%)  | 1,92±0,64<br>(76%)         | 1,91±0,77<br>(76%)                                 | 2,54±0,11<br>(100%)                       |
| <b>CAT nkat/L</b>                                       | 45,9±3,72*<br>(67%)  | 44,5±4,86**<br>(65%)       | 56,2±6,33<br>(82%)                                 | 68,5±0,85<br>(100%)                       |
| <b>SOD, uc</b>  | 614,8±71,3***<br>(55%)   | 795,8±68,1***<br>(71%)     | 736,9±80,9***<br>(66%)                             | 1124,0±40,5<br>(100%)                     |
| <b>GPx, nkat/L</b>                                      | 84,2±9,4*<br>(61%)   | 97,6±10,6<br>(71%)         | 88,4±9,1*<br>(64%)                                 | 138,1±15,3<br>(100%)                      |
| <b>γ-GPT, IU/L</b>                                      | 29,20±3,24*<br>(136%)  | 22,06±2,62<br>(103%)       | 32,04±3,64*<br>(149%)                              | 21,5±2,13<br>(100%)                       |

*Notă:* AAT-activitatea antioxidantă totală; DPPH- 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazil; CAT-laza - catalaza; SOD-superoxiddismutaza; GPx – glutationperoxidaza; γ-GPT - gama-glutamiltanspeptidaza. Diferență statistic semnificativă: a) față de lotul de control **Lc-1**, \* - p<0,05; \*\* - p<0,01; \*\*\* - p<0,001.

Macrofagele și neutrofilele oferă o sursă de radicali liberi care pot cauza transformări hiperplazice prin SO a țesutului și ADN-ului [263]. Potrivit datelor expuse de Lee Kl., et al (2004), SO poate provoca leziuni tisular-vasculare și schimbări ale structurii și funcției proteinelor, cauza modificări posttranslationale, inclusiv în procesele de reparare și apoptoză [107]. În contextul rezultatelor obținute ținem să menționăm, că valorile dialdehidei malonice (DAM) în serul sanguin s-au dovedit a fi semnificativ mai mari la pacienții cu HBP, decât la donatorii practic sănătoși din lotul **Lc-1**.

Unele cercetări relevă că evaluarea nivelurilor antioxidante la pacienții cu HBP poate facilita gestionarea corespunzătoare și reducerea morbidității. În această ordine de idei, Romanda Duru et al (2014) afirmă că în gestionarea pacienților cu HBP este nevoie suplimentară de antioxidanți, deoarece deficitul de antioxidanți este asociat cu dereglările celulare, agravarea procesului patologic și un prognostic nefavorabil [154, 264].

Astfel, la pacienții incluși în studiu, cercetările efectuate ne demonstrează prezența unui dezechilibru între producția de RLO și nivelul substanțelor antioxidante. Acest dezechilibru se produce din cauza formării în exces a RLO, încât antioxidantele naturale, nu mai fac față acestei cantități excesive și apare o incapacitate de anihilare a lor, fapt demonstrat prin diminuarea veridică

a activității antioxidante totale (AAT) în ambele faze – hexanice, hidrofobe, nepolare și izopropanolice, hidrofile, polare atât la etapa preoperatorie, cât și la cea postoperatorie.

De menționat, că în HBP are loc intensificarea proceselor de oxidare, manifestate prin creșterea pronunțată a HPL, conjugatelor cetodienice și compușilor carbonilici de tipul bazelor Schiff, precum și a dialdehidei malonice (DAM) la etapele pre- și postoperatorie inclusiv în eliminările din loja prostatică.

După intervenția chirurgicală în eliminările din loja postoperatorie s-au înregistrat valori sporite ale indicilor SO, în special ale DAM -  $22,5 \pm 5,24$  similare celor din serul sanguin pre – și postoperatoriu  $20,9 \pm 3,52$  și  $21,6 \pm 4,38$ , respectiv. Stresul oxidativ (OS) care s-a manifestat prin dezechilibrul între sistemele generatoare de radicali liberi ai oxigenului, pe de o parte, și sistemele antioxidante (SAO) protectoare, pe de altă parte, pot alcătui un element patogenic important și informativ în autoîntreținerea și exacerbarea răspunsului inflamator care influențează evoluția HBP atât pre- cât și post-operatoriu și este important în elaborarea strategiilor de tratament a pacienților cu HBP, conduita pacienților la etapa intraoperatorie și postoperatorie [244].

#### **4.3. Concluzii la capitolul 4**

Cercetările efectuate la acest subiect au relevat situația reală a metabolismului și proceselor de catabolizare, oferirea de noi dovezi privind mecanismele etiopatogenice și influența lor asupra hiperplaziei nodulare a prostatei cu evaluarea în premieră a unor biomarkeri serici și la nivel de lojă chirurgicală în monitorizarea și prevenirea complicațiilor pre- și post-operatorii.

Evidențierea rolului endotoxicozei la etapa pre- și post-operatorie în ser și eliminările din loja chirurgicală prin determinarea valorilor SN, SMMM și a enzimelor proteolitice în calitate de markeri biologici senzitivi a creșterii procesului de intoxicație endogenă și a reacțiilor catabolice în organism și care constituie elementul cheie în mecanismul patobiochimic și etiopatogenic de menținere și exacerbare a endotoxicozei, fiind un factor important ce oferă noi posibilități privind elaborarea unor tactici chirurgicale și terapeutice eficiente.

Rezultatele studiului au permis constatarea prezenței unor corelații directe dintre activitatea enzimelor proteolitice în serul sanguin și nivelul acestora în eliminările din loja postoperatorie, care servesc drept biomarkeri ai evoluției perioadei postoperatorii, cu rol predictiv în aprecierea eficacității tacticii de tratament medico-chirurgical general și local, de monitorizare și optimizare a reabilitării pacienților.

S-a confirmat rolul enzimelor lizozomale generatoare de leziuni celulare ca factori predictivi determinați de procesul inflamator preexistent și/s-au coexistent și de destabilizare a membranelor biologice celulare.

Rezultatele studiului au demonstrat rolul patogenic al markerilor SO și a dezechilibrului existent între sistemele generatoare de RLO și sistemele antioxidante (SAO) protectoare în autoîntreținerea și exacerbarea răspunsului inflamator care influențează evoluția HBP.

Cercetările efectuate a permis determinarea și evaluarea rolului excesului de RLO ca factor declanșator al proliferării celulare prostatice și al producției exagerate de mediatori ai inflamației și factorilor de creștere cu confirmarea fenomenului de potențare reciprocă a SO și inflamației cu rol major în patogenia bolii.



## **5. RELEVANȚE MORFOLOGICE ALE HBP ASOCIATE CU PROSTATITĂ ÎN REZOLVARE CHIRURGICALĂ. CARACTERISTICA EVOLUȚIEI PERIOADEI DE RECUPERARE**

Prezentul studiu a fost derulat în două etape și prezintă rezultatele unei cercetări a morfologiei HBP voluminoase, direcționate spre estimarea unor relevanțe histologice privind aspectele de morfogeneza și morfopatologie a HBP voluminoase și ale inflamației ca factori predictivi în determinarea și evaluarea repercusiunilor inflamatorii coexistente la nivelul nodulilor ale HBP și a zonei de enucleare. [169, 245, 265, 266].

Un obiectiv important l-a constituit studiul de cercetare în examinarea histologică cu estimarea particularităților proceselor patologice la nivelul HBP și, în special, a profilului celular inflamator și imunohistochimic a fenotipului celular limfocitar [185, 265-267, 268]. O altă direcție în atingerea obiectivelor a fost trasată în determinarea particularităților morfologice a zonei periferice a nodulului și a zonei reziduale ale prostatei la nivelul lojei chirurgicale după nodulectomie, care s-a dovedit de a fi de o semnificație evidentă în evoluția optimă a perioadei postoperatorii și de recuperare. [271].

De o importanță nu mai puțin semnificativă a cercetării histologice întru evaluarea probabilității incidenței și riscului HBP și prostatitei a constituit examinarea prostatelor de la un grup de bărbați fără simptomatologie urologică în anamnestical vieții ce a inclus perioadele de vârstă între 24-86 ani [232] (Figura A4.1.).

### **5.1. Caracteristica morfologică a hiperplaziei nodulare benigne a prostatei cu aspecte de morfogeneză**

Acest studiu a urmărit revizuirea și evaluarea clinico-morfologică a paternului hiperplaziei nodulare benigne de prostată (HBP), tratată chirurgical prin metoda deschisă (**LS1** și **LS2**). Studiul a stabilit frecvența majoră a hiperplaziei nodulare în HBP cu localizare anterioară în 74,5% (73/98) din pacienți, comparativ cu alte localizări. În funcție de lobii prostatei la 64,3% (63/98) din pacienți structurile nodulare ale HBP a afectat preponderent ambii lobi și în 35,7% (35/98) cazuri cu implicarea a trei lobi, a lobilor laterali și mediu. Palpator în procesul enucleării intraoperator la 45,9% (45/98) din pacienți în HBP s-a depistat un nodul de formă ovală sau alungită și la 36,7% (36/98) pacienți fiind în aspect de conglomerat multinodal având în medie 2-5 noduli de aceleași dimensiuni sau multinodular cu dimensiuni variate (Figura 5.1-5.2). În 17,4% (17/98) din pacienți s-a atestat forma mixtă cu predominarea celor în forma ”conurilor hameiului” sau de ”strugure”, cu variații diverse a dimensiunii nodulilor (Figura 5.1.AB), aspect morfologic ce reflectă o evoluție stadială de dezvoltare a nodulilor. În funcție de dimensiuni și greutate, nodulii au variat, având diferențe nesemnificative între loturi. În lotul **LS1** s-au înregistrat dimensiunile cu o medie de 5,6x4,5x3,8cm, iar în **LS2** cu predilecție fiind dimensionat în limitele 5,4x4,6x3,8cm.

În 83,7% (82/98) din întreg totalul de cazuri nodulii în ambele loturi au înregistrat o greutate între 70-120 g, iar în 16,3% (16/98) cazuri în limitele a 180-250g. În funcție de vârstă, dimensiunile și greutatea nodulilor, în ambele loturi nu au atestat o oarecare dependență de vârsta pacientului.

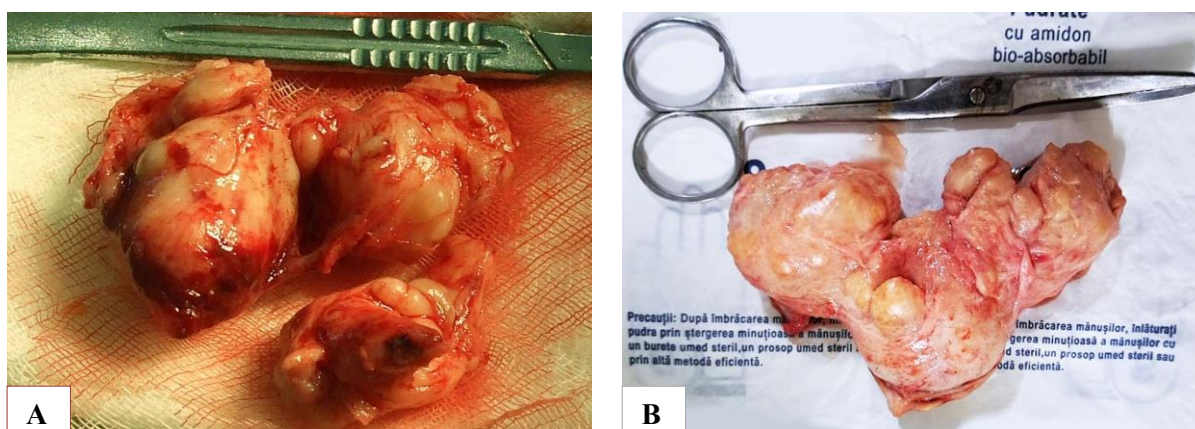


Figura 5.1. Particularități macroscopice ale nodulilor în HBP. **A)** HBP nodulară multiplă, cu noduli de volum mediu și mare în aspect a cornului de hamei; **B)** HBP multinodulară cu noduli de volum mare > 80cm<sup>3</sup>.

Rezultatele studiului prostatelor din **LC-2** la examenul macroscopic în 25,0% (5/20) din cazuri a atestat o prostată mult sau mai puțin la limita de normă, iar în 75,0% (15/20) din cazuri incidental s-a constatat prezența proceselor patologice, din care cu o incidență de 45,0% (9/20) din cazuri fiind depistate structuri nodulare ale HBP și în 30% (6/20) din cazuri diverse dereglări incerte de structură, inclusiv edem. În prezența nodulilor HBP cu o frecvență de 25% (5/20) s-au înregistrat noduli cu dimensiuni 1,8x3,0cm și 2,6x 3,5cm, în 10% (2/20) cu dimensiuni de 4,3x3, 3cm și la 10% (2/20) de cazuri noduli în limitele a 4,4x5,6 cm (Figura 5.2A,B).

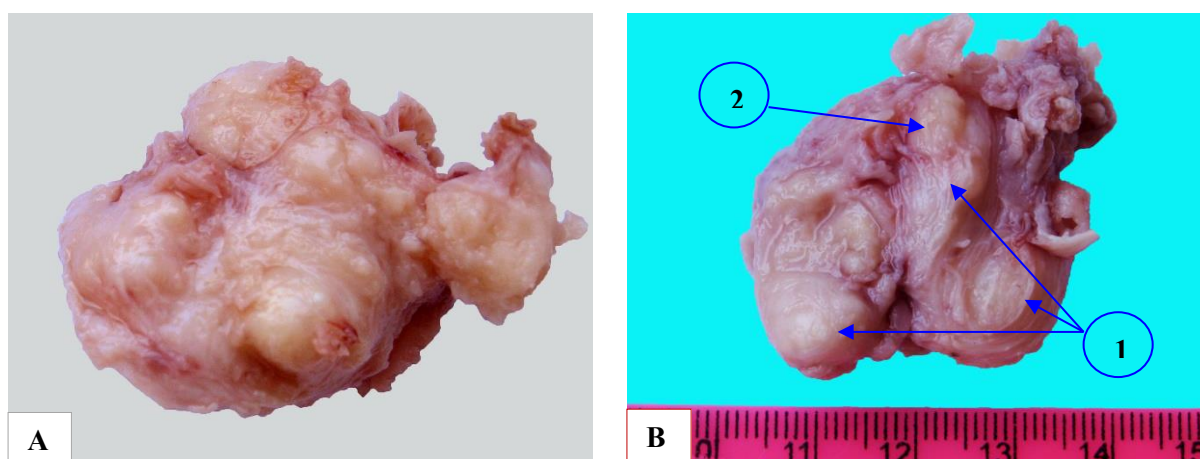


Figura 5.2. Aspect morfologic brut a HBP în noduli de tip ”strugure” enucleat și atestat ocazional în **LC-2**. **A)** Nodul hiperplazic prostatic polinodular cu noduli de dimensiuni medii; **B)** Nodul hiperplazic prostatic multinodulat cu nodulii medii (1) și mici (2).

După localizare în **LC-2** nodulii hiperplazici au atestat un sediu frecvent bilateral corespunzător zonei de tranziție cu dimensiuni variate, cu un nodul sau 2 noduli. În 35,0% (7/20)

din cazuri, structurile nodulare ale HBP au înregistrat morfologic aspectul nodular structurat în formă de ”strugure”.

Estimarea comparativă a volumului hiperplaziei nodulare benigne de prostată s-a bazat pe datele morfometrice, calculate după formula -  $V=\pi r^2 h$ . Astfel, conform calculelor în lotul general de studiu, structurile nodulare hiperplazice înlăturate au înregistrat un volum a masei tisulare într-un diapazon de la 29,51 cm<sup>3</sup> până la 499,44 cm<sup>3</sup> (Tabelul 5.1).

**Tabelul 5.1. Repartiția HBP după volumul morfologic în funcție de loturi și vârsta medie**

| Indici (V-cm <sup>3</sup> )             | Loturile de studiu cu HBP rezolvat și incidental |                                  |                                   |
|---|--|----------------------------------|-----------------------------------|
| V-cm <sup>3</sup> a nodulilor în HBP    | LS1 (n=49)<br>Vârsta 67,3±1,1ani                 | LS2 (n=49)<br>Vârsta 67,6±1,2ani | LC-2 (n=20)<br>Vârsta 59,9±3,3ani |
| V mic ≤30- cm <sup>3</sup>              | -  | -                                | 5 (25,0%)                         |
| V mediu 30-80 cm <sup>3</sup>           | 8 (16,33%)                                       | 9 (18,36%)                       | 2 (10,0%)                         |
| V mare 80-250 cm <sup>3</sup>           | 27 (55,10%)                                      | 25 (51,02%)                      | 2 (10,0%)                         |
| V gigant ≥ 250 cm <sup>3</sup>          | 12 (24,49%)                                      | 14 (28,57%)                      | -                                 |
| Maximum =350,23- 499,44 cm <sup>3</sup> | 2 (4,08%)  | 1 (2,04%)                        | -                                 |

În funcție de volumul (V) nodulilor, în **LS1** cu o frecvență 83,7% (41/49) cazuri, HBP a înregistrat cu predilecție prezența nodulilor voluminoși (mari și giganți) de la 82,63 cm<sup>3</sup> până la 285,45 cm<sup>3</sup> inclusiv cu un maximum de 350,23 și 499,44 cm<sup>3</sup> și cu 16,3% (8/49) cu prezența nodulilor cu un volum semnificativ între 45,48 cm<sup>3</sup> și 81,20 cm<sup>3</sup>. Comparativ cu **LS1**, în lotul de studiu **LS2** cu 81,6% (40/49) cazuri a predominat HBP cu noduli voluminoși în limite de la 80,35 cm<sup>3</sup> la 267,59 cm<sup>3</sup>, inclusiv gigant de 350,15 cm<sup>3</sup> și cu o frecvență de 18,4% (9/49) nodulii cu un volum mediu între 50,76 cm<sup>3</sup> și - 79,25 cm<sup>3</sup>, fără diferență statistică între loturi (p>0,05). În lotul de control (**LC-2**) cu o incidență de 25% (5/20) din cazuri s-a înregistrat HBP cu un volum a nodulilor <30 cm<sup>3</sup> de la 7,63 cm<sup>3</sup> până la 18,58 cm<sup>3</sup>, iar cu câte 10% cazuri fiind atestat HBP de volum mediu 34,58 cm<sup>3</sup> și respectiv de volum mare de 85,15 cm<sup>3</sup>.

În nodulii enucleați atât în loturile de studiu **LS1** și **LS2** cât și în **LC-2** la examinarea clinico-morfologică s-au depistat suprafețe micro-macrolobulare cu o structură fibrilară densă în divers raport manifestată ca o capsulă, asemănătoare unei bucle sau ghem în fascicole sau fâșii tisulare orientate haotic într-o gamă de culori variată de la pal-roz la pal-gălbui în focar, mai puțin frecvent avînd aspectul hemoragiei violacee sau a celei schimbate maroniu (Figura A6.1AB).

Consistența nodulilor HBP a variat de la turgescenț dur-elastic s-au moale elastică la decent-flască cu un caracter focal sau zonal gălbui suriu, uneori lichefiant, inclusiv în HBP din **LC-2**.

În 74,5% (73/98) cazuri din lotul total de pacienți tratați chirurgical, cu o frecvență de 38,8% (38/98) cazuri în **LS1** și cu 35,7% (35/98) cazuri în **LS2**, comparativ cu structurile fibrilar solide,

structurile lobulare spongioase sau spongioase-chistice ale nodulilor în HBP voluminoasă în măsură diferită au atestat prezența unui conținut albicios sau albicios cenușiu (Figura 5.3AB).

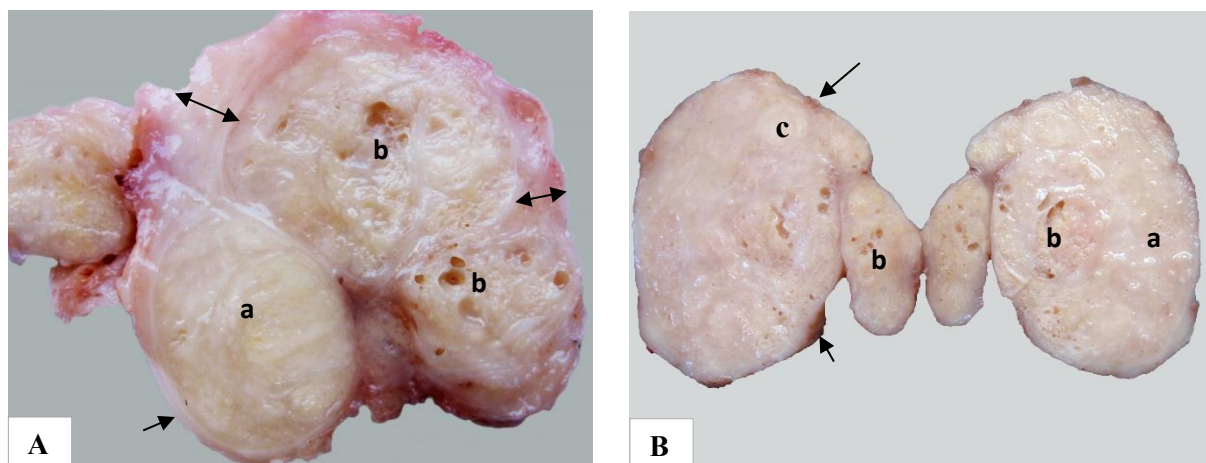


Figura 5.3. Structura și textura nodulului prostatic în HBP voluminos: **A)** Aspect lobular-nodular multiplu fibrilar solid (a) și fibrilar spongios-chistic (b) în HBP (V=235,36) cu capsula (sagitată) variată în grosime și densitate a țesutului. **B)** Aspect polimorf structural nodular succulent albicios cu capsula (sagitată) de enucleare subțire a HBP (V=205,25): a - nodul spongios, b –nodul spongios-microchistic, c) nodul fibrilar solid.

În 32,7% (32/98) cazuri în zona de enucleare nodului au avut un aspect lax edematos sau în focar lichefiat polimorf și uneori fragil, caracterizând la momentul enucleării nodulilor prezența edemului și modificări discirculatorii fiind caracteristici ale prezenței inflamației (Figura.5.4). Comparativ cu nodulii atestați în **LC-2**, aspectul macroscopic caracteristic inflamației sau sugestiv unei inflamații în HBP rezolvată chirurgical a înregistrat o frecvență de  $34,7 \pm 6,80\%$  (17/49) în **Ls1** și de  $30,6 \pm 6,58\%$  (15/49) cazuri în **Ls2**, fără diferență statistică

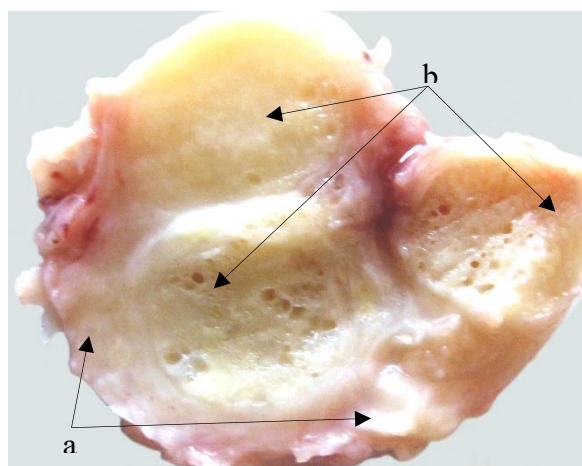


Figura 5.4. Aspect lobular-nodular microchistic cu leziuni inflamatorii: focale a capsulei (a), cu implicarea structurii structurale ale structurilor componentului lobular (b), în HBP inclusiv a unui lobul cu lichefiere (V=178,92)

între loturi ( $p > 0,05$ ). Prezența a astfel de modificări la nivelul structurilor lobulare și marginal a nodulilor enucleați atesta afară de aceasta și un risc de implicare și a lojei reziduale la nivel de prostată reziduală.

Așadar, sub aspect macroscopic structura și textura macroscopică a hiperplaziei nodulare benigne (Figura 5.3 – 5.4) în toate trei loturi examinate a relevat o arhitectonică lobulară sau nodular-lobulară de dimensiuni și forme variabile circumscrise de o pseudocapsulă bine sau slab

evidențiată. La periferia nodulilor septurile interlobulare se contopesc într-o pseudocapsulă externă de aceeași structură, asemănătoare la exterior cu o capsulă a nodulilor. Structurile lobular-nodulare atestate fiind în măsură diferită caracterizate printr-o morfologie fibrilară solidă sau spongioasă, spongioasă-chistic uneori polimorfă mixtă, diferențiată sau restructurată haotic reprezentând în ansamblu caracteristica morfologiei parenchimului hiperplazic a nodulilor de prostată.

Cercetările histologice efectuate în toate trei loturi **LS1 - LS2** și în **Lc-2** au stabilit că structura și textura parenchimului nodulilor în HBP atât globală cât și la limita enucleării depinde de compoziția țesuturilor și componente celulare de tip extrinsec și intrinsec, inclusiv predominante, particularitățile proliferativ-hiperplazice și ale proceselor asociate. Totuși se atestă predominarea componente glandulare cu particularități hiperplazice, într-o gamă largă de la hiperplazie la atrofie de tip simplu și/sau chistic și vice versa, fiind asociate cu procese distrofice, discirculatorii și inflamatorii cronice în remisiune sau activă. Concomitent cu nodulii glandulari adiacenți sau în componența celor glandulari în 16,3% (16/98) din cazuri s-au atestat lobuli nodulari din stroma miofibrilă prostatică, de formă rotundă, ovală sau eliptică, frecvent leiomiomatoși.

Nodulii de tip spongios predecesorii căroră este componenta predominantă glandulară au atestat o structură glandulară (acinar ductală) epitelială care au variat de la spongios la chistic sau mixt spongios-chistic. Nodulii micști sunt reprezentați atât de componenta spongioasă chistică cât și de cea densă a miomului, etc. (Figura 5.5 AB).

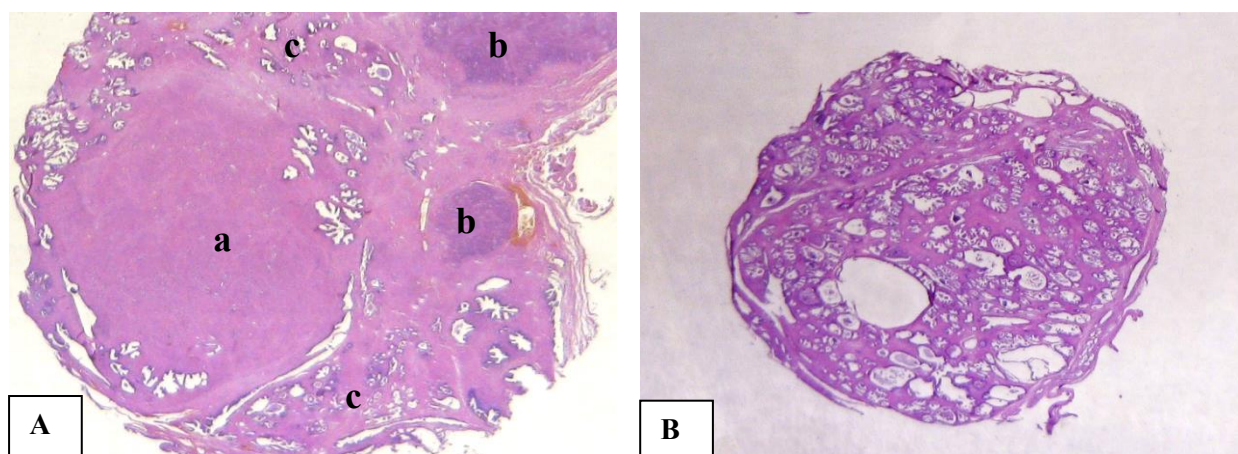


Figura. 5.5. Structura microscopică de ansamblu a nodulilor în HBP: **A)** Leiomiom multiplu în HBP din **LS2**: a) leiomiom nodular circumscris de structuri glandulare; b) noduli leiomiomatoși mai mici proliferativi; c) structuri glandulare în hiperplazie cu inflamație cronică; **B)** HBP într-un singur lobul adenomatos cu aspecte de atrofie chistică a unor structuri acinar-glandulare fără leziuni inflamatorii în **Lc-2**  $\times 25$ . Colorație H&E -A,B;

În nodulii HBP, în funcție de loturi, cu o frecvență de 63,3% (31/49) în **LS1** și cu 46,9% (23/49) în **LS2**, în prezența proceselor hiperplazice glandulare/adenomatoase la nivelul septurilor lobulare și interlobular în cazurile cu o activitate mai latentă a hiperplaziei lobulare s-a atestat

formarea unor noi lobuli proliferativi din stroma miofibrilă de tip fibro-glandulari sau acinari-glandulari cu activitate hiperplazică, frecvent asociate cu prezența inflamației cronice (Figura 5.6 - 5.7).

Concomitent cu structurile hiperplazice stromo-glandulare și ademomatoase s-au atestat unii lobuli în atrofie chistică ce reflectă dereglarea pasajului și a drenajului structurilor acinare. Procesele sclerogene, inclusiv sclero-cicatriciale și inflamatorii în raport divers s-au evidențiat în aria structurilor lobulare acinar-ductale și interlobulare. În aria structurilor glandulare (acinar-ductale) s-au constatat atât modificări hiperplazice active cât și chistico-dilatative fiind considerate ca modificări ale atrofiei chistice cu o inflamație mai redusă (Figura 5.6A,B).

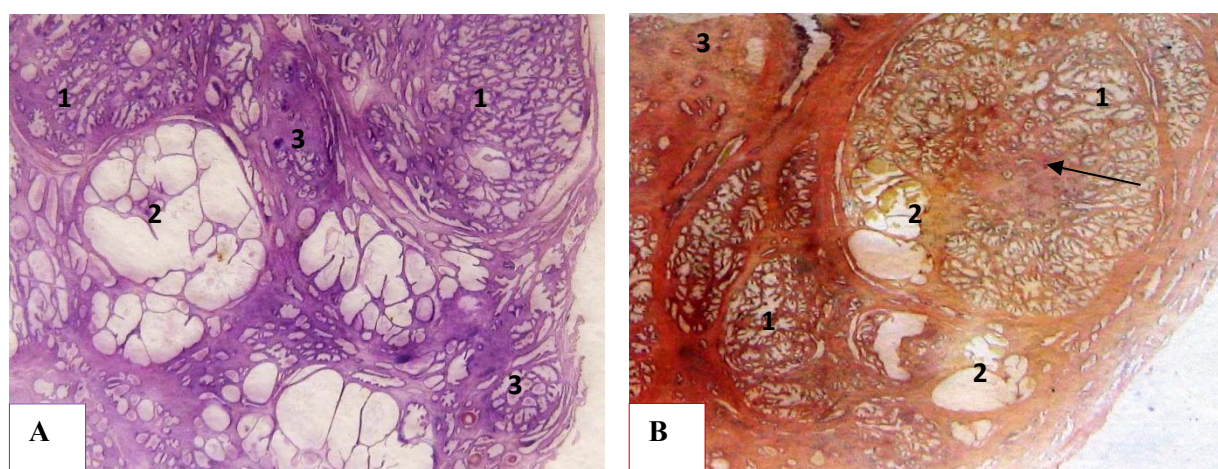
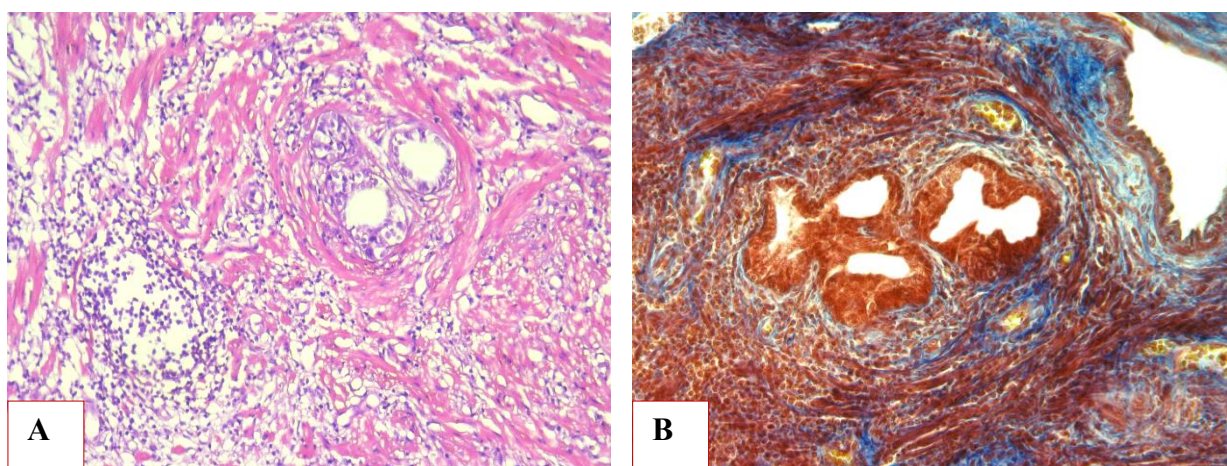


Figura 5.6. Structura lobulilor hiperplazici în HBP cu particularități de hiperplazie și atrofie chistică: A) Particularități active proliferativ-hiperplazice nodulare; 1- hiperplazie macro-focală, 2- lobuli cu atrofie chistică, 3- microfocare neofortiv-hiperplazice fibro-glandulare  $\times 12$ . *Colorație H&E*; B) Structuri acinar-ductale cu reacție (săgeată) sclerogenă: 1- zone de hiperplazie, 2- focare de atrofie chistică, 3 - parenchim fibrilar glandular cu reacție sclerogenă și atrofie de glande  $\times 12$ . *Colorație VG*

Activitatea hiperplazică sau proliferativă cu formarea a noi lobuli primari sau a noilor noduli aparenti în aria țesutului muscular sau fibrilar-muscular sau caracterizat prin apariția unui mic complex din 1-2-3 acinusuri, cu remultiplicate în progresie. Adiacent acestor structuri acinare frecvent fiind prezente procese inflamatorii limfocitare de la discret la dispersat și până la aspectul de formă pseudofoliculară (Figura 5.7A). Totodată țesuturile fibro-musculare adiacente micronodulului nou format, inclusiv în aria unor noduli miomatoși sau lobuli glandulari sunt mai dense, iar în prezenta activării procesului inflamator aceste devin mai laxe asociate cu reducerea structurilor musculare cu condensare și transformare în țesut conjunctiv care treptat devin predominante, iar cu remultiplicarea acinusurilor preia aspectul de septuri, structurile acinare fiind urmate de rețeaua vasculară (Figura 5.7B).



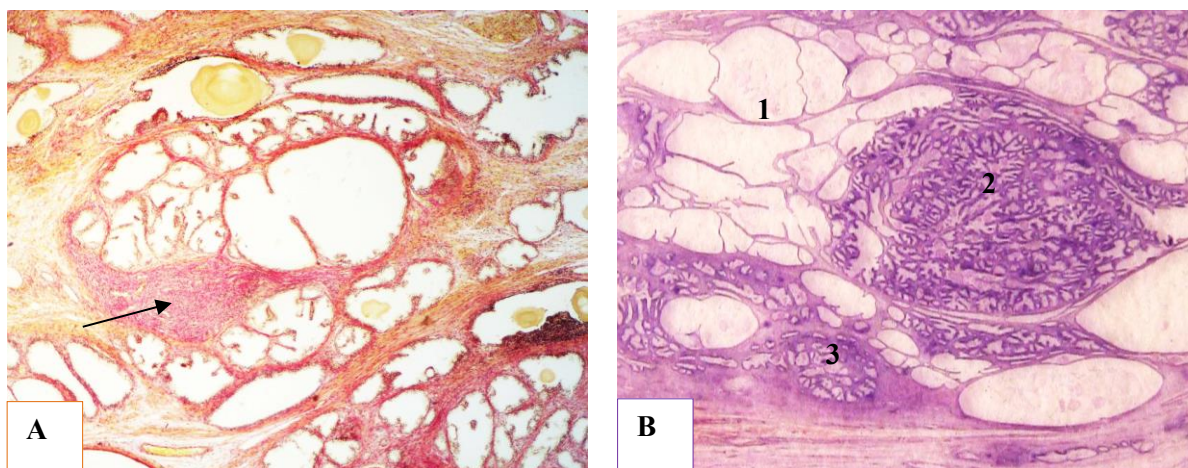
**Figura 5.7.** Relevanțe ale morfogenezei HBP -Nodul acinar nou format. A. nodul microscopic proliferativ din 3 acinusuri în aria țesutului muscular cu prezența infiltrației limfocitare x200. *Colorație H&E*; B. Atrofia componentei musculare și neoformarea fibrelor conjunctive fine colagenizate imature x10 50 *Colorație tricrom Mason*

De menționat, că procesele hiperplazice (în funcție de lobuli) au manifestat activitate variabilă, dat fiind faptul că în unii lobuli, acestea predominau pe când alții manifestau o stare morfologică blândă, latentă cu predominarea chistică și atrofia epitelului structurilor acinar-ductale, prezența corpusculilor amilacei (Figura 5.8A).

O altă particularitate evidențiată cu o frecvență de 6,1% (3/49) în **Ls1** și cu 4,1% (2/49) în **Ls2** în structurile lobulare cu transformare chistico-dilatative în HBP, la nivelul septurilor intralobulari a constituit prezența unor structuri active hiperplazice de tip glandular-epiteliale nou formate cu aspect proliferativ sau în retrogresie chistică, de diverse dimensiuni fără semne ale proceselor de displazie sau metaplazie (Figura 5.8B).

Fenomenul respectiv relevă particularitățile progresive ale adenomului prostatic și ale morfogenezei acestuia. Modificările histologice evaluate în Figurile 5.6 – 5.7 cu o incidență de 25,0% (5/20) s-au atestat și în prostatele din lotul de control (**LC-2**) în cazurile cu HBP de comun cu prezența inflamației, frecvent fiind atestate în nodulii multilobulari, cu predilecție în cel cu aspecte de ”strugure”. Procesele respective, atestate în HBP, reflectă diverse stadii ale activității de hiperplazie glandulară ce poate decurge asincronic sau concomitent în unul sau mai mulți lobuli, determinând progresia hiperplaziei nodulilor în HBP și ale prostatei în volum [185, 266].

Este de menționat că prezența modificărilor hiperplazice atestate în loturile de studiu **Ls1** și **Ls2** și cele constatate în **LC-2**, sunt menționate și de alți cercetători. Astfel, Александров В.П. и соавт. (2007), ulterior Кудрявцев Ю.В и соавт.(2023) relevă semnificația morfogenezei HBP bazate pe cercetări experimentale și cuantificate în cinci (V) stadii evolutive [6, 189, 266].



**Figura 5.8.** Procese hiperplazice proliferative glandular-stromale în HBP: **A)** Nodul stromal miofibrilar la nivelul septurilor glandulare chistic dilatate  $\times 50$ , *Colorație VG*; **B)** Lobul glandular: 1 - atrofie chistică a acinusurilor, 2 - structuri hiperplazie nodular epiteliale, 3-nodul glandular cu substituirea unui nodul stromal.  $\times 25$ , *Colorație H&E*.

În conformitate cu clasificarea existentă (Александров В.П, 2007), ulterior și a altor cercetători, precum și în baza rezultatelor obținute în studiul actual se poate conchide că HBP în prezența inflamației totuși are o continuitate hiperplazică, fiind atestată în diverse stadii cu frecvențe variate. Din totalul de pacienți incluși în loturile **Ls1** și **Ls2**, modificări corespunzătoare stadiului II s-au atestat cu o frecvență de 33,7% (33/98) din cazuri, iar stadiile III - V au constituit o frecvență de 57,1% (56/98) cazuri (stadiul III cu 21,4%, stadiul IV cu 17,3%, stadiul V cu 18,4%) cu predilecție a stadiului IV-V în 35,7%, și varianta mixtă cu o frecvență de 9,2%, (9/98).

Cele de stadiul I fiind prezente în 56,1% (54/98) s-au înregistrat în diverși lobuli a nodulilor hiperplazici, mai frecvent în **Ls1** cu o frecvență de 31,6% (31/98) în HBP cu predominarea în stadiile II și III cu 21,4% (21/98) și cu 10,2% (10/98) în stadiile IV-V și cea mixtă. În **Ls2**, prezența stadiului I s-a atestat cu o frecvență de 23,5% (23/98) în nodulii dominați de stadiile II și III cu 15,3% (15/98) și cu o frecvență de 16,3% (16/98) în prezența stadiilor IV-V și mixte [Figura A2.5]. Modificările atestate caracterizează prezența și persistarea activității hiperplazice a nodulilor în HBP, uneori cu aspecte de intercalare a lobulilor nou formați (Figura 5.6)

Astfel, în baza rezultatelor morfologice efectuate s-a examinat și s-a stabilit aspectul macro și microanatomic, volumul nodulilor în HBP ce în mare parte depinde de componenta glandulară și activitatea proceselor proliferativ-hiperplazice glandulare precum și de particularitățile fiziologice individuale. În rezultatul studiului s-au evidențiat particularitățile activității adenomului prostatic caracterizate prin procese proliferative hiperplazice glandulare care reflectă morfogeneza lobulilor adenomatoși. O altă particularitate atestată a constituit-o evoluția centrelor



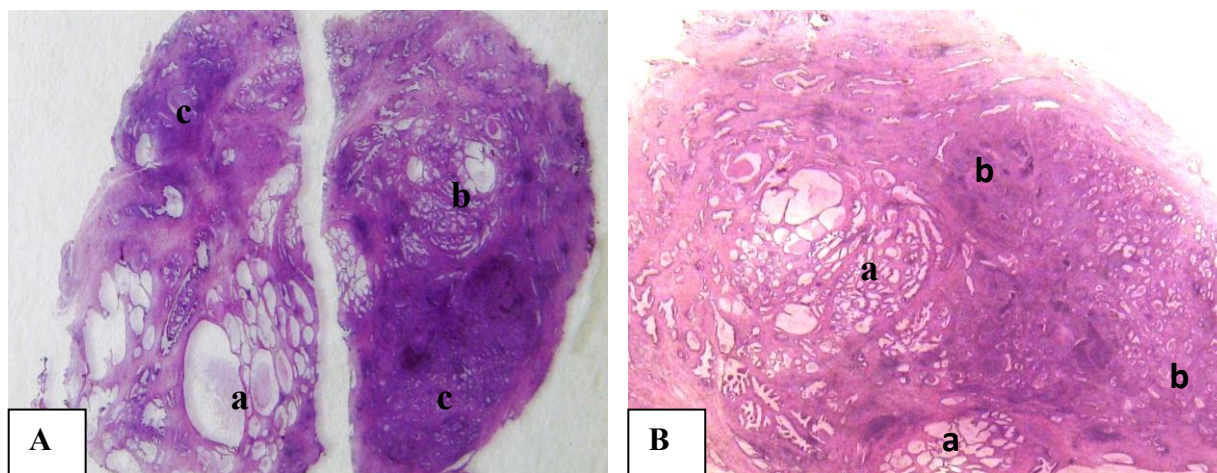
proliferative de formare a lobulilor glandulari noi atât la nivelul stromei, cât și în raza septurilor acinare, acestea fiind observate în prezența proceselor inflamatorii celulare de diversă intensitate.

Rezultatele studiului histologic în lotul de control (**LC-2**) scoate în evidență prezența unei probabilități relative a implicării și a vârstei tinere. HBP cu particularități de formare a noilor lobuli în prezența inflamației/prostatitei scoate în evidență importanța patogenetică a procesului inflamator în progresia HBP cu o semnificație predictivă atât în nodulii mari și giganți cât și în nodulii de dimensiunii medii și mici [233].

## 5.2. Relevanțe histologice ale proceselor identificate în HBP și la frontiera de enucleare

În studiul de față s-a urmărit determinarea caracterului, tipului nodulilor a HBP și gradului de activitate a proceselor patologice prezente și atestate în structurile glandulare, stroma fibromusculară și la limita zonei periferice de enucleare ale nodulilor HBP.

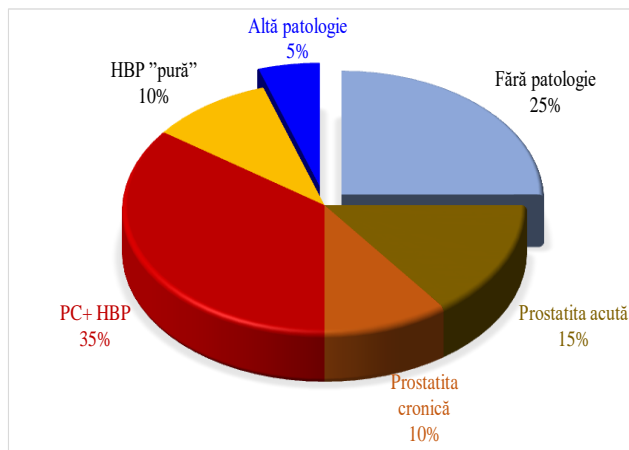
Cercetările histologice efectuate în loturile rezolvate chirurgical **LS1** și **LS2**, în 84,7% (83/98) la nivelul nodulilor HBP sa-u atestat cu aceiași intensitate o structură polimorfă a componentelor glandulare și ale stromei într-o gamă diversă de la hiperplazie la atrofie de tip simplu și/sau chistic și vice-versa, fiind asociate cu procese inflamatorii cronice în remisie sau active, modificări distrofice și discirculatorii (Figura 5.9AB).



**Figura 5.9.** Structura microscopică de ansamblu a nodulului în HBP asociat cu prostatită: A) **LS1** - Lobuli cu atrofie chistică (a), hiperplazie glandulară (b) cu inflamație microfocală; hiperplazie activă asociată cu inflamație(c), în asociere cu inflamație cronică (c) ×25. *Colorație H&E*; B) **LS2**- Lobuli cu aspecte de hiperplazie glandular cu atrofie chistica focală (a), hiperplazie glandulară cu inflamație cronică (b) ×25. *Colorație H&E*;

Cu o frecvență de 15,3% (15/98) s-a atestat noduli cu divers grad de hiperplazie în lipsa orăruui proces inflamator în aria nodulului, ca rezultat nodulii respectivi fiind apreciați convențional ca HBP nodulară ”pură”. Studiul efectuat în lotul de control **LC-2**, în 60,0% (12/20) din prostate s-a determinat prezența leziunilor inflamatorii, dintre care în 15% (3/20) au fost cele acute și în 45,0% (9/20) cele cronice active și în remisie. În 5% (1/20) cazuri s-au stabilit alte

leziuni non-canceroase de tip sclero-vicioase la vârsta de 58 ani (Tabelul 5.2), în 25,0% (5/20) nu sau determinat patologii din partera prostatei. În 35% (7/20) cazuri, fiind prezentă prostatita cronică asociată cu HBP și cu o incidență de 10% (2/20), s-a atestat HBP nodulară "pură" la vârsta de 64 și 67 ani (Figura 5.10).



**Figura 5.10.**Repartizarea patologiei atestate incidental în prostată la bărbații din LC-2

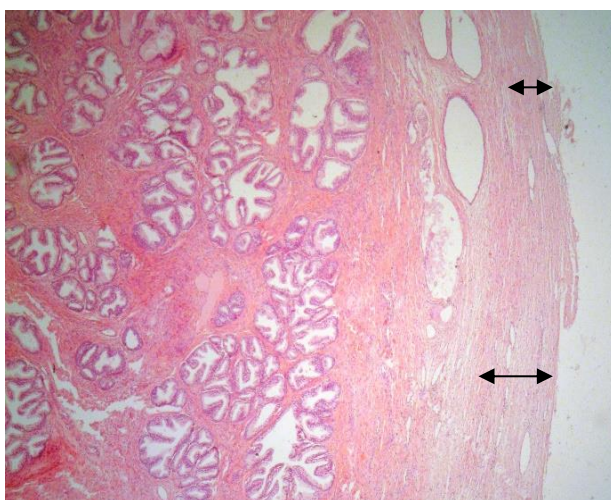
De menționat că HBP asociată cu procese patologice, cu predilecție a celor inflamatorii, constutue ponderea majoră cu frecvență covârșitoare în diferite grupe de vârstă, fiind confirmată și prin lotul de control LC-2. În funcție de vârstă în LC-2, HBP asociată cu prostatita cronică a constituit respectiv - 10% (2/20) la vârsta de 24-49 ani și 60-69 ani și 5% (1/20) la vârsta de 50-59 ani, 70-70 ani și 80-89 ani (Tabelul 5.2). În funcție de dimensiuni ale HBP, cu o frecvență de 25% (5) cazuri s-a înregistrat noduli hiperplazici de 1,8x3cm și 2,6x 3,5cm, în 10% (2) cazuri HBP de 4,3x3,3cm și 10% (2) noduli hiperplazici în limitele a 4,4x5,6 cm.

**Tabelul 5.2. Repartiția HBP în funcție de procesul inflamator și vârstă pe loturi**

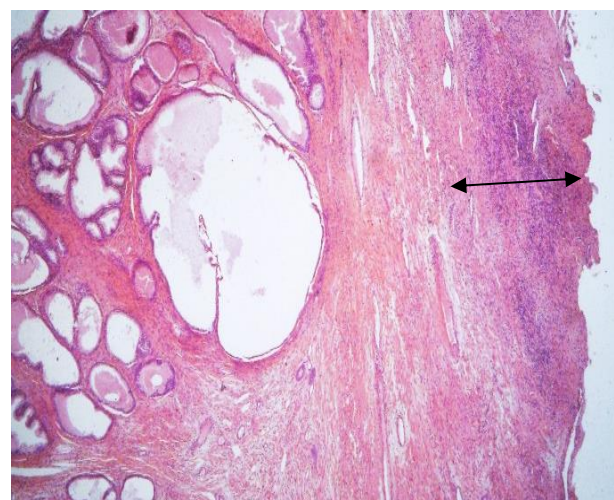
| Indici               | Loturile de studiu cu HBP rezolvat și incidental atestată |          |                   |          |                   |           |
|----------------------|---|----------|-------------------|----------|-------------------|-----------|
|                      | Ls1 (n=49)  |          | Ls2 (n=49)        |          | Lc-2 (n=20)       |           |
| Vârsta               | HBP cu inflamație   | HBP-pură | HBP cu inflamație | HBP-pură | HBP cu inflamație | HBP-pură  |
| 24 - 49 ani (n=2)    | 0   | 0        | 0                 | 0        | 2 (10,0%)         | 0         |
| 50 - 59 ani (n=18)   | 8(16,3%)  | 1(2,04%) | 5(10,2%)          | 3(6,1%)  | 1(5,0%)           | 0         |
| 60 - 69 ani (n=45)   | 18(36,7%)   | 2(4,1%)  | 18(36,7%)         | 3(6,1%)  | 2(10,0%)          | 2 (10,0%) |
| 70 - 79 ani( nr=37)  | 16(32,7%)   | 2(4,1%)  | 16(32,7%)         | 2(4,1%)  | 1(5,0%)           | 0         |
| 80 - 89 ani (n=5)    | 1(2,0%)   | 1(2,04%) | 1(2,04%)          | 1(2,04%) | 1(5,0%)           | 0         |
| <b>Total (n=107)</b> | 43 (87,7%)  | 6(12,3%) | 40/(81,6%)        | 9(18,4%) | 7(35%)            | 2(10,0%)  |

Odată cu înaintarea în vârstă are loc accentuarea modificărilor sclerogene ale interstițiului, atrofia chistică lobulară a nodulilor HBP cu persistarea a celor proliferative în prezența procesului inflamator [233].

Așa numitul nodul convențional ”Pur” hiperplazic în HBP a înregistrat o frecvență de 15,3% (15/98) în loturile citate ale studiului (**Ls1 și Ls2**) și în lotul de control **LC-2** cu 10,0% (2/20), însă nu a depistat prezența inflamației la nivel de stromă, glande sau peri-glandular (Figura 5.11).



**Figura 5.11** Nodulul hiperplazic ”pur” cu zona marginală intactă – lipsa unui oarecare proces inflamator cronic sau activ x25. *Colorație H&E*



**Figura 5.12** Nodulul HBP ”pur” cu zona marginală în leziuni inflamatorii active distructive cu țesuturi de prostată inflamată x50. *Colorație H&E*

Acestea la nivelul de enucleare a nodulilor în HBP s-a manifestat cu predilecție ca o componentă conjunctivă sau sclerogenă mai accentuată cu aspecte glandular-chistice [248]. Totuși este de menționat, pe circumferința nodulului ”Pur”, în 9,5% (8/83) din cazuri incluse în loturile **Ls1 și Ls2**, s-a atestat țesuturi ale prostatei reziduale cu modificări inflamatorii și necrotice stabilind riscul prostatitei reziduale la nivelul prostatei reziduale (Figura 5.12.)

Examinările prin aplicarea histobacterioscopiei în mostre histologice, efectuate în 56,1% (60/107) cazuri, din care în 28,0% (30/107) cazuri în **Ls1** și cu câte 14,0% (15/107) de cazuri în **Ls2** și în prostatele din **LC-2** privind testarea prezenței unor agenți micotico-bacterieni la nivelul adenomului asociat cu proces, inclusiv activ inflamator nu s-a depistat prezența agenților respectivi în mostrele tisulare examinate. Unele studii efectuate la subiectul respectiv de către Choi J/B et al (2021), ulterior Neymark A.I., et al (2022), au confirmat că lipsa procesului inflamator, sau a infecției în urocultură în cadrul HBP nu exclude riscul prezenței sau persistenței florei patogenice în țesuturile prostatei [253, 269]. Astfel, activitatea proliferativă hiperplazică și prezența inflamației denotă preexistența unei verigi patogenetice între prostatită și HBP.

Rezultatele examenului histologic efectuat prin metoda hematoxilină-eozină (testul H&E) în funcție de structurile nodulilor HBP au stabilit prezența unei game largi de modificări patologice la nivelul stromei fibro-musculare, structurilor glandulare (acinar-ductale, peri-glandular) și în zona marginală de enucleare a nodulilor în HBP (Tabelul 5.3), fiind divizate în 3 grupe principale (Figurile 5.10-5.15): **a) procese inflamatorii**; **b) procese distrofice**, **c) tulburări vasculare-**

*circulatorii*, fiind evaluate în funcție de structurile și zonele implicate ale HBP. Procesele inflamatorii conform particularităților depistate s-au caracterizat prin procese infiltrative-celulare și proliferativ-fibroplastice, ultimele manifestate prin procesul fibrocitar proliferativ cu particularități fibroplastice cu neformare a fibrelor conjunctive [185, 242].

Conform datelor comparative din Tabelul 5.3, ale repartiției proceselor patologice constatate în componentele structurale ale nodulilor HBP, acestea s-au caracterizat prin procesul inflamator, mai frecvent prezent în componenta glandulară (acinar-ductală) și periglandulară cu un maximum de 90,4% (75/83) și în zona periferică de enucleare cu 83,1% (69/83) comparativ cu stroma fibromusculară.

**Tabelul 5.3. Repartiția proceselor patologice asociate în funcție de structurile nodulului HBP**

| Indici                              | Incidența proceselor patologice asociate în Ls1 și Ls2 (n=83) |   |                             |
|-------------------------------------|---|---|-----------------------------|
|                                     | Stroma fibromusculară   | Structurile glandulare (acinar – ductale) | Zona marginală de enucleare |
| <b>Procese inflamatorii</b>         | 59 (71,1%)  | <b>75(90,4%)</b>                          | <b>69 (83,1%)</b>           |
| ➤ <i>infiltrative-celulare</i>      | 30 (36,1%)  | 54(65,1%)                                 | 44(53,0%)                   |
| ➤ <i>proliferativ fibroplastice</i> | 29(35,0%)   | 21(25,3%)                                 | 25(30,1)                    |
| <b>Procese distrofice</b>           | 25 (30,1%)  | 49 (59,0%)                                | 19 (22,9%)                  |
| <b>Tulburări circulatorii</b>       | 21 (25,0%)  | 29 (34,9%)                                | 33 (39,8%)                  |

Printre cele mai frecvente modificări patologice simultan în HBP, în plan morfologic au fost constatate leziuni inflamatorii de tip: *infiltrativ celular* (extrinsec) și *proliferativ-fibroplastice* (intrinsec); cu evoluție cronică în remise, activă și în faza de acutizare, cu implicații ale componentelor structurale glandular-ductale și ale stromei interstițiale (Figura 5.13). Procesele *distrofice* de asemenea au înregistrat un maximum de 59,0% (49/83) în componenta glandulară comparativ cu stroma nodulului și a zonei periferice, fiind caracterizate prin prezența corpusculilor amilacei (simpexioni), prezenți preponderent în lumenul acinar-glandular, frecvent fiind asociat cu leziunile inflamatorii (Figura 5.14).

O altă trăsătură relevantă este prezența dereglărilor vasculare și circulatorii, cu un maxim de 39,8% (33/83) cu implicarea zonei glandulare și periglandulare cu 34,9% (29/83) comparativ cu stroma nodulului. Modificările circulatorii s-au caracterizat prin vasculite, endovasculite și perivasculite. În paralel s-a constatat prezența trombovasculitelor cu implicații ale vaselor de divers calibru, asociate uneori cu infarcte ischemice și hemoragice. S-au depistat și trombovasculite cu trombi de diversă vechime, unii fiind în stadiul de organizare și recanalizare (Figura 5.15).

Concomitent cu cele menționate s-au constatat și hemoragii micro-macro focale, inclusiv în stadiul de organizare cu depozități de hemosiderină, aglomerări de macrosiderofagi, în unele cazuri prezența calcinozei micro focale și pulverulente [185]. De menționat că, procesele inflamatorii disperse sau micro-macro focale s-au atestat și în zona periferică de enucleare a nodulului hiperplazic, uneori având un caracter infiltrativ difuz (Figura 5.16).

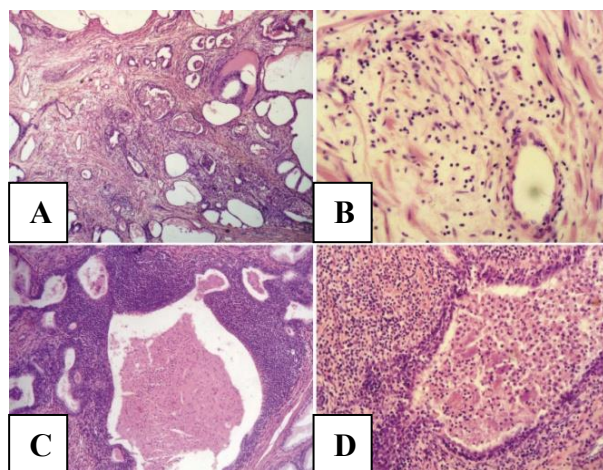


Figura 5.13. Leziuni inflamatorii ale componentelor stromo-glandulare a nodulilor HBP: a) cronică în stromă și peri- și glandular; b) cronică ușoară în stromă; c) cronică activă în stromă, peri – și glandular; d) predominant acută purulentă în stromă și glande. Colorația H&E, A, C-x 25; B, D-x 75.

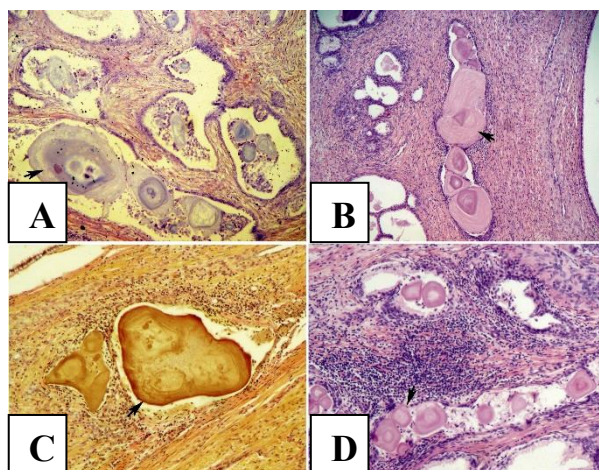


Figura 5.14. Relevanță microscopică de ansamblu ale leziunilor distrofice și inflamatorii: a) corpusculi amilacei cu procese proliferative fibroplastice a stromei; b-d) corpusculi amilacei în asociere cu inflamație cronică a stromei și structurilor glandulare (c-d). Colorație H&E, A,B,D -x 75; van Gieson, C-x 75

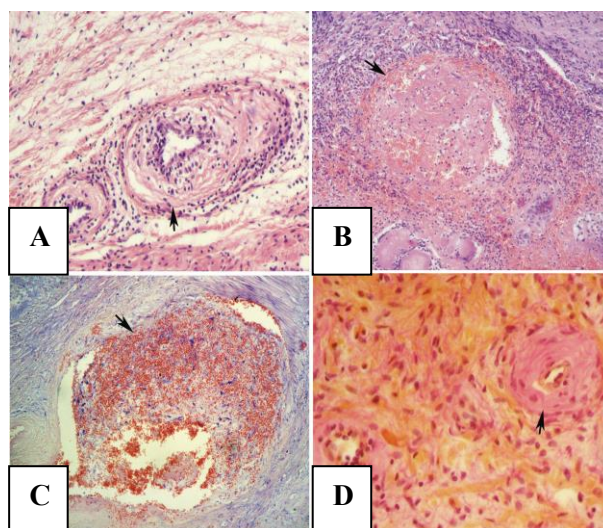


Figura 5.15. Leziuni vasculare și circulatorii în stroma nodulilor: a) vasculită-perivasculite neutrofilă; b) trombovasculită neutrofil-eozinofilă c) trombovasculită cu tromb în organizare, d) vase stenozante de calibru mic. Colorație H&E, A,B,C-x 200; vG, D-x 200

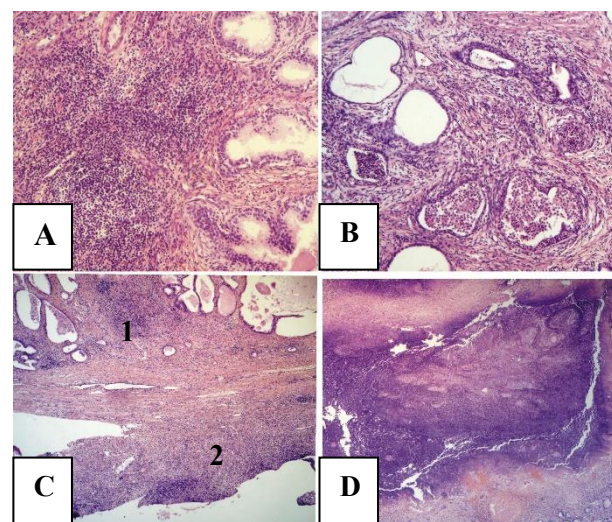


Figura 5.16. Proces inflamator cronic în zona periferică de enucleare a nodulilor în HBP: a) predominant în stromă; b) difuz mixt stromo-glandular cu supurația glandulară; c) inflamație cronică a stromei nodulului (1), bandă de țesut prostatic cu inflamație cronică activă (2); d) proces inflamator necrotic-purulent distructiv cu tromboză adiacentă. Colorație H&E, -x 100.

Cu o frecvență de 20% în **LS1** și 21,0% în **LS2** din cazuri, în diverse elemente structurale, concomitent cu infiltrația polimorfocelulară (limfocitară, plasmocitară, macrofagică, neutrofilă) s-a atestat prezența eozinofilelor de la disperse în număr redus la infiltrații în focare și/sau difuz (Figura 5.17). O altă componentă a procesului inflamator depistat fiind leziunile granulomatoase nespecifice cu infiltrate non-specifice și cu prezența celulelor gigante de tipul corpiilor străini, (Figura 5.18).

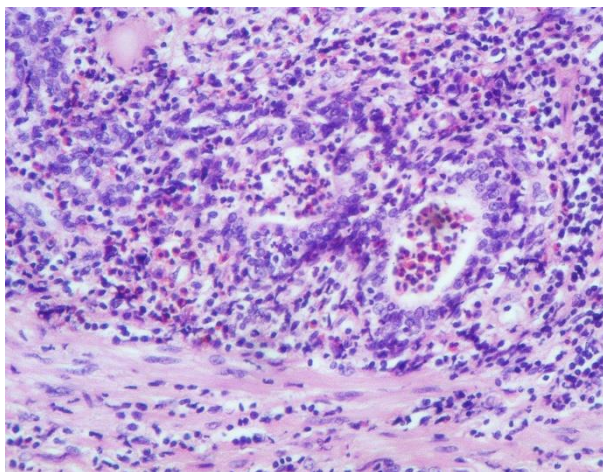


Figura 5.17. Leziuni inflamatorii cu eozinofilie semnificativă în infiltratul stromal-glandular polimorfocelular. *Colorație H&E, -x150.*

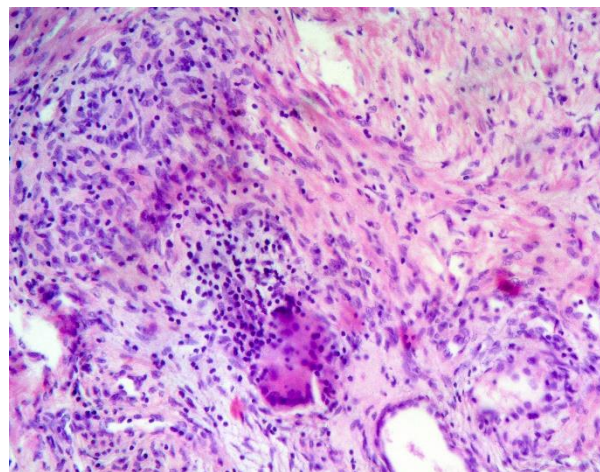


Figura 5.18. Proces inflamator de tip granulomatos cu simplaste celulare gigante polinucleare *Colorație H&E, -x150.*

Un alt aspect caracteristic constatat, este implicarea în procesele inflamatorii și a structurilor nervoase, a fasciculelor nervoși cu dezvoltarea a perinevritei și nevritei inflamatorii, inclusiv la distanță de focarele inflamatorii, în zona periferică de enucleare a nodulilor hiperplazici (Figura A6.2AB).

O cazuistică histologică în cadrul proceselor inflamatorii în HBP voluminoasă cu 6,1% (Figura A6.3AB) a fost prezența elementelor celulare caracteristice metamorfozei nucleocitoplasmatică celulară sub acțiunea virusului citomegalic - CMV [245, 246].

În zona de enucleare s-au depistat procese inflamatorii mixte distructive glandulare și ale stromei din acest sector, asociate cu procese necrotice. Astfel, de menționat că în zona marginală a nodulilor enucleați s-au stabilit diferențe statistice între toate tipurile de procese patologice ( $p < 0,005$ ).

Așadar, evaluarea statistică a proceselor coexistente în HBP a stabilit că concomitent celor hiperplazice este prezența relevantă a indicilor inflamatorii în toate 3 componente structurale, fiind asociați cu tulburări circulatorii predominante în zona marginală a nodulilor enucleați comparativ cu procesele distrofice atestate cu predilecție la nivelul stromei fibro-musculare (Tabelul 5.4).

De menționat, că analiza și evaluarea statistică expusă în Tabelul 5.4 a scos în evidență o corelație maximală dintre procesele patologice evaluate la nivelul componentei stromei fibrilar-musculare și a componentului glandular acinar-ductal ( $r=0,81$ ) cu o corelație reciprocă strânsă între procese la nivelul structurilor glandulare acinar-ductale și celei din zona marginală de enucleare a nodulului în HBP ( $r=0,79$ ). O legătură puternică s-a constatat între procesele patologice ale stromei fibro-musculare și zonei marginale de enucleare a HBP ( $r=0,60$ ).

**Tabelul 5.4. Analiza corelațională a proceselor patologice în HBP**

| Procese patologice | Componentele structurale ale nodulului în HBP |   |                                    |
|--------------------|---|---|------------------------------------|
|                    | stroma fibro-musculară<br>(1)                 | structurile glandulare<br>(acinar-ductale)<br>(2) | zona marginală de enucleare<br>(3) |
| <b>1</b>           | 1,00  | -   | -                                  |
| <b>2</b>           | 0,81  | 1,00  | -                                  |
| <b>3</b>           | 0,60  | 0,79  | 1,00                               |

Rezultatele obținute ne permit să afirmăm categoric că procesele patologice de diferită origine din HBP se resimt în mod vădit nu doar în parenchimul nodulului ci și la marginea nodulului enucleat cu repercusiuni asupra zonei reziduale de enucleare restantă la nivelul prostatei după enuclearea nodulului hiperplazic, având un impact semnificativ în evoluția complicațiilor recente și perioadei postoperatorii [190, 246].

### **5.3. Inflamația și profilul imunohistochimic a populației limfocitare în HBP**

Acest studiu a urmărit determinarea și conturarea imunohistochimică a populației limfocitare în infiltratul inflamator la nivelul nodulului HBP, pe marginea de clivaj al nodulului și în zona reziduală prostatică după adenomectomie. Verificarea zonei reziduale, a capsulei chirurgicale la nivelul prostatei s-a efectuat prin examinări de probe tisulare mici prelevate de circa 0,5x0,3cm din țesutul prostatei reziduale după enuclearea nodulului.

Conform rezultatelor obținute prin explorările histologice s-a constatat că în HBP prezența proceselor inflamatorii cronice, inclusiv a celor active sunt reprezentate de infiltratele cu predilecție ale componentei limfocitare, macrofagală și/sau componentei mixte limfo-plasmocitare. Concomitent cu infiltratul limfocitar și limfo-plasmocitar s-a înregistrat o activitate inflamatorie activă pronunțată, cu caracter zonal difuză, în focal și microabcedant (Figura A6.4AB).

Cu o frecvență de 69,4% (34/49) din cazuri în **Ls1** și 53,1% (26/49) în **Ls2** leziunile inflamatorii cu predilecție a componentei limfocitare sunt prezente atât în zonele marginale ale

nodulilor în HBP, cât și în țesuturile din ”capsula chirurgicală reziduală” de clivaj prostatică după adenomectomie (Figura 5.19).

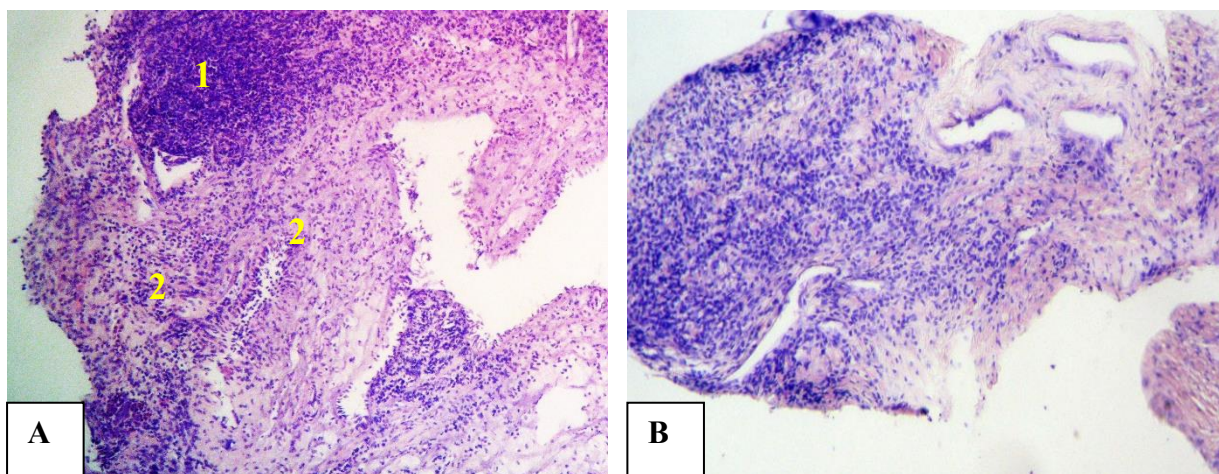


Figura 5.19 Caracteristica procesului inflamator în zona reziduală de clivaj a prostatei. **A.** Biotat a zonei reziduale: infiltrat pseudofolicular limfocitar (1) și granulocitar cu eozinofile (2), focar difuz x100. *Colorație H&E*; **B.** Biotat din zona reziduală a prostatei cu infiltrat predominant limfocitar și ușoară proliferativă fibrocitară x50. *Colorație H&E*

De asemenea, este de menționat că rezultatele atestate în **LC-2** demonstrează aceiași particularitate morfopatologică ca și în loturile **Ls1 – Ls2** ale studiului, a prezenței procesului inflamator cu predilecție a celui limfocitar, fapt ce semnaleză prezența unor procese care induc sau determină evoluția procesului inflamator care exprimă în mod tradițional prezența prostatitei și în zona reziduală a prostatei în evoluția HBP. Procesul inflamator atestat la nivel de nodul fiind uneori prezentat de aceeași intensitate și în zona perifocală reziduală a prostatei (Figura 5.20B).

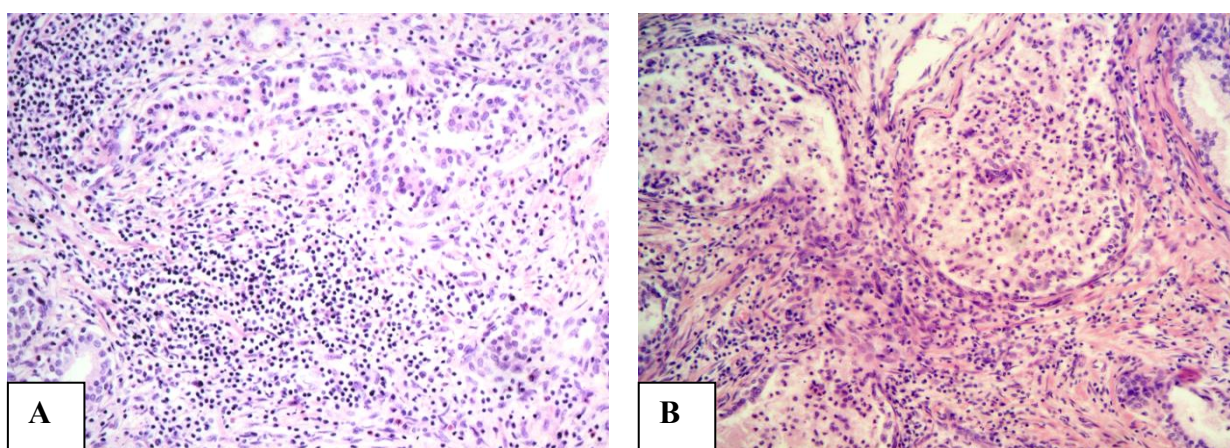


Figura 5.20. Caracteristica procesului inflamator activ în zona reziduală a prostatei. **A.** Proces inflamator focalizat și dispers limfocitar cu impurități granulocitare neutrofile și eozinofile x100. *Colorație H&E*; **B.** Proces inflamator polimorfocelular cu implicarea stromei și structurilor glandulare chistic deformate încărcate cu granulocite x150. *Colorație H&E*



Conform rezultatelor obținute putem conchide că este prezentă așa-zisă ”Prostatită marginal pozitivă” acută sau cronică, cronică activă sau cronică în remisie și este un factor predictiv ce confirmă necesitatea monitorizării lojei după adenomectomie și a aplicării unui tratament adecvat care va contribui la optimizarea perioadei postoperatorii, indiferent de tactica medico-chirurgicală [271].

Testarea profilului limfocitar în inflamația nodulului HBP și a zonei de clivaj a prostatei a conturat prezența limfocitelor T (CD3 pozitive) cu aspect dispersat și în mici focare în stroma componentelor structurale ale HBP. Cu o frecvență de 64-75% limfocitele T (CD3 pozitive) s-au evidențiat în infiltratul inflamator de la nivelul stromei cu un caracter dispers periglandular și în componenta celulară cu glande neoformate inclusiv la nivelul capsulei chirurgicale (Figura 5.21).

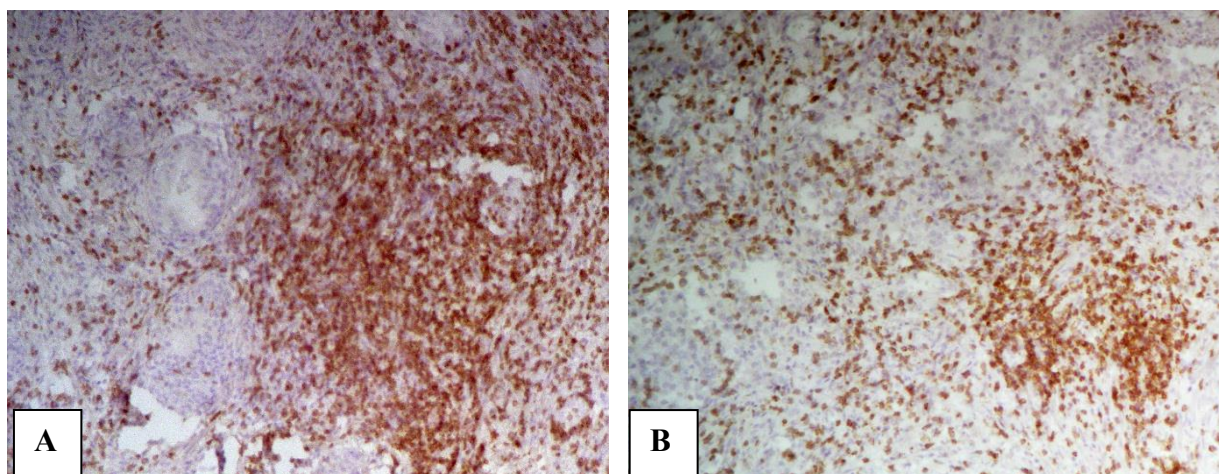


Figura 5.21 Limfocite T CD3-pozitive. A) Limfocite T CD3-pozitive în componentului glandular al adenomului  $\times 100$ ; B) Limfocite T CD3-pozitive în focarele cu glande neoformate la nivelul capsulei chirurgicale ( $\times 25$ ). *Imunoreacție și anti-CD3, EnVision.*

Cu o frecvență de 10-15% cazuri în mod dispersat a fost atestată prezența limfocitelor T (CD8 pozitive) (Figura 5.22).

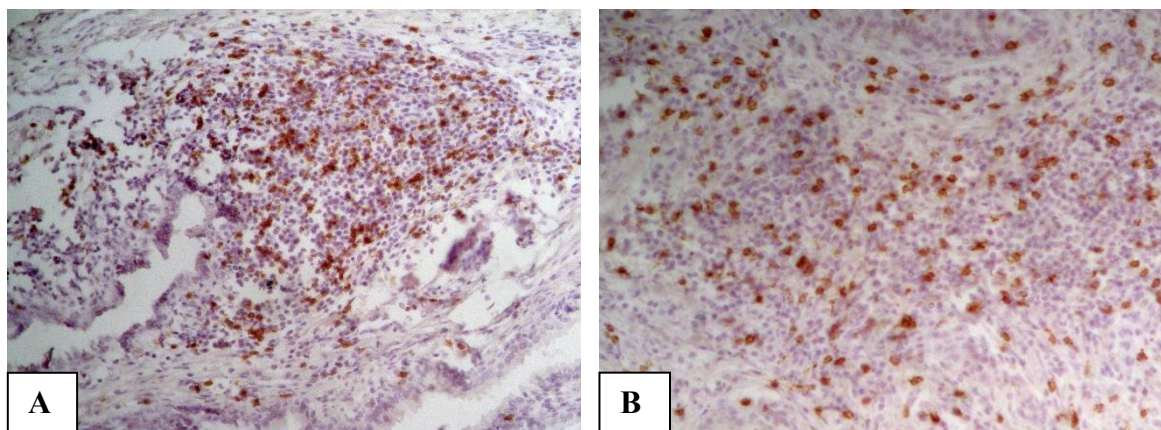
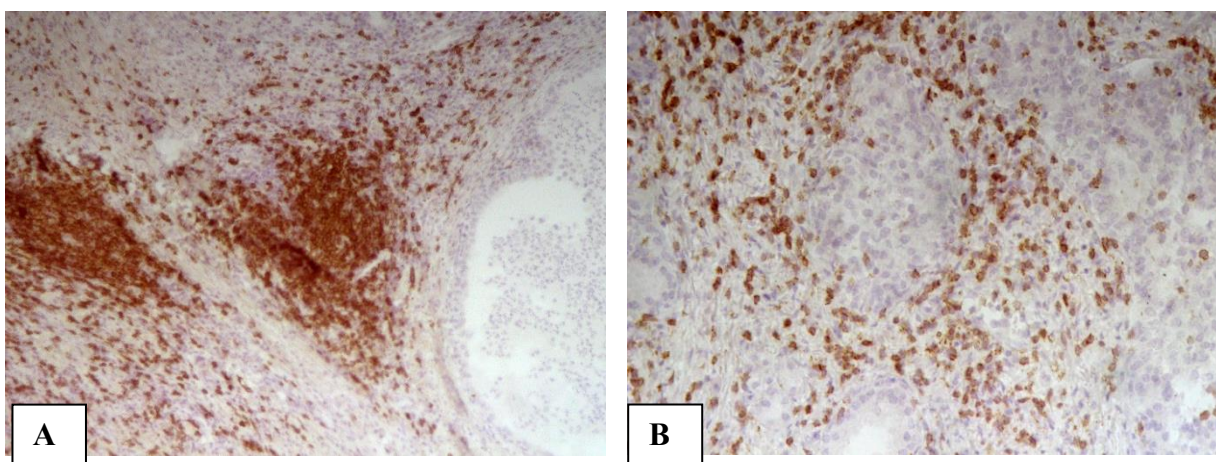


Figura 5.22. Populațiile limfocitare T CD8-pozitive. A) Limfocite T CD8 pozitive dispersate în infiltrația periglandulară  $\times 200$ ; B) Limfocite T CD8 dispersate în infiltratul cu abundență limfocitară de la nivelul capsulei ( $\times 25$ ). *Imunoreacție cu anti-CD8, EnVision*

Prin analiza profilului umoral s-a înregistrat prezența limfocitelor B (CD20cy) cu o frecvență de 43-56% de cazuri, fiind localizate în structuri pseudonodulară sau în formă de manșete periglandulare și în focarele noi de hiperplazie incipientă -stadiul I-II (Figura 5.23).



**Figura 5.23.** Limfocite B, CD20-pozitive. A) Limfocite B, CD20-pozitive în stoma periglandulară  $\times 75$ ; B) Limfocite CD20-pozitive în pseudomanșete la nivelul capsulei cu aspecte de neoformare a focarelor hiperplazice glandulare  $\times 100$ . *Imunoreacție cu anti-CD20cy, clona L26. LSAB2.*

Examenul imunohistochimic (IHC) la testarea profilului general a populației limfocitare în parenchimul nodulului și în capsula chirurgicală reziduală prostatică a stabilit că în aceste structuri persistă un proces ce poate servi drept fondal patologic preexistent predominant de componenta limfocitară în raport divers asociat cu macrofage, granulocite, iar în unele cazuri fiind polimorfocelular. Profilul predominant al T-limfocitelor și limfocitelor B în HBP inclusiv în capsula chirurgicală reziduală relevă prezența prostatitei cronice și poate servi drept marker al declanșării unui proces determinant în evoluția atipică a hemostazei în lojă cu posibila apariție a complicațiilor intra - și postoperatorii, precum și în evoluția recidivării adenomului de prostată [256]. O opinie similară a fost lansată și confirmată și de alți cercetători [286, 288, 292 ].

Rezultatele obținute în **LC-1** prin examinarea prostatitei atestă ipotetic rolul convențional sau determinativ a prostatitei cronice limfocitare în declanșarea în timp a HBP, ipoteză afirmată și de alții cercetători. Astfel, prezența limfocitelor de tip T și B în componenta infiltratului inflamator în densitate semnificativă este un marker imunologic valoros ce poate contribui la eliberarea de citochine proinflamatorii (IL-2, IFN-gama, TGF), progresarea HBP fapt ce demonstrează că inflamația este una din componentele predominante a dezvoltării și progresării HBP. [287, 292].

O particularitate a studiului efectuat constituie examinarea capsulei chirurgicale reziduale de clivaj care a confirmat prezența la acest nivel a prostatitei marginal pozitive, fiind un substrat patologic nefavorabil în hemostaza locală și evoluția complicațiilor intra - și postoperatorii, care determină necesitatea monitorizării lojei adenomului prostatei și utilizarea unui tratament complementar adecvat, indiferent de abordul chirurgical. Investigațiile precedente efectuate la

acest subiect în studiile noastre privind eficiența hemostaziei la nivel de lojă și monitorizarea intraoperatorie și postoperatorie în HBP voluminoasă a relevat date și rezultate obiective care pot fi utilizate în practica medicală [33; 39, 273].

Așadar, examinările histologice completate cu cele IHC în evaluarea profilului inflamator celular și profilului imunohistochimic general a populației limfocitare a stabilit prezența corelațiilor prostatitei cronice și hiperplazia nodulară a prostatei și particularitățile fondalului real patologic preexistent la nivelul capsulei de clivaj a prostatei reziduale fiind apreciată ca o *prostatită marginală pozitivă*, cronică activă sau inactivă. Frecvența majoră a T-limfocitelor în infiltratul celular prostatic și zonei reziduale de clivaj a prostatei poate rezulta dintr-un răspuns imunologic prin eliberarea de auto-antigene prostatice cu sensibilizarea sistemului imun în evoluția răspunsurilor autoimune cu impact în evoluția HBP. Prostatita marginal pozitivă este un impact semnificativ în hemostaza locală și a evoluției perioadei intra - și postoperatorii, fiind un factor predictiv privind necesitatea monitorizării lojei după adenomectomie și utilizării unui tratament complementar adecvat, chirurgical și medicamentos.

#### **5.4. Particularitățile inflamatorii în HBP, relevanța statistică a gradului de activitate**

Explorările histologice au permis stabilirea prezenței și predominarea în HBP a procesului inflamator cu implicații considerabile asupra componentelor structurale a nodulilor în HBP și a țesutului rezidual prostatic. Leziunile inflamatorii s-au caracterizat prin evoluții cronice în remisiune sau în acutizare cu un caracter dispers, în focare sau difuz, de diversă intensitate a activității inflamatorii [185, 274],

Inflamația cronică s-a caracterizat prin diverse forme cu componentă celulară, dar cu prezența predominantă de limfocite, macrofage, plasmocite periglandulare, la nivel de ducte, micro- sau macrofocale la nivel de stromă, uneori în aspecte de noduli, inclusiv foliculi limfoizi, unii având centre germinative. Activitatea procesului cronic sau acutizarea acestuia în mare măsură a fost determinat de prezența neutrofilelor, inclusiv a eozinofilelor, prezența perivascularitelor, inclusiv și a micilor abcese [232]. Rezultate similare fiind menționate și de alți cercetători [265, 266].

Evaluarea și estimarea statistică a pacienților cu procese inflamatorii în componenta structurală în cadrul hiperplaziei nodulare benigne de prostată sunt redate în Figurile 5.24-5.28.

Conform datelor de evaluare statistică distribuția activității proceselor inflamatorii cu caracter infiltrativ celular în stroma fibromusculară (Figura 5.24A) a relevat predominarea gradelor de activitate de tip I, II și III, repartizate în mod aproximativ egal (30%, 33% și 37%), cu predominarea nesemnificativă a activității de gradul III, care a constituit 37% din cazuri. Concomitent cu procesele infiltrativ celulare la nivelul stromei s-a stabilit și procesele proliferativ

- fibroplastice unde valorile maxime au revenit activității gradului I a acestora în 43% cazuri, fiind urmat de activitatea de gradul II în 30% cazuri. Cu o frecvență de 20% cazuri în prezența proceselor infiltrativ celulare nu s-a constatat activitatea celor proliferativ fibroplastice (Figura 5.24B).

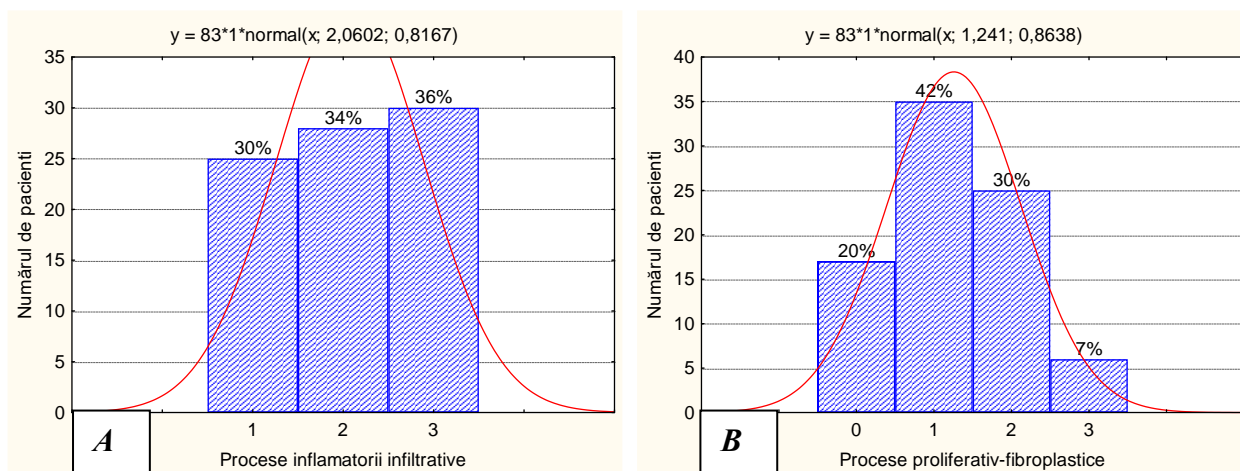
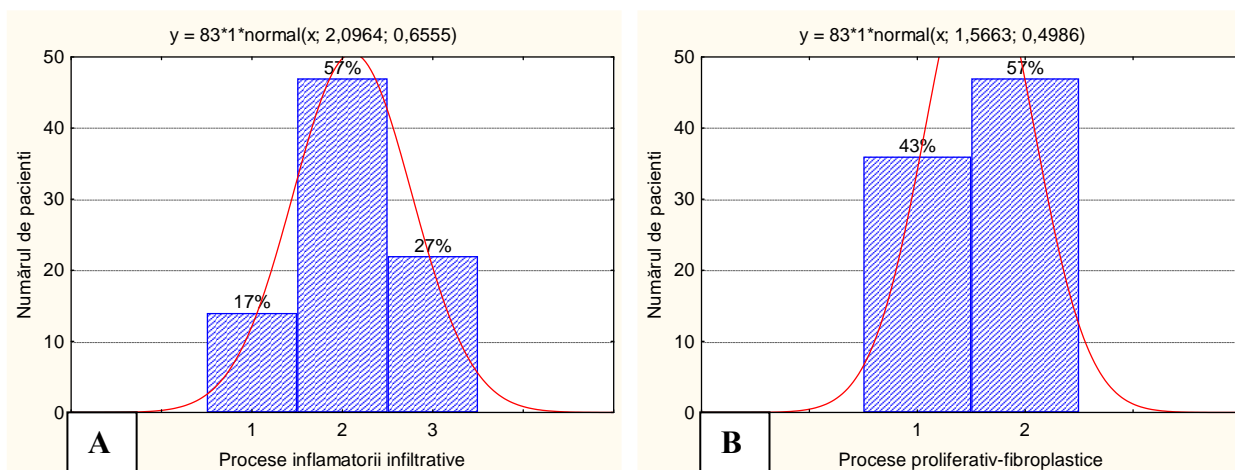


Figura 5.24. Distribuția activității proceselor inflamatorii în stroma fibro-musculară a HBP, unde *A* – procese inflamator infiltrativ-celulare, *B* – procese proliferativ-fibroplastice. *Gradele de evaluare a activității: 0- absentă; 1-ușoară; 2-moderată; 3-pronunțată.*

Evaluarea statistică a distribuției activității procesului inflamator la nivelul structurilor glandulare (acinar-ductale) în HBP (Figura 5.25A), comparativ cu cel din stromă a nodulilor a relevat incidența maximă cu 57% cazuri a activității de gradul II, după care urmează cu 27% din cazuri activitatea pronunțată de gradul III, iar cele de gradul I s-au atestat în 17% din cazuri.

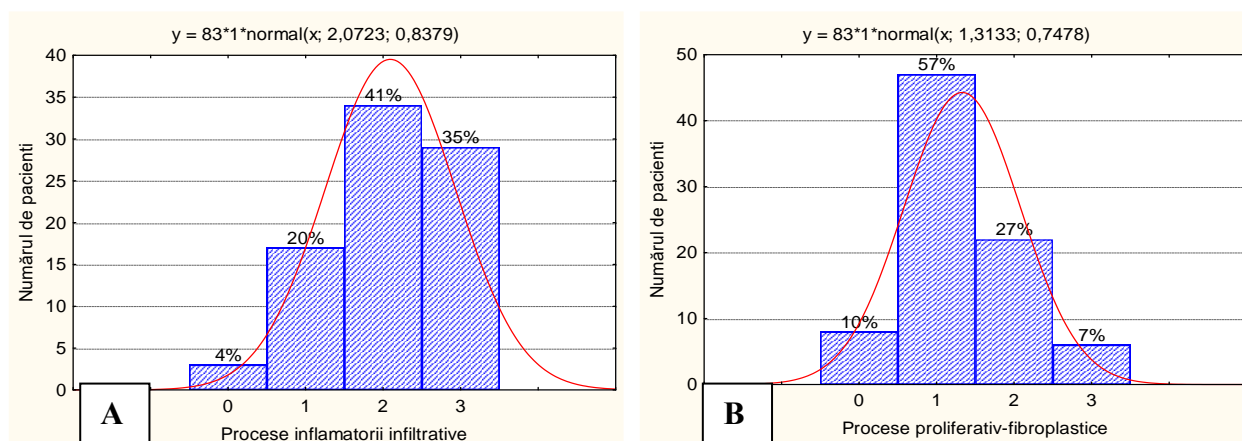
Astfel, gradele avansate (II-III) de activitate a proceselor inflamatorii infiltrativ celulare s-au atestat cu o frecvență de 84% din cazuri. Totodată, s-a stabilit că centrul de distribuție a valorilor are o înclinare spre dreapta, deci o tendință de deplasare a frecvențelor în direcția valorilor mari ale activității proceselor inflamatorii celulare la nivelul glandular (acinar-ductal). Procesele inflamatorii proliferativ-fibroplastice la același nivel a stabilit o activitate moderată de gradul II cu 57% și cu o incidență de 43% a celui de gradul I (Figura 5.25B).

Analizând particularitățile distribuției ale activității proceselor inflamatorii atestate în zona periferică/marginală a nodulului HBP și a zonei reziduale de prostată după enucleare nodulului (Figura 5.26A), s-a observat că procesele inflamatorii infiltrativ-celulare în această zonă au atins o incidență maximă de gradul II a activității leziunilor, alcătuind 40%, după care urmează cele de gradul III cu 35%, apoi gradul I cu 20% și fără activitate (0) constituind doar 4%. În același timp s-a stabilit o tendință de deplasare spre dreapta a centrului de distribuție a frecvențelor, deci în direcția valorilor mari ale activității procesului inflamator celular.



**Figura 5.25.** Distribuție a pacienților în baza activității proceselor inflamatorii în componentul glandular (acinar-ductal) a HBP, unde *A* – procese inflamator infiltrativ-celulare, *B* - procese proliferativ-fibroplastice. *Gradele de evaluare utilizate a activității: 0- absentă; 1-ușoară; 2-moderată; 3-pronunțată*

Comparativ cu activitatea proceselor infiltrativ-celulare distribuția proceselor proliferativ-fibroplastice (figura 5.26B) a scos în evidență că incidența maximă îi revine activității de gradul I ce constituie 57% comparativ cu gradul II (27%) și gradul III (7%), inclusiv lipsa activității proceselor respective atestată cu gradul 0 în 10% cazuri. Astfel, incidența maximă a gradelor pronunțate de activitate (II, III) a proceselor proliferativ-fibroplastice în zona de enucleere a constituit 34% din cazuri. Centrul de distribuție a frecvențelor are o tendință de deplasare spre stânga, deci în direcția valorilor mici ale activității proceselor proliferativ-fibroplastice (Figura 5.26B).



**Figura 5.26.** Distribuția activității proceselor inflamatorii în zona periferică de enucleare a nodurilor, unde: A) procese infiltrativ-celulare; B) procese proliferativ-fibroplastice. *Gradele de evaluare utilizate a activității: 0- absentă; 1-ușoară; 2-moderată; 3-pronunțată*

Deci, gradele avansate ale activității proceselor proliferativ-fibroplastice au fost înregistrate doar de gradul II de activitate a leziunilor inflamatorii. Centrul de distribuție a frecvențelor are o

simetrie de stânga, deci de deplasare spre valorile (gradele) mici ale procesului inflamator proliferativ-fibroplastic.

Astfel, în dependență de activitatea procesului inflamator în zona periferică de enucleare s-a stabilit că în cadrul proceselor inflamatorii infiltrativ-celulare incidența maximă revine gradului II și III de activitate, ele alcătuind 76 % din cazuri, pe când gradele II și III de activitate a proceselor inflamatorii în cronizare inflamatorie proliferativ-fibroplastice alcătuiesc doar 34% din cazuri. Prin urmare, putem menționa că în componentele evaluate predomină procesele inflamatorii active cu grad înalt de activitate.

O altă problemă o constituie prezența proceselor inflamatorii în zona marginală a nodulilor în HBP asociată cu inflamație, care în mare măsură determină zona de enucleare și cea reziduală de clivaj a prostatei reziduale prezentă la pacient. La acest nivel incidența proceselor inflamatorii infiltrativ-celulare au înregistrat o frecvență de 76% în cazul celor cu grad de activitate înaltă (pronunțat II-III) cu toate că în explorările histologice acestea manifestau o realizare mozaică. Procesele proliferativ-fibroplastice cu activitate de gr. II-III în aceasta zonă au atins o frecvență maximă de 34%, pe contul celor de gradul II (activitate moderată) la 27% din cazuri. Totodată, în această zonă au predominat procesele proliferativ-fibroplastice de gradul I de activitate (ușoară) înregistrată la 57% de cazuri.

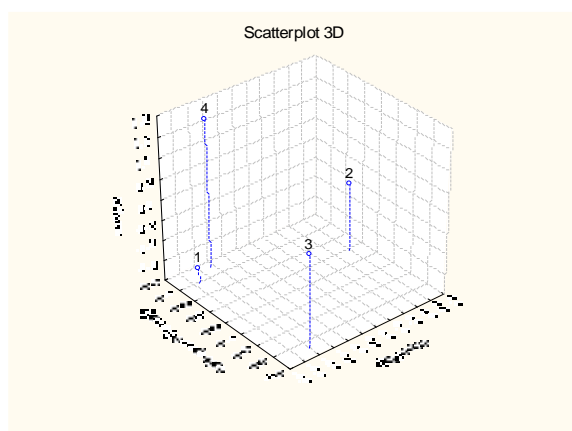
În rezultatul cercetării și evaluării statistice la subiectul abordat s-a atestat că procesele inflamatorii celulare și hipertrofico-hiperplazice și proliferative ce caracterizează în mare măsură statutul HBP, sunt coexistente, cu repercusiuni semnificative prin implicații și ale parenchimului prostatic rezidual. Prezența procesului inflamator în zona periferică a adenomului enucleat, și rezultatele atestate la nivelul zonei reziduale prostatice după adenomectomie reflectă tabloul patologic coexistent în zona reziduală de prostată. În același context menționăm că, prezența infiltratului inflamator leucocitar predominant sau în cadrul altei componente celulare inflamatorii demonstrează activitatea procesului inflamator. Acesta fiind atestat ca cronic activ, rezidual sau recurentă în mare parte relevă prezența și caracterul prostatitei în cadrul HBP, deși pacienții n-au prezentat un anamnesic de infecții acute ale tractului urinar.

Prin scanarea multidimensională a gradului de răspândire a procesului inflamator s-a stabilit că în zona de enucleare cel mai distanțat în protecție tridimensională este procesul infiltrativ celular micro-macrofocal, pe când cel celular dispers, cele abcedant-distructiv și difuze au un grad înalt de similitudine/asemănare (Figura 5.27) .

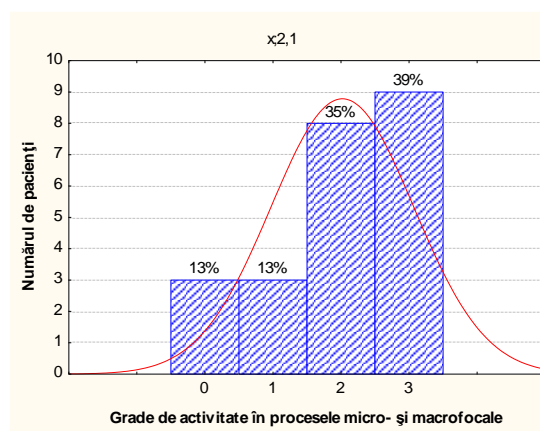
Conform datelor analizei comparative ale caracterului de realizare a proceselor inflamatorii la nivelul HBP și scanării multidimensionale a proceselor în zona de enucleare, ponderea majoră revine proceselor cu caracter micro-macrofocal, iar procesele inflamatorii predominante în zona

de enucleare sunt cele infiltrativ-celulare cu grade avansate de activitate fapt care a stat la baza analizei statistice comparative a activității procesului inflamator micro-macrofocale în zona de enucleare redată în Figura 5.27. Prin urmare, în conformitate cu analiza de distribuție a gradelor activității proceselor inflamatorii micro-macrofocale, în zona de enucleare a nodulului hiperplazic s-a constatat predominarea activității inflamatorii de gradul III și II cu o frecvență de 39% și, respectiv, 35%. (Figura 5.28)

Centrul de distribuție a valorilor a înregistrat o tendință de deplasare spre valorile mari ale activității moderate și pronunțate a procesului inflamator. De rând cu activitatea pronunțată a proceselor inflamatorii au fost relevate tulburări vascular-circulatorii, prezența unui edem de diversă intensitate



**Figura 5.27.** Scanarea multidimensională a tipului de răspândire a procesului inflamator. 1.Dispers; 2.Micro-macrofocal; 3.Difuz; 4.Abcedant-distruktiv.



**Figura 5.28.** Distribuție a activității proceselor inflamatorii micro- și macrofocale în zona de enucleare, unde: 0 – absentă; 1 – ușoară; 2 – moderată; 3 – pronunțată.

De menționat, că rezultatele explorărilor efectuate au contribuit la stabilirea componentului patologic inflamator cu divers grad de activitate și cu implicarea structurilor acinare și stromei fibromusculare. Aspectul structurat și cel de volum al nodulilor, de asemenea, rezultă din activitatea hiperplaziei, procesele lezionare inflamatorii și dereglările circulatorii atestate la limita zonei de enucleare.

Astfel, o cunoaștere mai detaliată a modificărilor patologice coexistente în hiperplazia de prostată, în special în zona de frontieră (enucleare) facilitează managementul chirurgical și terapeutic în scopul menținerii funcționalității urodinamicii, circulației sangvine și metabolismului celular.

Prin urmare, în contextul celor relatate, în rezultatul studiului dedicat morfologiei HBP, efectuat în consecutivitatea macro-microanatomică și histologică, evaluate prin prelucrarea statistică a particularităților inflamatorii, distrofice, vascular-discirculatorii, gradul de activitate al acestora au contribuit la aprecierea componentului structural patologic și a permis stabilirea

fondalului real al modificărilor structurilor nodulului hiperplazic în HBP și a glandei prostatice reziduale. Așadar, în acest context, utilizarea rezultatelor studiilor complexe morfologice uzuale, histochimice, IHC și analitice prin estimarea statistică, a permis o specificare completă a caracterului proceselor patologice coexistente în HBP, evaluate în consecutivitate cu formularea unui concept clinico-morfologic privind coexistența patogeniei HBP și prostatitelor, care în rezultatul cooperării clinico-morfopatologice s-a conturat o clasare științifico-practică a acestora în următoarele forme evolutive:

### **1. După caracterul inflamator**

1. Hiperplazia nodulară benignă cu prostatită cronică limfocitară (pseudo- sau foliculară);
2. Hiperplazia nodulară benignă cu prostatită cronică polimorfocelulară;
3. Hiperplazia nodulară benignă cu prostatită cronică granulomatoasă;
4. Hiperplazia nodulară benignă cu prostatită cronică în acutizare focală;
5. Hiperplazia nodulară benignă cu prostatită cronică în acutizare cu abces/distruktivă.

### **2. După implicarea marginii de clivaj și lojei reziduale de prostată**

- a. HBP cu prostatită marginal negativă
- b. HBP cu prostatită marginal pozitivă

Astfel, o cunoaștere a modificărilor patologice coexistente în HBP și în prostatită, caracterizată morfologic printr-un proces inflamator de divers grad și cu implicații ale zonei de enucleare permite stabilirea certă a fondalului real patologic. Facilitează determinarea pronosticului pre- și intraoperator în adenomectomie și a cavității reziduale de clivaj, contribuind la alegerea unei tactici chirurgicale și terapeutice optime.

Rezultatele obținute au contribuit la elaborarea și perfecționarea procedurii chirurgicale cu efectuarea unei hemostaze chirurgicale optime, care a facilitat funcționalitatea căilor urodinamice, de circulație sanguină și a metabolismului celular cu prevenirea unor complicații imprevizibile intraoperatorii și în perioada postoperatorie precoce și tardivă.

### **5.5. Caracteristica opțiunilor intraoperatorii, perioadei precoce și recuperare tardivă**

Studiul dat vizează rezultatele evaluării loturilor de studiu după particularitățile clinice ale intervenției și perioadei postoperatorii inclusiv la distanță. Rezultatele obținute demonstrează că metodologia propusă a permis monitorizarea proceselor de oxidare și antioxidante, evaluarea proceselor proteolitice etc., fapt ce a facilitat conduita postoperatorie și evoluția proceselor de regenerare-adaptare la nivel de lojă postoperatorie.

Evaluarea diferențelor indicatorilor calitativi a managementului medico-chirurgical (tabelul A7.1), raportate între loturi a stabilit că majoritatea valorilor comparative reprezintă indicatori valoroși în rezolvarea HBP prin adenomectomie cu aplicarea dispozitivului de drenare-irigare



transuretrală a lojei utilizată în **LS1**, comparativ cu **LS2**, fiind cu semnificație statistică ( $p < 0.001$ ), totodată, fără semnificație statistică s-a dovedit a fi doar tratamentul conservativ ( $p > 0.05$ ). În acest context raportăm un caz clinic rezolvat la un pacient din lotul **LS1**.

**Pacient P.**, vârsta 73 ani (fișa de observație 3098), a fost internat în SCM „Sf. Treime” secția urologie cu diagnosticul: Adenom voluminos de prostată. RCU. Pielonefrită cronică în remisie. Gastrită cronică în remisie. HTA esențială. Cardiopatie ischemică. Angor pectoral.

*Anamnestical evoluției clinice:* Pacientul la internare este cu cateter Foley uretral, fiind cateterizat de 7 zile. În anamneză prezintă de aproximativ 3 ani simptome urinare dizurice, nicturie, strangurie, simțul nesatisfacției de golire a vezicii urinare, periodic dureri abdominale în regiunea segmentului inferior al abdomenului. Tratament conservativ nu a urmat, la medicul specialist nu s-a adresat. *Diagnosticul în IMSP SCM „Sf. Treime”* - a inclus confruntarea statutului simptomatologiei clinice a pacientului cu parametrii funcționali: *Examen clinic:* Normostenic. Tegumentele roz-pale. Activ. Adecvat. Anamneza alergologică nu este agravată. Tuberculoza pulmonară neagă. Maladii sexual transmisibile neagă. TA 120/80mm.Hg. Pulsul 68 bătăi pe minut. Investigațiile paraclinice. Analiza generală a sângelui la internare: hemoglobina – 140 g/l, eritrocite –  $4,7 \times 10^{12}/l$ , indicele de culoare – 0,9, leucocite –  $8,4 \times 10^9/l$ . Analiza biochimică a sângelui: ureea – 7,4 mmol/l; bilirubina totală – 15 mkmol/l; ALT – 21 mmol/l; AST – 20 mmol/l. Coagulograma: protrombina – 84%; fibrinogenul – 3,5 g/l. Creatinina – 90 mkmol/l. Urocultura - *Stafilococcus Epidermidis* 3000 b/ml.

*Tușeul rectal* - regiunea perianală aspect normal, sfincterul normoton, ampula rectală liberă. Prostata cu volum mărit, consistența dur moderat elastică, margini bine delimitate, șanțul median șters. *Examen radio-imagistic* (Figura A7.1): Radiografia toracelui (SHIMADZU FLEXA VISION). Desenul pulmonar accenuat și deformat bilateral din contul componentei bronho-vasculare. Sinusurile costo-diafragmale -libere bilateral. Cord - aspect normal. USG abdominală - prostata de dimensiuni crescute, de 6,7x5,1mm, Vol – 86, cu lob median ce protuzionează în lumenul vezicii urinare. *Diagnosticul preoperator:* Hiperplazie Benignă a Prostatei (HPB) cu megaurocist moderat. Retenție cronică de urină. *Terapia preoperatorie* (conform protocolului național). Antibiotici conform sensibilității. Anestezia – peridurală.

*Abordul Chirurgical și derularea intraoperatorie.* Operația a decurs cu enucleerea și înlăturarea nodului de HBP compusă din conglomerat din 3 noduli de diverse dimensiuni cu efectuarea reviziei manuale a zonei de clivaj. Rezultatul operației s-a terminat prin adenomectomie transvezicală cu aplicarea procedurii de drenare concomitentă a vezicii urinare cateter Foley cu 3 canale Ch 20 și tub din silicon în loja prostatei cu fixarea firelor de reper la piele, suprapubian. Balonetul c.Foley injectat cu ser fiziologic 30 ml. Suturarea lojei și urocistului ermetic. Suturarea

plăgii pe straturi. Pansament aseptice. Tracția balonului c. Foley cu fixare de pielea femurului. Pansament aseptice. Hemoragia intraoperatorie aproximativ 100 -150 ml. Timpul general al intervenției 90 minute. Piesa anatomo-chirurgicală obținută în cadrul enucleării și 2 biotparate de control s-a expedit la examenul histologic (Figura A 7.2). *Evoluția perioadei postoperatorii precoce și tardive* (Figura 5.29): Irigarea urocistului prin c.Foley cu ser fiziologic, NaCl 0,9%.

Tratament antidolor și spazmolitic, perfuzii intravenoase până la 2000 ml, antibiotice, dezagregante în caz de necesitate hemostatici. Monitorizarea eliminărilor sangvinolente prin tubul din loja adenomului cu trimiterea în laborator primele 2 ore după operație. Scoaterea tractiei, extragerea serului fiziologic din bolnet a c. Foley.

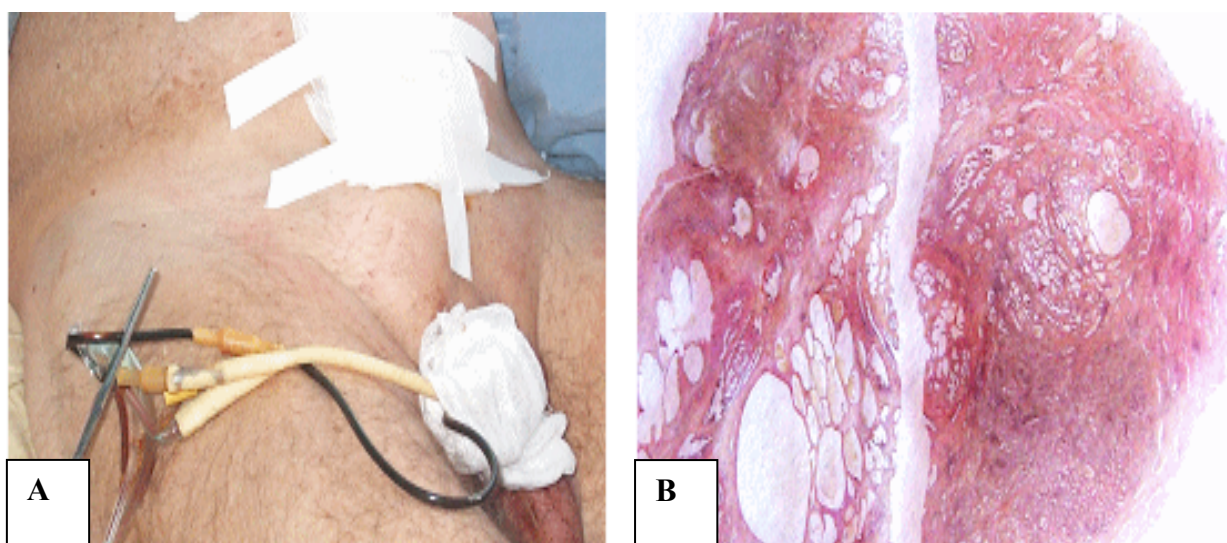


Figura 5.29. Raportare de caz clinic. Aspecte a managementului postoperator A) Aspect a funcționării drenului din loja prostatei la 24 ore. B) Aspect histologic a procesului nodular hiperplazic asociat cu prostatită cronică în acutizare marginal pozitivă

*Diagnosticul morfologic concluziv:* Hiperplazie nodulară benignă de prostată cu activitate hiperplazică-proliferativă lobulară - stadiul III-IV asociată cu prostatită cronică focală, activă, lobulară-nodulară și marginal pozitivă. În a 7 zi după intervenție simultan s-au scos c. Foley și tubul din loja. Mictii libere, desinestatoare. În a 8 zi după operație în stare satisfăcătoare s-a externat la domiciliu cu continuarea tratamentului conservativ.

Evaluarea caracteristicii perioadei precoce și perioadei de recuperare postoperatorii în loturile **Ls1** și **Ls2** este reflectat în Tabelul 5.5 – 5.6.

De asemenea, evaluarea statistică a indicatorilor statutului morbid la externare a demonstrat că, între loturile de studiu **Ls1** și **Ls2** au predominat indicatorii calitativi ca însănătoșirea completă, aceasta constituind  $85.7 \pm 5.00$  în **Ls1** ( $p < 0.001$ ) și statutul satisfăcător cu predilecție în **Ls2** ( $p < 0.01$ ) comparativ cu statutul nesatisfăcător, dar evaluarea statistică comparativă relevă valori

crescute în **LS2** –  $10.2 \pm 4.32$  comparativ cu **LS1** –  $2.0 \pm 2.00$  fără diferențe statistice ( $p > 0.05$ ) (Tabelul 5.6).

**Tabelul 5.5. Repartiția comparativă între loturi a statutului pacientului la externare**

| Indicatorii                          | LS1 (n <sub>1</sub> =49)        | LS2 (n <sub>2</sub> =49)        | t       | p      |
|--------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------|--------|
|                                      | M <sub>1</sub> ±ES <sub>1</sub> | M <sub>0</sub> ±ES <sub>0</sub> |         |        |
| Vârsta                               | 68,6±1,05                       | 68,9±0.80                       | 0.2273  | >0.05  |
| Durata spitalizării (zile)           | 14,0±0,46                       | 38,5±2,49                       | 9.6756  | <0.001 |
| Timpul operației                     | 66,5±2,57                       | 92,5±0,88                       | 9.5712  | <0.001 |
| Pierderea de sânge i/operator        | 126,0±5,99                      | 246,0±4,13                      | 16.4931 | <0.001 |
| Evaluarea febrei                     | 32.7±6.70                       | 93.9±3.42                       | 8.1346  | <0.001 |
| Hemoragia p/o și transfuzie sanguină | -                               | 8.2±3.92                        | 2.0921  | <0.05  |
| Fistulă supra pubiană                | -                               | 53.1±7.13                       | 7.4483  | <0.001 |
| Cicatrizarea plăgii                  | 100.0±0.00                      | 65.3±6.80                       | 5.1028  | <0.001 |
| Înlăturarea sondelor, zi p/o         | 7,5±0,22                        | 11,1±0,56                       | 5.9834  | <0.001 |
| Restabilirea micțiunii, zi p/o       | 7,6±0,24                        | 17,2±2,14                       | 4.4580  | <0.001 |
| Zile pat p. operator                 | 9,3±0,26                        | 25,3±2,11                       | 7.5260  | <0.001 |

**Tabelul 5.6. Repartiția indicilor calității managementului chirurgical la externare**

| Caracteristica la externare | LS1 (n <sub>1</sub> =49)        | LS2 (n <sub>2</sub> =49)        | t      | p      |
|-----------------------------|---------------------------------|---------------------------------|--------|--------|
|                             | M <sub>1</sub> ±ES <sub>1</sub> | M <sub>2</sub> ±ES <sub>0</sub> |        |        |
| Însănătoșire completă       | 85.7±5.00                       | 51.0±7.14                       | 3.9801 | <0.001 |
| Statut satisfăcător         | 12.2±4.68                       | 38.8±6.96                       | 3.1720 | <0.01  |
| Statut nesatisfăcător       | 2.0±2.00                        | 10.2±4.32                       | 1.7213 | >0.05  |

Prin urmare, conform rezultatelor expuse în Tabelele 5.5-5.6, metodologia medico-chirurgicală aplicată în rezolvarea HBP voluminoasă **LS1** de studiu, a determinat eficiența tratamentului, a contribuit la restabilirea micției de sinestătătoare la  $7,5 \pm 0,22$  zile, reducerea zilei-pat postoperator la  $7,6 \pm 0,24$  zile, externarea cu statut funcțional urologic însănătoșit cu o medie de  $85.7 \pm 5.00$  % pacienți comparativ cu **LS2**. De menționat că din **LS1** de studiu în 40,8% (20) din cazuri, pacienții au binevoit să fie monitorizați pe parcursul a 3-6-12 luni după externare din IMSP SCM "Sf.Treime" Indicii de evaluare fiind **IPSS**, **QoL**, **Vcm<sup>3</sup>**-de urină în urocist și **Vcm<sup>3</sup>** urinei reziduale în urocist după micție, evaluați în dinamică.

Vârsta pacienților incluși în evaluare a constituit în medie  $66,95 \pm 1,7$  ani, media zile-pat de spitalizare după adenomectomie a fost de  $8,9 \pm 1,7$  zile de spitalizare.

Comparativ cu perioada preoperatorie, unde indicii IPSS au înregistrat o medie de  $27,5 \pm 0,31$  și QoL de  $5,3 \pm 0,11$ , la 3 luni după externare semnificativ s-a îmbunătățit fiind în medie de  $6,65 \pm 0,80$  la 12 luni înregistrând o medie de  $4,70 \pm 0,81$ , iar indicile QoL la 3 luni a înregistrat o medie de  $6,65 \pm 0,22$  și, respectiv, la 12 luni a constituit  $1,30 \pm 0,21$ . Este de menționat că volumul

de urină în mediu la 3 luni a înregistrat o medie de  $156 \pm 27,35$ , iar volumul urinei reziduale de  $12,25 \pm 2,25$  cu discreștere în dinamică la  $3,00 \pm 1,22$  la 6 luni și înregistrând o medie de  $1,35 \pm 0,71$  la perioada de 12 luni de la externare.

Așadar, tacticile medico-chirurgicale prioritare în HBP voluminoasă au ca obiectiv nu numai înlăturarea HBP, dar și aplicarea strategiilor terapeutice oportune de corecție a modificărilor umorale și reducerii la minimum a proceselor inflamatorii preexistente, reziduale la nivelul suprafeței restante de enucleere ale parenchimului prostatic, care vor optimiza esențial perioada postoperatorie. Utilizarea tacticii chirurgicale transvezicale în HBP voluminoasă elaborată prin modificarea drenării transuretrale concomitente a urocistului și lojei prostatice după adenomectomiile transvezicale în HBP voluminos, este eficientă și asigură posibilitatea drenării, irigării lojei reziduale după adenomectomie, posibilitatea monitorizării și administrării unei terapii eficiente postoperatorii.

Utilizarea nemijlocită în loja reziduală chirurgicală la nivel de prostată a remediilor medicamentoase la necesitate, în caz de hemoragii severe, accesibile ca novocaina, trombina, acid aminocapronic, antibiotice permite restabilirea hemostazei și o vindecare mai rapidă a pacienților după operație. Drenarea transuretrală a lojei după adenomectomie transvezicală veridic scade ziua-pat postoperator și contribuie la restabilirea micției desinestătătoare, ceea ce are efect substanțial atât în profilaxia complicațiilor precoce cât și efect economic, ce permite utilizarea pe larg a metodologiei propuse.

Astfel, intervenția chirurgicală transvezicală în modificăția elaborată în studiu și utilizată în tratament direcționată pentru optimizarea tacticii medico-chirurgicale, în deosebi a perioadei postoperatorii în caz de adenomectomie la pacienții cu HBP voluminos, este o metodă oportună și facilitează posibilitatea de a drena/iriga loja adenomului, administrării unei terapii eficiente și a conduitei postoperatorii.

## **5.6. Concluzii la capitolul 5**

Rezultatele explorărilor morfopatologice au permis stabilirea diagnosticului HBP și prezenței imuplelelor modificări grave statice și dinamice (distrofice, vascular circulatorii) cu predominarea celor inflamator celulare și proliferativ-fibroplastice și implicați considerabile ale componentelor structural-arhitectonice ale hiperplaziei nodulare benigne de prostată, inclusiv a structurilor nervoase ce denotă cu certitudine coexistența inflamației/prostatitei cronice active.

Rezultatele studiului histologic au confirmat prezența corelațiilor ale prostatitei cronice în hiperplazia nodulară benignă de prostată, inclusiv în zona marginală de clivaj și prezenței fondalului real inflamator preexistent la nivelul lojei chirurgicale restante de prostată după adenomectomie care ne permite de a introduce noțiunea de - *Prostatită marginal pozitivă cronică*

în *acutizare sau remisie*, și care are impact negativ atât intraoperator precum și după adenomectomie. Prin explorările efectuate s-a stabilit că prostatita marginal pozitivă are un impact semnificativ în hemostaza locală și a perioadei intra- și postoperatorii, fiind un factor predictiv și face necesară monitorizarea lojei după adenomectomie în HBP și în utilizarea unui tratament complementar adecvat.

Profilul predominant a limfocitelor-T și B în procesul inflamator prezent în HBP, cât și în capsula chirurgicală la nivelul prostatei reziduale relevă cu certitudine prezența prostatitei cronice și poate servi drept marker al declanșării unui proces determinant în evoluția atipică a hemostazei la nivel de lojă cu apariția complicațiilor intra- și postoperatorii precum și în evoluția recidivelor adenomului de prostată. De asemenea, a crescut numărul limfocitelor -T în HBP ceea ce constituie unul din factorii predictivi în patogenia HBP și poate rezulta cu declanșarea unui răspuns imunologic soldat cu eliberarea de auto-antigene prostatice cu sensibilizarea sistemului imunitar având un anumit rol în evoluția răspunsurilor autoimune în HBP.

Rezultatele studiilor complexe de cercetare și analitice prin estimarea statistică, au permis o specificare completă a caracterului proceselor patologice coexistente în HBP, care drept rezultat al coperării clinico-morfopatologice a permis formularea un concept clinico-morfologic de diagnostic cu conturarea unei clasificări aplicative bazată pe caracterul activității procesului inflamator în 5 forme evolutive, completată cu implicațiile marginei de clivaj și lojei reziduale în 2 tipuri topografice.

Metodologia propusă de restabilire a hemostazei prin aplicarea sistemului de drenare-irigare transuretrală suplimentează metodologia clasică a chirurgiei urologice, contribuie la restabilirea micției desinestătătoare, reducerea zilei-pat postoperatorii, facilitează externarea cu statut funcțional urologic vindecat prin rezolvarea programului de tratament a HBP voluminoase și reducerea complicațiilor postoperatorii cu obținerea unui efect economic substanțial.

## SINTEZA REZULTATELOR OBTINUTE

Având în vedere rezultatele obținute, putem afirma că hiperplazia benignă de prostată (HBP) este un obiect de studiu pînă în prezent actual. Au fost determinați următorii factori de risc de instalare a HBP: vârsta medie a pacienților 69 de ani, cu limita minimă de 45 și maximă de 74 ani; prezența în anamneză a prostatitelor acute și cronice (în 5,1%), deși majoritatea au negat suportarea prostatitei pe parcursul vieții. La internare în 85% din totalul cazurilor incluse în ambele loturi, pacienții au prezentat acuze de retenție acută de urină - RAU, aceasta constituind o frecvență de 57% în ambele loturi. În 27,5% cazuri a fost înregistrată retenția cronică de urină (RCU) cu ponderea majoră în **Ls2** - 39% comparativ cu 16% în lotul **Ls1** ( $p < 0.05$ ). Conform particularităților simptomatologice de prezentare clinică în coraport cu indicele simptomatologiei tractului urinar inferior (LUTS) cuantificat în stadii, în ambele loturi s-a înregistrat stadiul II la 38 pacienți și stadiul III la 34 pacienți, iar, stadiul II-III la 26 pacienți fără semnificație statistică între loturi.

Examenul imagistic a confirmat prezența prostatitei voluminoase la 52 din pacienți (53%), iar volumul prostatic a variat între 71 și 100 cm<sup>3</sup> fără semnificație statistică între loturi ( $p > 0,05$ ). La 30% din pacienți s-a constatat un volum prostatic de peste 101 cm<sup>3</sup>, de asemenea fără semnificație statistică între loturi.

Tactica medico-chirurgicală în adenomectomia HBP voluminoase a inclus următoarele manevre medico-chirurgicale: tratamentul conservativ, tratamentul intervențional paliativ, anestezia, tehnici chirurgicale radicale - adenomectomia și de supraveghere precoce și tardivă postoperatorie. Tratamentul conservativ medicamentos s-a efectuat în 65% (32) cazuri în **Ls1** și în 80% (39) cazuri la pacienții din **Ls2**, aplicat în conformitate cu ghidurile naționale. Tratamentul intervențional paliativ a inclus aplicarea epicistostomei în 31,0% cazuri la pacienții în **Ls1** și în 20% cazuri la pacienții incluși în **Ls2**. Cateterizarea urocistului s-a efectuat la 29 (60%) de pacienți în **Ls1** și la 31 (63 %) de pacienți din **Ls2**. Tratamentul chirurgical radical - adenomectomia s-a efectuat prin pregătirea anestetică a bolnavilor utilizând anestezia regională cu efectuarea intervenției chirurgicale prin abordul transvezical deschis după *Федоров-Фрейри*, aplicat în ambele loturi de pacienți.

Examinarea intensității proceselor proteolitice – efectuată pe un eșantion de 79 bărbați (cu vârsta medie de 69 ani) cu HBP, divizați în lotul principal **Ls1** (n=49 pacienți) și lotul de control - **LC-1** (n=30 pacienți) relevă particularitățile proceselor proteolitice care au fost evaluate în baza următorilor indici: substanțele necrotice (SN), substanțele cu masa moleculară medie (SMMM), enzimele proteolitice (EP) - proteazele acide, neutre și alcaline, proteina totală (PT). Conform rezultatelor studiului efectuat la pacienții cu HBP din lotul principal - **Ls1** s-a înregistrat creșterea statistic concludentă a valorilor celui mai important indicator al intoxicației endogene -

substanțelor necrotice - SN (de 2,6 – 3,6 ori) și a nivelului substanțelor cu masa moleculară medie - SMMM (de 2,1-2,4 ori), la etapa pre-și post-operatorie precoce și în eliminările din loja postoperatorie comparativ cu lotul de control - **LC-1**. Creșterea SN și a SMMM sanguine este o consecință a prezenței și persistării sindromului de intoxicație în evoluția HBP. Totodată, acești indici pot servi drept markeri predictivi a intensității procesului de intoxicare endogenă și reflectă amploarea reacțiilor catabolice în organism atât în perioada preoperatorie cât și postoperatorie precoce.

Rezultatele cercetărilor efectuate au demonstrat, că la pacienții din **Ls1** cu HBP, preoperatoriu activitatea proteazelor acide, neutre și alcaline în serul sanguin a crescut aproape dublu în comparație cu **LC-1**, iar după tratamentul chirurgical nivelul proteazelor acide și alcaline s-a majorat cu 14% și, respectiv, 73% față de etapa precedentă, preoperatorie. Nivelul proteazelor în eliminările din lojă se menținea la valori crescute similare celor înregistrate la etapa preoperatorie și postoperatorie de cercetare. Excepție constituie proteazele neutre valorile cărora s-au dublat practic în raport cu indicii semnalati până și după intervenția chirurgicală.

Studiul asupra sistemului proteolitic denotă intensificarea proceselor de catabolizare a proteinelor manifestate prin creștere mai pronunțată a activității proteazelor acide și alcaline urmate de majorarea autentică a indicilor intoxicației endogene la pacienții cu HBP. De menționat, că după tratamentul chirurgical s-a înregistrat o tendință mai lentă de restabilire a acestor indici până la valori normale, sau au rămas la valori ridicate dar cu deosebiri mici față de cei înregistrați la etapa inițială de cercetare.

Rezultatul studiului realizat prin utilizarea drenului endouretral pentru drenarea-irigare a lojei după adenomectomia prostatei a scos în evidență situația reală a homeostazei în HBP asociată cu inflamație/prostatită cronică și, în special, a unor enzime plasmatică și proteolitice care servesc ca markeri predictivi în monitorizarea procesului toxic preexistent în perioadele preoperatorie și postoperatorie a pacientului, pentru prevenirea complicațiilor precoce și tardive.

Astfel, s-a stabilit că SN și SMMM în serul sanguin și din lojă, pot servi drept markeri ai prezenței intoxicației endogene și toxicității din serul sanguin ca consecință a proceselor proteolitice derulate în evoluția HBP și perioadei postoperatorii. Este relevantă importanța sensibilității diferite a proteazelor acide în HBP, fapt ce deschide noi posibilități privind elaborarea unor tactici chirurgicale și terapeutice alternative în optimizarea terapiei adecvate și restabilirea hemostazei locale, la nivel lojei chirurgicale.

S-a stabilit că HBP stimulează semnificativ (de 2-6 ori și mai mult) funcționalitatea tuturor enzimelor lizozomale, manifestate prin predominarea valorilor impresionante ale N-acetil-  $\beta$ ,D-glucozaminidazei (NAG),  $\beta$ -galactozidazei ( $\beta$ -gal),  $\beta$ -glucozidazei ( $\beta$ -glu) și ale catepsinei G

(CatG) și catepsinei D (CatD) ca factori predictivi, fiind determinați de procesul inflamator coexistent și de destabilizarea membranelor biologice celulare.

Intervenția chirurgicală influențează în mod diferit procesul de exocitoză a enzimelor lizozomale, în perioada postoperatorie provocând activizarea fosfatazei acide (FAc), menținerea la valori sporite similare celor înregistrate preoperatoriu a funcționalității  $\beta$ -gal,  $\beta$ -glu, cat G, cu valori în creștere ale NAG ( depășire de 3,7 ori în serul sangvin și de 7,4 ori în lojă), comparativ cu lotul de control, reducerea funcționalității cat D,  $\beta$ -glu și arilsulfatazelor A și B. S-a constatat prezența unor interdependențe directe între activitatea enzimelor lizozomale în serul sangvin și nivelul acestora din eliminările din loja postoperatorie, ceea ce poate servi drept biomarker fidel al evoluției perioadei postoperatorii, cu rol predictiv în aprecierea eficacității tacticii de tratament medico-chirurgical general și local și de optimizare a reabilitării pacienților.

Metodologia cercetării axată pe un complex de metode contemporane ne-a permis elucidarea rolului patogen al markerilor stresului oxidativ (SO) în HBP, care se manifestă prin dezechilibrări marcate care au loc între generarea de specii reactive ale oxigenului (SRO) și nivelul sistemelor de protecție antioxidante protectoare, pe de altă parte. În HBP, intensificarea proceselor de oxidare cu SRO s-a manifestat prin amplificarea produselor nepolare și polare ale hidroperoxidilor lipidici (HPL), conjugatelor cetodienice (CD), compușilor carbonilici (CC), precum și a valorilor dialdehidei malonice (DAM) în sânge pre- și post-operator și în eliminările din lojă la 24 ore după operație, creșterea medie a acestora fiind dublată și chiar triplată față de indicii lotului **LC-2**. Aceste produse sunt capabile de a modifica structura moleculelor de ADN și proteinelor în epiteliul glandular al HBP, conferindu-le proprietăți proliferative, mutagene, genotoxice și citotoxice nu numai în patologia dată, dar și în cancerul de prostată, iar pe de altă parte, pot declanșa procesele de biosinteză a eiconozaizilor – molecule de semnalizare celulară implicate în răspunsul imun (cu rol de aplanare a inflamației, alergiei, febrei, etc).

La pacienții cu HBP s-a constatat un deficit de antioxidanți, fapt demonstrat de reducerea semnificativă a activității antioxidante totale prin testul DPPH (AAT-DPPH) în ambele faze - hidrofobe, nepolare și hidrofily, polare, și scăderea cu 33-45% a activității principalelor enzime antioxidante (SOD, CAT și GPx) în serul sanguin pre- și post-operator și în eliminările din lojă la 24 ore după operație la pacienții cu HBP. SO este un marker patogen important în automenținerea și exacerbarea răspunsului inflamator care influențează evoluția HBP, un element important în dezvoltarea strategiilor de tratament conservator cu antioxidanți pentru a limita efectele nocive ale SRO și fără a permite extinderea lor prin menținerea echilibrului oxidant-antioxidant.

Rezultatele studiului efectuat în cadrul examinărilor histologice demonstrează că la pacienții cu vârsta cuprinsă între 45-68 de ani în HBP, concomitent cu hiperplazia nodulară



predomină procese de origine inflamatorie cronică cu divers grad de activitate, atât în structurile nodulare cât și la nivelul lojei adenomului. Studiul morfopatologic a nodulilor hiperplazici în HBP și a lojei reziduale prostatice au permis depistarea modificărilor severe de origine inflamatorie cu implicații pronunțate ale componentelor structural-arhitectonice ce determină coexistența concomitentă a prostatitei cronice, fapt ce a făcut posibilă formularea unui concept clinico-morfologic de cuantificare a asocierilor patogenetice ale adenomului și prostatitelor cu structurizarea lor în 5 forme evolutive după caracterul inflamator și 2 forme după implicarea marginii nodulului și a lojei reziduale.

Explorările efectuate în consecutivitatea macro- microanatomică, histologică, în paralel cu prelucrarea statistică a particularităților identificate, au contribuit la determinarea componentului structural patologic, a caracterului lezional, a gradului de activitate a frontierei de enucleare, ceea ce relevă fonul real patologic și determină pronosticul pre- și intraoperator în adenomectomie, precum și a cavității reziduale de clivaj la nivel de prostată, facilitând astfel alegerea unei tactici medico-chirurgicale optimale. Prin analiza histogramelor de distribuție a activității proceselor patologice în zona de enucleere s-a stabilit că incidența maximă le revine proceselor inflamatorii de activitate moderată și pronunțată (gradul II și III), fiind de 77% și urmate de dereglările circulatorii, vasculare și nervoase, unde gradele II și III de activitate au constituit 76% din cazuri. Conform cercetărilor proprii am stabilit că la 80% de pacienți volumul adenomului, datorită intensificării proceselor proliferative stromale, a atins valori între 82 și 285cm<sup>3</sup>, fapt ce influențează asupra strategiilor aplicate de tratament conservator și chirurgical și măsurilor de reducere a eventualelor complicații.

Atestarea prezenței inflamației cronice active cu frecvență majoră a T-limfocitelor în HBP are un rol determinant asupra răspunsului imunologic la diverse leziuni constituind, totodată, un marker sugestiv a rolului proceselor autoimune în evoluția maladiei. În studiul nostru în 84% din cazuri histologic s-a depistat prezența procesului inflamator cronic provocat de componenta limfocitară, macrofagală și, în diferită măsură, polimorfocelulară cu prezența granulocitelor. În 57% s-a înregistrat o activitate de intensitate medie și în 27% - o activitate pronunțată a procesului inflamator cronic. Componenta limfocitară a fost frecventă la nivelul stromei și structurilor glandulare. Imunohistochimic s-a stabilit o frecvență de 75-86% a T-limfocitelor la nivel interstițial și glandular, în 55-60% fiind asociate B-limfocite organizate cu predilecție pseudo-nodular și în 15-25% cazuri prezența limfocitelor CD8+ cu caracter dispersat, inclusiv la nivelul epiteliului glandular.

Inflamația poate fi considerată o componentă cardinală a patogenezei HBP. Celulele stromale prostatice exercită un rol critic în inducerea răspunsurilor inflamatorii prin activarea

limfocitelor CD4+. Astfel, HBP poate fi considerată ca o formă de prostatită inflamatorie asimptomatică, care poate fi declanșată de o multitudine de factori și căi metabolice, printre care un rol important i se atribuie citokinelor proinflamatorii și chemokinelor produse de micromediul prostatic, responsabile de legătura cheie între inflamația cronică și proliferarea celulelor stromale. În special, efectul acestor căi poate constitui o trăsătură comună pentru toate cele 3 componente ale HBP: static, dinamic și inflamator.

Tactica medico-chirurgicală de adenomectomie transvezicală elaborată, cu utilizarea sistemului transuretral facilitează drenarea-irigarea concomitentă a urocistului, lojei și uretrei, este eficientă și asigură posibilitatea de a monitoriza hemostaza lojei, a reduce obturările celulelor uroteliale și glandelor uretrei și de a administra o terapie postoperatorie timpurie. Utilizarea sistemului transuretral permite monitorizarea evoluției proceselor regenerative, estimarea celor de prooxidare/antioxidare, procesele proteolitice, patomorfologice, etc, nemijlocit în lojă, precum și utilizarea locală a terapiei conservative, orientate spre restabilirea hemostazei și a vindecării, cu restabilirea micțiunii de sine stătătoare.

Metoda propusă în studiu a restabilit micțiunea spontană la  $7,6 \pm 0,24$  zi/postoperator la pacienții din lotul **LS1**, față de  $17,2 \pm 2,14$  zile postoperator la pacienții din lotul **LS2**, a redus zilele-pat postoperatorii până la  $9,3 \pm 0,26$  zile/pat față de  $25,3 \pm 2,11$  zile/pat în lotul **LS2**, externarea cu statutul morbid însănătoșit în medie a  $86,0 \pm 5,0\%$  din pacienți, având o eficiență substanțială atât în profilaxia complicațiilor timpurii, cât și un impact economic considerabil.

Problema științifică importantă soluționată în teză constă în identificarea verigilor patogenice ale HBP exprimate prin modificările patomorfologice și intensificarea răspunsului inflamator și stresului oxidativ local, justificarea rolului mediatorilor inflamației în declanșarea dereglărilor structurale ale prostatei, cât și a posibilelor complicații, fapt ce a condus la evidențierea metodelor eficiente de monitorizare a procesului patologic și obținerea unor noi strategii privind rolul markerilor biochimici de semnalizare celulară, care în colaborare cu manifestările clinice, imagistice, anatomo-histologice au permis trasarea unor abordări optime de diagnostic, diagnostic diferențial, elaborarea măsurilor de prevenție a bolii, unor măsuri de corecție medico-chirurgicală personalizată, cât și la reducerea complicațiilor, recidivelor, restabilirea maximală a anatomiei și funcției urologice la marea majoritate a pacienților incluși în studiu.

## CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANĂRI

### Conclizii:

1. Au fost identificați următorii factori a HBP, care necesită corecție prin operație deschisă: vârsta medie a pacienților  $69\pm 3,25$  ani, retenție acută de urină (57% cazuri), retenție cronică de urină (28% cazuri), volumul mediu al prostatei operate fiind apreciat ca  $86\pm 5,27$  cm<sup>3</sup>. La 72,5% din pacienți a fost anterior administrat tratament conservator, la 25,5% a fost efectuată epicistostomie, iar 61,5% din bolnavi au fost supuși cateterismului vezicii urinare.

2. La pacienții cu HBP voluminoasă asociată cu prostatită cronică s-a înregistrat în ser și local în loja adenomului operat o majorare semnificativă a indicatorilor endotoxicozei (SN de  $3,1\pm 0,2$  ori; SMMM de  $2,25\pm 0,04$  ori), precum și prezența dublă a proteazelor acide și alcaline înainte de operație, cu o majorare consecutivă de 14% și 73%, corespunzător, în perioada postoperatorie, ca reflectare a inflamației.

3. Pentru pacienții cu HBP examinați s-a constatat o creștere semnificativă (de 2-6 ori) a enzimelor lizozomale (NAG,  $\beta$ -gal,  $\beta$ -glu, CatG, CatD), ceea ce confirmă prezența unui proces local cronic inflamator în cadrul HBP chiar înainte de intervenție chirurgicală. Postoperatori s-a înregistrat creșterea activității FAc și NAG, menținerea unei valori sporite a  $\beta$ -gal,  $\beta$ -glu, cat G, cu o reducere simultană a activității Cat D,  $\beta$ -glu și arilsulfatazelor A și B. Aceste modificări sunt concomitent înregistrate și în serul sangvin și local.

4. Evaluarea parametrilor stresului oxidativ și statutului sistemului antioxidant la pacienții cu HBP voluminoasă, asociată cu prostatită cronică, în serul sangvin (pre- și postoperator), la nivelul țesutului adenomatos și în loja adenomului operat a confirmat agravarea stresului oxidativ de 2-3 ori (SRO, HPL, CD, CC, DAM) pe fondal de reducere a activității componentelor sistemului antioxidant cu 33-45% (AAT-DPPH, SOD, CAT și GPx).

5. Examenul histologic în HBP voluminoasă a demonstrat prezența procesului inflamator cronic de intensitate cu caracter diferit, cu activitate moderată și pronunțată atât în structurile nodulare enucleate, cât și la nivelul lojei reziduale, ceea ce a oferit posibilitatea de evidențiere a 5 forme evolutive de HBP cu prostatită și 2 forme cu sau fără prostatită marginală la nivelul lojei reziduale, fapt ce confirmă importanța procesului inflamator în progresia HBP voluminoase și a riscului complicațiilor postoperatorii.

6. Cercetările histologice prin metode convenționale și histochimice au constatat prezența restructurării componentului stromo-glandular prin formare *de novo* a unor complexe pseudonodulare proliferativ-hiperplazice, acinar-glandulare, secundat de proces inflamator

infiltrativ-celular, ceea ce relevă persistarea particularităților primordiale ale morfogenezei în HBP și atestă importanța procesului inflamator asociat în progresia hiperplaziei nodulare benigne.

7. Intervenția chirurgicală deschisă optimizată prin procedeul de drenare -irigare transuretrală a contribuit la minimizarea influenței componentului inflamator asupra evoluției perioadei postoperatorii imediate și tardive după adenomectomie. Ca rezultat, s-a obținut însănătoșirea postoperatorie completă la 85% din pacienți prin restabilirea precoce a micției, diminuarea duratei de spitalizare, precum și micșorarea semnificativă a ratei de dezvoltare a complicațiilor postoperatorii în timp scurt și pe durată lungă.

### **Recomandări practice:**

1. Optimizarea managementul pacienților cu HBP presupune analiza factorilor potențiali de risc (dimensiunile mari ai adenomului  $\geq 80 \text{ cm}^3$ ), retenție acută de urină, retenție cronică de urină corectată prin epicistostomă, asocierea prostatitei, vârsta înaintată ( $\geq 70$  de ani), care ar putea orienta conduita pacientului către operație deschisă;
2. Evaluarea dinamică pre- și postoperatorie în serul sangvin, țesutul prostatei și loja adenomului operat a SN, SMMM, enzimelor proteolitice acide și alcaline, enzimelor lizozomale (NAG,  $\beta$ -gal,  $\beta$ -glu, CatG, CatD), indicilor stresului oxidativ (HPL, DAM) și a activității sistemului antioxidant (AAT-DPPH, SOD, CAT și GPx) poate fi recomandată pentru o monitorizare eficientă a evoluției postoperatorii la pacienții supuși corecției deschise a HBP voluminoase;
3. Examenul histologic este important pentru aprecierea proceselor de hiperplazie glandulară micro-macroadenomatoasă, ce determină pronosticul pre- și intraoperator în adenomectomie, precum și a cavității reziduale de clivaj, facilitând astfel adaptarea unei tactici medico-chirurgicale optimale;
4. Este recomandată completarea adenomectomiei transvezicale (deschise) cu manipulații chirurgicale orientate spre minimizarea inflamației locale, inclusiv a irigării-drenării, care asigură o monitorizare mai eficientă a hemostazei postoperatorii și inflamației în regiunea lojei adenomului operat, cu reducere consecutivă a ratei complicațiilor postoperatorii de scurtă și lungă durată.

## BIBLIOGRAFIE

1. TĂNASE, A., CEBAN, E., BANOV, P., OPREA A., et.al. Rezultatele studiului multicentric al patologiei prostatei în unele localități ale Republicii Moldova [The results of multicentric study of prostate pathology in some localities of Republic of Moldova]. *Arta Medica*. 2019, (1/70), pp. 52-56.
2. GLOBAL TATIANA. Profilul molecular al stromei în proliferările benigne și maligne ale prostatei [Molecular profile of the stroma in benign and malignant proliferations of the prostate] [summary of the dissertation]. Chisinau: Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy; 2022. 32 p.
3. GBD 2019 Benign Prostatic Hyperplasia Collaborators. The global, regional, and national burden of benign prostatic hyperplasia in 204 countries and territories from 2000 to 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Healthy Longev*. 2022 Nov;3(11):e754-e776. doi: 10.1016/S2666-7568(22)00213-6. Epub 2022 Oct 20. PMID: 36273485; PMCID: PMC9640930.
4. UNNIKRISHNAN RAMAN , ALMASSI NIMA , FAREED KHALED. Benign prostatic hyperplasia: Evaluation and medical management in primary care. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* January. 2017; 84, pp. 53-64; DOI: <https://doi.org/10.3949/ccjm.84a.16008>.
5. KUMAR, V., ABUL, C., JON, C., ASTER. / CUCULICI GH.(ed), GHEORGHIU ANCA (ed). Hiperplazie benignă de prostată. În: *Robbins Patologie: bazele morfologice și fiziopatologice* Ediția București: Editura Medicală Callisto, 2015, pp. 663-668. ISBN 978-606-8043-16-6.
6. КУДРЯВЦЕВ, Ю.В., СИВКОВ, А.В. Морфологические изменения в ткани предстательной железы при доброкачественной гиперплазии. *Экспериментальная и клиническая урология*. Номер №1, 2023. pp 1-12. DOI: 10.29188/2222-8543;
7. ULCHAKER, JC., MARTINSON, MS. Cost-effectiveness analysis of six therapies for the treatment of lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. *Analiza cost-eficacitate a șase terapii pentru tratamentul simptomelor tractului urinar inferior datorate hiperplaziei benigne de prostată*. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2018;10:29-43 <https://doi.org/10.2147/CEOR.S148195>.
8. Urologic Diseases in America ANNUAL DATA REPORT Chapter 2: Benign Prostatic Hyperplasia and Associated Lower Urinary Tract Symptoms in Men June 21, 2023, pp.12. <https://www.niddk.nih.gov/urologic>
9. TORREALBA, N., RODRÍGUEZ-BERRIGUETE, G., VERA, R., et al. Homeostasis: apoptosis and cell cycle in normal and pathological prostate. *Homeostazia: apoptoza și ciclul celular în prostata normală și patologică*. *Aging Male*. 2020; 23(5), pp.335-345. doi: 10.1080/13685538.2018.1470233. Epub 2018 May 6. PMID: 29730957.
10. MADERSBACHER, S., SAMPSON, N., CULIG, Z. Pathophysiology of Benign Prostatic Hyperplasia and Benign Prostatic Enlargement: A Mini-Review. *Gerontology*. 2019; 65, pp. 458-464. DOI: 10.1159/000496289
11. UNTERGASSER, G., MADERSBACHER, S., BERGER, P. Benign prostatic hyperplasia: age-related tissue-remodeling. *Exp Gerontol*. 2005; 40(3):121-8. doi: 10.1016/j.exger. 2004.12.008.
12. BREYER, B.N., HUANG, W-YI., RABKIN, C. S., ALDERETE J.F., PAKPAHAN R., et.al. Sexually transmitted infections, benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract

- symptom-related outcomes: results from the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial. *BJU Int.*, 2015; 117, pp.145-154. doi:10.1111/bju.13050
13. BATTY MJ, CHABRIER G, SHERIDAN A, GAGE MC. Metabolic Hormones Modulate Macrophage Inflammatory Responses. *Journal: Cancers*, 2021; 13(18) p. 4661. <https://doi.org/10.3390/cancers13184661>;
  14. NUNZIO C.D., SALONIA A., GACCI M., FICARRA V. Inflammation is a target of medical treatment for lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia. *World Journal of Urology*. 2020; 38. pp. 2771–2779. <https://doi.org/10.1007/s00345-020-03106-1>.
  15. YANG XIONG, YANGCHANG ZHANG, JUN TAN, FENG QIN., JIUHONG YUAN. The association between metabolic syndrome and lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in aging males: evidence based on propensity score matching. *Translational Andrology and Urology*, 2021,v.10(1), pp. 384-396. ISSN 2223-4691. <https://tau.amegroups.org/article/view/59626>;
  16. AUFFENBERG, G.B., HELFAND, B.T., MCVARY, K.T. Established medical therapy for benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am*. 2009; 36(4), pp. 443-459. doi: 10.1016/j.ucl.2009.07.004.
  17. VERMA, S., SINGH, P., KHURANA, S., GANGULY, NK., KUKRETI, R., SASO, L., RANA, DS., TANEJA, V., BHARGAVA, V. Implications of oxidative stress in chronic kidney disease: a review on current concepts and therapies. *Kidney Res Clin Pract*. 2021;40(2), pp.183-193. doi: 10.23876/j.krcp.20.163. Epub 2021 May 26. PMID: 34078023; PMCID: PMC8237115.
  18. WEI, T., CALHOUN, E., JACOBSEN, SJ. Urologic diseases in America project: benign prostatic hyperplasia. *J Urol*. 2005; 173(4), pp. 1256-1261. doi: 10.1097/01.ju.0000155709.37840.fe;
  19. TUBARO, A., DE NUNZIO, C. Evolving techniques for surgical treatment of benign prostatic hyperplasia. *EMJ Urol*. 2015;3(2):119-122.. DOI/10.33590/emjurol/10313225.
  20. GHICAVÎI, V. Tratatamentul endoscopic diferențiat în patologiile urologice obstructive infravezicale. *Autoreferatul tezei de dr.hab în med. Chișinău 2018, Chișinău, 54p.*;
  21. KRASULIN, VV., GLUKHOV, VP., VASIL'EV, KS. Surgical treatment of benign prostatic hyperplasia: modern methods and potentials. *Vestnik Urologii (Rostov-on-Don)*. 2019;7(2):85-DOI 10.21886/2308-6424-2019-7-2-85-92.;
  22. SPEAKMAN, MJ., KIRBY, RS., JOYCE, A., et al. Guideline for the primary care management of male lower urinary tract symptoms. *BJU Int*. 2004; 93(7), pp. 985-990. doi: 10.1111/j.1464-410X.2004.04765.x.;
  23. WORTHINGTON, J., FROST, J., LANE, JA., ROBLES, LA., REES, J., TAYLOR, G., DRAKE, MJ., RIDD, M. Effective management of male lower urinary tract symptoms in primary care. *Br J Gen Pract*. 2021 Aug 26;71(710):388-389. doi: 10.3399/bjgp21X716789. PMID: 34446403; PMCID: PMC8378561.
  24. VELA –NAVARRETE R., GONZALIZ-ENGUITA C., CARCIA-CARDOSO J., et al. The impact of medical therapy on surgery for benign prostatic hyperplasia: a study comparing changes in a decade (1992–2002). *BJU Int*. 2005; 96(7), pp.1045-1048. doi: 10.1111/j.1464-410X.2005.05735.x.
  25. АЛЛАЗОВ С.А. Гемостаз при аденомэктомии простаты. Ташкент: Istiqlol, 2019. -172с. ISBN 978-9943-4809-0-2. <https://www.amazon.co.uk>.

26. MOHYELDENA KHALED, ABDEL-KADER Osman. Open prostatectomy with a rectal balloon: A new technique to control postoperative blood loss. *Arab Journal of Urology*. 2015;13, pp100-106. <http://dx.doi.org/10.1016/j.aju.2014.12.003>.
27. BLACK L, NASLUND M. An examination of treatment patterns and costs of care among patients with benign prostatic hyperplasia. *Am J Manag Care* 2006;12, pp. S99–110.
28. **BOBU, V.**, TĂNASE, A., ZOTA, E. Benign prostatic hyperplasia - etiology, clinical features and management. Historical and contemporary aspects. In: *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*, 2023, vol. 10, nr. 2, pp. 40-50. ISSN 2345-1467. DOI: 10.52645/MJHS.2023.2.07.
29. BALANTINE U. EZE., ANTHONY C, NEVO., CHIJOKE C. ANEKPO., SUNDAY G. MBA. Transvesical Prostatectomy after Transurethral Resection- Need for Retention of Skills for Open Prostatectomy: A Case Report. *European Journal of Medical and Health Sciences*. 2021, vol. 3, Issue 4, pp1-2. DOI: <http://dx.doi.org/10.24018/ejmed.2021.3.4.940>;
30. EDMOND, GE., GNALEN, DM., KÉVIN, K., CYRILLE, VC., GÉRARD, CP., HYGIN, DA. Complications of Surgery for Benign Prostate Hyperplasia (BPH) in the Urology Department of University Hospital of Cocody. *Arch Urol Complic* 2023, 9:087. DOI: 10.23937/2469-5742/1510087;
31. BISSIRIOU, B.M., DAOUDA, K., DEMBA, C., OURY, D.T.M., DIAN, B.M., ALIMOU, D., DIAO, B.M., IBRAHIMA, B., BOBO, D.A. AND RAPHIOU, B.O. (2023) Post-Operative Mortality Analysis in the Urology Department of Conakry University Hospital. *Journal of Urology*, 13, 122-131. DOI: 10.4236/oju.2023.134016;
32. ИПАТИ, Б., **БОБУ, В.**, ГУЦУ, К., БОНДАРЕНКО, А. Л., ИЕШАНУ, К., и др. Экономический эффект оптимизации методов гемостаза, дренирования мочевого пузыря, ложа аденомы предстательной железы и уретры при операции «Аденомэктомия черезпузырная». *Arta Medica*. 2011, nr 2(45), pp. 62-64. ISSN 1810-1852;
33. **BOBU, V.** Tactici medico-chirurgicale în rezolvarea adenomului și hemostazei locale a prostatei prin adenomectomie transvezicală cu drenarea lojei. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2016, nr. 2(66), pp. 208-212. ISSN 1729-8687.
34. НАЗАРОВ, Т.Х., РЫЧКОВ, И.В., НИКОЛАЕВ, В.А. и др. Исторические и современные методы лечения пациентов с камнями мочевого пузыря с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. *Андрология и генитальная хирургия*. 2021;22(2):13–23. DOI:10.17650/1726-9784-2021-22-2-13-23;
35. MOHAMMADI SICHANI, M., MOHAMMADI S., KHORRAMI MH., ZARGHAM M., JAVID A., DEHGHANI M., GHOLIPOUR F., DEHKORDI PR., KAZEMI R. Evaluating the effectiveness of tranexamic acid administration in reducing bleeding in benign prostate hyperplasia patients underwent open prostatectomy: A double-blind randomized clinical trial. *J Res Med Sci*. 2023 Feb 21;28:8. doi: 10.4103/jrms.jrms\_308\_22. PMID: 36974110; PMCID: PMC10039104].
36. ТИСЦОВ, Д. А. Лечение и профилактика гнойно-воспалительных осложнений простатэктомии у больных с гиперплазией предстательной железы Автореф. дисс. канд. мед. наук. Москва 2003, 14 с. ISSN:1810-1852.
37. IEȘEANU, C., IEȘEANU, A., GUȚU, C., BOBU V. Complicații postoperatorii după adenomectomie în cadrul secției urologie a IMSP SCM "Sf.Treime" în perioada 2005-2009. *Arta Medica* nr 2(45)2011, p 62-62. ISSN 1810-1852

38. LAUNER, BM., MCVARY, KT., RICKE, WA., LLOYD, GL. The rising worldwide impact of benign prostatic hyperplasia. *BJU Int.* 2021 Jun;127(6):722-728. doi: 10.1111/bju.15286. Epub 2020 Nov 21. PMID: 33124118; PMCID: PMC8170717.
39. ГОРОВИЙ, В. І., ШАПРИНСЬКИЙ, В. О., КАПШУК, О. М. МОРАРУ-БУРЛЕСКУ, Р. П., ДОВГАНЬ, І. І., МАЛАСАСЬ, М. О., БАЛАЦЬКИЙ, О. Р., ТАГЕСЬ, В. Р. Еволюція методик гемостазу ложа простати при черезміхуровій простатектомії у хворих на доброякісну гіперплазію простати. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 2022, т.26, № 4. DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2022-26(4)-24;
40. GOLDBERG, VV. *Khirurgiia adenomy predstatel'noi zhelezy [Surgery of prostate adenoma]*. Riga: Latgosizdat; 1960. 409 p.;
41. AIVAZEAN, AV. *Adenoma predstatel'noi zhelezy: v pomoshch' prakticheskomu vrachu [Prostate adenoma: helping the practitioner]*. Smolensk; 1957. 127 p. Russian.;
42. MORARU, I. *Morfopatologia aparatului urinar. În: Anatomia patologică. Vol.2, Ediție medicală, București; 1980, p 429-509;*
43. PETERMAN NS. *K patogenezu gipertrofii predstatel'noi zhelezy [To the pathogenesis of prostatic hypertrophy]*. *Zdravookhranenie Tadzhikistana.* 1939;(1):34-49.
44. MAHUL, B.A., DAVID, J.G., JOHN, R.S., JOHN, E. *Urological pathology*, 2014. Chapter 8: Nonneoplastic Diseases of the Prostate and Seminal Vesicles, pp. 491-559. ISBN-13 978-07811782814;
45. ЛОПАТКИН, Н.А. *Аденома простаты. В: Урология национальное руководство. Москва: Геотар Медиа [Lopatkin N.A. Adenoma prostaty. V: Urologiya natsional'noye rukovodstva. Moskva: Geotar Media]; 2011, 1021c.;*
46. GHICAVÎ V., TĂNASE A., PLEȘACOV A., VLADANOV I., SCUTELNIC G., CEPOIDA P. *Protocolul clinic național „Hiperplazie benignă de prostata”, Chișinău, 2020, 43p. Aprobat prin Ordinul Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova nr.842 din 19.09.2020.*
47. McNEAL, JE. *Regional morphology and pathology of the prostate. Am J Clin Pathol.* 1968;49(3):347-357. doi: 10.1093/ajcp/49.3.347.
48. DUMBRĂVEANU, ION. *Aspecte contemporane de diagnostic și tratament a prostatitei cronice. Materialele al V-lea Congres de Urologie, Dializă și Transplant Renal din Republica Moldova cu participare internațională. În: Arta Medica, ediție specială nr 2(45), 2011, pp.39-41 ISSN 1810-1852.*
49. SOUVEREIN, PC, ERKENS, JA, DE LA ROSETTE, JJ, et al. *Drug treatment of benign prostatic hyperplasia and hospital admission for BPH-related surgery. In: Eur Urol* 2003; 43:528–34.
50. JUNG KI JO, SUNG HO SHINN, KYU SHIK KIM, HONG SANG MOON. *Changes in Prevalence and Treatment Pattern of Benign Prostatic Hyperplasia in Korea. Int Neurourol J* 2021;25(4):347-354. doi.org/10.5213/inj.2040412.206
51. GHICAVÎ, V., CEBAN, E., GUȚU, C., și coaut. *Eficacitatea medicamentului adenoprosin în tratamentul hiperplaziei prostatice benigne. Materialele al V-lea Congres de Urologie, Dializă și Transplant Renal din Republica Moldova cu participare internațională În: Arta Medica, ediție special nr 2(45) 2011, pp. 42-44. ISSN 1810-1852.*



52. FULLER, E. Six successful and successive cases of prostatectomy. *Journal of Cutaneous and Genito-Urinary Diseases*, 1895. pp. 2-11. <https://collections.nlm.nih.gov/pdf/nlm:nlmuid-101314149-bk>.
53. FREYER, PJ. A new method of performing prostatectomy. *Br Med J*. 1900 Mar 24; 1(2047): 698–699. doi: 10.1136/bmj.1.2047.698-a.
54. KORSACK, VE. Kratkie istoricheskie aspekty razvitiia metodov lecheniia dobrokachestvennoi giperplazii predstatel'noi zhelezy [Brief historical aspects of the development of methods for the treatment of benign prostatic hyperplasia]. *Mezhdunarodnyi Studencheskii Nauchnyi Vestnik (Moscow)*. 2022;(1):4. Russian.
55. ALNOOMANI, MOHAMED N.; ABDALLAH, HANY M.; et al. Comparison of holmium laser enucleation prostatectomy and open transvesical prostatectomy in large prostate more than 80 g in Egyptian men: a randomized controlled trial. *The Egyptian Journal of Surgery* 39(4): pp. 1088-1094, Oct–Dec 2020. | DOI: 10.4103/ejs.ejs\_187\_20.
56. MIERNIK A, GRATZKE C. Current Treatment for Benign Prostatic Hyperplasia. *Dtsch Arztebl Int*. 2020 Dec 4;117(49):843-854. doi: 10.3238/arztebl.2020.0843. PMID: 33593479; PMCID: PMC8021971.
57. BALIK, M., KOSINA, J., HUSEK, P. et al. Can the prophylactic administration of tranexamic acid reduce the blood loss after robotic-assisted radical prostatectomy? *Robotic Assisted Radical Prostatectomy with tranexamic acid (RARPEX): study protocol for a randomized controlled trial*. *Trials* 23, 508 (2022). <https://doi.org/10.1186/s13063-022-06447-x>.
58. WINKLER T, VON KLOT CAJ, MADERSBACHER S, KUCZYK MA, WOLTERS M (2023) Rezum water vapor thermal therapy for treatment of lower urinary tract symptoms: A retrospective single-centre analysis from a German high-volume centre. *PLoS ONE* 18(1): e0279883. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0279883>.
59. GHICAVII VITALII. Vaporizarea plazmokinetică bipolară în tratamentul hiperplazii prostatice benigne. În: *Buletinul AȘM. Științe Medicale*. 2016, vol. 52, Nr.3, pp.95-99. ISSN 1857-0011.
60. НОВИКОВ, И. Ф., АЛЕКСАНДРОВ, В. А., АРТЕМОВ, В. В. Эндоскопическая электрохирургия в урологии. В: СПб. 2001, 88с.
61. ШАХМАЧЕВ, В. Н. Сравнительная оценка методов гемостаза при открытой аденомэктомии. В: *Урология* 2010, № 6, с.20-23.
62. БЕГАЕВ, А. И. Трансуретральная резекция простатальной железы при гиперплазии (ошибки, опасности, осложнения). Автореф. дис. канд. мед. наук. М.: 2005, 36с.
63. MICLEA, F. Hiperplazia benignă de prostată –aspecte actuale de diagnostic și tratament. Al IV-lea Congres de Urologie, Dializă și Transplant Renal În *Arta Medica* (ediție special). 2006, p27-29.
64. CHUGHTAI B, ROJANASAROT S, NEESER K, GULTYAEV D, AMOROSI SL, SHORE ND. Cost-effectiveness and budget impact of emerging minimally invasive surgical treatments for benign prostatic hyperplasia. *J Health Econ Outcomes Res*. 2021;8(1):42-50. doi: 10.36469/jheor.2021.22256.
65. DEVLIN CM, SIMMS MS, MAITLAND NJ. Benign prostatic hyperplasia - what do we know? *BJU Int*. 2021 Apr;127(4):389-399. doi: 10.1111/bju.15229. Epub 2020 Sep 24. PMID: 32893964.
66. CHUGHTAI B, ROJANASAROT S, NEESER K, GULTYAEV D, FU S, BHATTACHARYYA SK, et al. (2022) A comprehensive analysis of clinical, quality of life, and cost-effectiveness

- outcomes of key treatment options for benign prostatic hyperplasia. PLoS ONE 17(4): e0266824. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0266824>.
67. ROJANASAROT, S., BHATTACHARYYA, S.K., BURNETT, A.L. Cost of Lost Productivity Due to Erectile Dysfunction and Impact of Employer Benefit Exclusion of Penile Prosthesis Implantation Treatment. *J Occup Environ Med.* 2022 May 1;64(5):403-408. doi: 10.1097/JOM.0000000000002449. Epub 2021 Nov 23. PMID: 34817461.
  68. ВОРОБЬЕВ, П.А., АВКСЕНТЕВА, М. В., ЮРЬЕВ, А.С. Клинико-экономический анализ (оценка выбора медицинской технологии и управление качеством медицинской помощи). М.: 2004, 404 с.
  69. LERNER L. B., MCVARY K. T., BARRY, M. J., et al. Management of Lower Urinary Tract Symptoms Attributed to Benign Prostatic Hyperplasia: AUA GUIDELINE PART I, Initial Work-up and Medical Management. *The Journal of Urology*, October 2021, vol.206, 806-817. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000002183>.
  70. LI, KP., CHEN, SY., WANG, CY., LI, XR., YANG, L. The impact of cytoreductive nephrectomy on survival outcomes in patients with metastatic renal cell carcinoma receiving immunotherapy: An evidence-based analysis of comparative outcomes. *Front Immunol.* 2023 Mar 14;14:1132466. doi: 10.3389/fimmu.2023.1132466. PMID: 36999026; PMCID: PMC10043247.
  71. СЕРГЕЕНКО, Н.Ф., ВАСИЛЬЧЕНКО, М.И., КУДРЯШОВ, О.И. и др. Преимущества и отличительные особенности экстрауретральной аденомэктомии перед эндоуретральной, трансуретральной и позадилобковой. В: Экспериментальная и клиническая урология 2011, № 46 с.58-61.
  72. СЕРГЕЕНКО, Н.Ф., ВАСИЛЬЧЕНКО, М.И., КУДРЯШОВ, О.И. и др. К вопросу о так называемом „золотом стандарте” оперативного лечения аденомы предстательной железы. В: Урология 2012, №4, с.69-72.
  73. MEKKE S, ROSHANI S, VAN ZANTEN P, et al. TURP simultaneously with cystolithotripsy? A urological dilemma examined. *Can Urol Assoc J* 2020 December 15; Epub ahead of print. <http://dx.doi.org/10.5489/cuaj.6743>.
  74. RAICA M., MEDERLE O., CĂRUNTU IRINA-DRAGA ȘI COAUT. Căile genital extratesticulare. În: *Histologie Teoretică și Practică*. Timișoara 2004 p 434- 442.
  75. BUMBU G., IOART I. și colab. Hipertrofia benignă de prostată. În.: *Patologia Prostatei*, Oradea 2008, p. 11-119.
  76. Robbins Patologie: Bazale morfologice și fiziopatologice alele bolilor – Prostata / KUMAR VINAY, ABBAS ABUL, ASTER JON; ed.: Cuciulici Gh.P., Gheorghiu Anca W. - Ed. a 9-a, București: editura Medicală Callistro, 2015, pp.663-668. ISBN 978-606-8043-16-6;
  77. YANGYANG YU, WEIJIANG. Pluripotent stem cell differentiation as an emerging model to study human prostate development. *Stem Cell Res Ther* 11: 285 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13287-020-01801-9>.
  78. SEISENA, T., ROUPRÊTA, M., FAIXB, A., DROUPYC, S. La prostate : une glande au carrefour uro- genital. Elsevier Masson SAS. *Progrès en urologie* (2012) 22, S2-S6.
  79. BABINSKI, M. A.; CHAGAS, M. A.; COSTA W.S., et al. Morfologia y fraccion del area del lumen glandular de la zon de transicion en la prostata himans. In.: *Rev. Chil. Anat.* 2002, nr. 20(3) p. 255-262; <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-98682002000300004>

80. ТРОЦЕНКО, Б.В., ЛУГИН, И.А. Закономерности морфогенеза предстательной железы в онтогенезе человека и крыс [Trotsenko B.V., Lugin I.A. Zakonomernosti morfogeneza predstatel'noy zhelezy v ontogeneze cheloveka i krysa]. Морфология [Morfologiya]. 2009. Том III, №3, с.126-130.
81. HUGO FRENETTE. Hypertrophie bénigne de la prostate : physiopathologie et prise en charge à l'officine. Sciences pharmaceutiques. 2021. ffdumas-03463641.
82. HENRY, GH., MALEWSKA, A., JOSEPH, DB., MALLADI, VS., LEE, J., TORREALBA, J., MAUCK, RJ, et al. Anatomy of the Normal Adult Human Prostate and Prostatic Urethra. Cell Rep. 2018 Dec 18;25(12):3530-3542.e5. doi: 10.1016/j.celrep.2018.11.086. PMID: 30566875; PMCID: PMC6411034.
83. Wu EH, De Cicco FL. Anatomy, Abdomen and Pelvis, Male Genitourinary Tract. 2022 Sep 12. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 32965962.
84. ALLEN, S. THE VASCULAR FACTOR Plays the Main Role in the Cause of Pain in Men with Chronic Prostatitis and Chronic Pelvic Pain Syndrome: The Results of Clinical Trial on Thermobalancing Therapy. Diseases 2017, 5, 25. <https://doi.org/10.3390/diseases5040025>.
85. SOORIYAMOORTHY T, LESLIE SW. Erectile Dysfunction. [Updated 2023 May 30]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562253/>.
86. MCNEAL J.E. The zonal anatomy of the prostate. Prog. Clin. Biol Res 1981;2(1):35-49. doi: 10.1002/pros.2990020105.
87. VICKMAN RE, FRANCO OE, MOLINE DC, VANDER GRIEND DJ, THUMBIKAT P, HAYWARD SW. The role of the androgen receptor in prostate development and benign prostatic hyperplasia: A review. Asian J Urol. 2020 Jul;7(3):191-202. doi: 10.1016/j.ajur.2019.10.003. Epub 2019 Oct 19. PMID: 32742923; PMCID: PMC7385520.
88. SHERSTIUK OO, Hryn VH, Vynnyk NI, Piliuhin AV, Koptev MM. Stereomorphology of the glandular parenchyma of the inferoposterolateral area of human prostate gland. Wiad Lek. 2018;71(1 pt 2):184-188. PMID: 29602930.
89. ICZKOWSKI KA. Anatomy & histology. Pathology Outlines.com website. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/prostatehistology.html>. Accessed July 11th, 2023.
90. SZOPINSKI T., GOLABEK T., BORÓWKA A., CHŁOSTA P. Is determination of transition zone volume by transrectal ultrasound in patients with clinically benign prostatic enlargement sufficiently reliable in the clinical setting?. Journal List Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne v.9(3); 2014. doi: 10.5114/wiitm.2014.43128.
91. BIANCHI-FRIAS D., VAKAR-LOPEZ F. COLEMANI.M et al. The effects of aging on the molecular and cellular composition of the prostate microenvironment. 2010 PLoS ONE, vol. 5 no. 9, Article ID e12501, 2010.
92. TAYLOR J.A., ALBERTSEN P.C. Benign and malignant disease of the prostate. In: Principales and Practice of Geriatric Surgery. 2nd ed. New York\_ NY: Springer Science? Business Media, 2011:1069-1082.
93. TAYLOR RA, LAWRENCE MG, RISBRIDGER GP. Advances in preclinical models of prostate cancer for research discovery. J Endocrinol. 2023 Mar 29;257(2): e220245. doi: 10.1530/JOE-22-0245. PMID: 36629386.

- 94.SAMANTA, L., PARIDA, R., DIAS, T.R. et al. The enigmatic seminal plasma: a proteomics insight from ejaculation to fertilization. *Reprod Biol Endocrinol* 16, 41 (2018). <https://doi.org/10.1186/s12958-018-0358-6>.
- 95.FULLWOOD, N.J., LAWLOR, A.J., MARTIN-HIRSCH, P.L. et al. An analysis of benign human prostate offers insights into the mechanism of apocrine secretion and the origin of prostasomes. *Sci Rep* 9, 4582 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41598-019-40820-2>;
- 96.BUTLER W, HUANG J. Neuroendocrine cells of the prostate: Histology, biological functions, and molecular mechanisms. *Precis Clin Med.* 2021 Jan 28;4(1):25-34. doi: 10.1093/pccmedi/pbab003. PMID: 33842835; PMCID: PMC8023015.
- 97.AARON L, FRANCO OE, HAYWARD SW. Review of Prostate Anatomy and Embryology and the Etiology of Benign Prostatic Hyperplasia. *Urol Clin North Am.* 2016 Aug;43(3):279-88. doi: 10.1016/j.ucl.2016.04.012. PMID: 27476121; PMCID: PMC4968575.
- 98.LAZARD D., SASTRE X., FRID M.G. et al. Expression of smooth muscle-specific proteins in myoepithelium and stromal myofibroblast of normal and malignant human breast tissue. In.: *Proc Natl Acad.Sci. USA.* 1993 90:999-1003.
- 99.KRAMER G, MITTEREGGER D, MARBERGER M., Is benign prostatic hyperplasia (BPH) an immune inflammatory disease? In *Eur Urol.*, 2007.; 51(5):1202-1216. DOI: 10.1016/j.eururo.2006.12.011.
- 100.BEGLEY L.A., KASINA S., MACDANALD J et al. The inflammatory microenvironment of the aging prostate facilitates cellular proliferation and hypertrophy. In.: *Citokine* 2008, nr 14, p. 194-199. doi: 10.1016/j.cyto.2008.05.012.
- 101.XIAOQIN YU ET AL. Pattern recognition receptor-initiated innate immune responses in mouse prostatic epithelial cells, *Biology of Reproduction*, Volume 105, Issue 1, July 2021, Pages 113–127, <https://doi.org/10.1093/biolre/ioab076>.
- 102.LI, D., WU, M. Pattern recognition receptors in health and diseases. *Signal Transduct Target Ther.* 2021 Aug 4;6(1):291. doi: 10.1038/s41392-021-00687-0. PMID: 34344870; PMCID: PMC8333067.
- 103.TUXHORN JA, AYALA GE, SMITH MJ, SMITH VC, DANG TD, ROWLEY DR. Reactive stroma in human prostate cancer: induction of myofibroblast phenotype and extracellular matrix remodeling. *Clin Cancer Res.* 2002;8(9):2912-23. PMID: 12231536.
104. MAŠIĆ S, BACALJA J, VUČIĆ M, ČUPIĆ H, TOMAS D, ULAMEC M, SPAJIĆ B, SKENDERI F, KRUŠLIN B. correlation of expression of TGF-  $\beta$  and MMP2 between prostatic adenocarcinoma and adjacent unaffected parenchyma. *Acta Clin Croat.* 2022 Oct;61(Suppl 3):9-14. doi: 10.20471/acc.2022.61. s3.1. PMID: 36938549; PMCID: PMC10022412.
- 105.BADURDEEN, Z., ALLI-SHAIK, A., RATNATUNGA, N.V.I., et al. Serum Transforming Growth Factor-Beta 1 and Creatinine for Early Diagnosis of CKD of Unknown or Uncertain Etiology Phenotypes. *Kidney Int Rep.* 2022 Nov 16;8(2):368-372. doi: 10.1016/j.ekir.2022.11.004. PMID: 36815118; PMCID: PMC99393517.
- 106.GRANT E.S., ROSS M.B., BALLARD S., et al The insulinlike growth factor type I receptor stimulates growth and suppresses apoptosis in prostatic stromal cells. In *J Clin Endocrinol Metab* 1998., nr 83(9):3252-3257. <https://doi.org/10.1210/jcem.83.9.5119>

107. LEE K.L., PEEHL DM. Molecular and cellular pathogenesis of benign prostatic hiperplasia. In.: J.Urol. 2004; nr 172(5Pt 1):1784-1791. DOI: 10.1097/01.ju.0000133655.71782.14.
108. CANTERO-NAVARRO, E., RAYEGO-MATEOS, S., OREJUDO, M., et al. Role of Immune Cell Proinflammatory Microenvironment and Androgen-Related Metabolic Regulation During Benign Prostatic Hyperplasia in Aging. *Front Immunol.* 2022 Mar 21;13:842008. doi: 10.3389/fimmu.2022.842008. PMID: 35386711; PMCID: PMC8977548.
109. CAO Y, ZHANG H, TU GL, TIAN Y, TANG XH, TANG L, LUO MX, WANG YD, WANG Z, XIA SJ, LUO GH. The Symptoms of Benign Prostatic Hyperplasia Patients with Stromal-Dominated Hyperplasia Nodules May Be Associated with Prostate Fibrosis. *Int J Gen Med.* 2023 Apr 1; 16:1181-1191. doi: 10.2147/IJGM.S395705. PMID: 37033208; PMCID: PMC10075217.
110. CAO D, SUN R, PENG L, LI J, HUANG Y, CHEN Z, CHEN B, LI J, AI J, YANG L, LIU L, WEI Q. Immune Cell Proinflammatory Microenvironment and Androgen-Related Metabolic Regulation During Benign Prostatic Hyperplasia in Aging. *Front Immunol.* 2022 Mar 21; 13:842008. doi: 10.3389/fimmu.2022.842008. PMID: 35386711; PMCID: PMC8977548.
111. WANG JM, LI ZF, YANG WX. WHAT DOES Androgen Receptor Signaling Pathway in Sertoli Cells During Normal Spermatogenesis Tell Us? *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Feb 24;13:838858. doi: 10.3389/fendo.2022.838858. PMID: 35282467; PMCID: PMC8908322.
112. AGRAWAL, S., MAITY, S., ALRAAW, I Z., AL-AMEER, M., KUMAR, T.K.S. Targeting Drugs Against Fibroblast Growth Factor(s)-Induced Cell Signaling. *Curr Drug Targets.* 2021;22(2):214-240. doi: 10.2174/1389450121999201012201926. PMID: 33045958.
113. AJAYI A., ABRAHAM K. Understanding the role of estrogen in the development of benign prostatic hiperplasia. In. *African Journal of Urology.* 2018, nr 24, p. 93-97.
114. NELLES, J.L., HU W.Y., PRINS G.S. Estrogen action and prostate cancer. *Expert Rev. Endocrinol.Metab.*, 2011, nr 6, p 437-453.
115. KURUTAS E.,B. The importance of antioxidants which play the role in cellular response against oxidative/nitrosative stress: current state. În: *Nutrition Journal*, 2016, v.15:71. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4960740/>
116. VAHORA H, KHAN MA, ALALAMI U, HUSSAIN A. The Potential Role of Nitric Oxide in Halting Cancer Progression Through Chemoprevention. *J Cancer Prev.* 2016 Mar;21(1):1-12. doi: 10.15430/JCP.2016.21.1.1. Epub 2016 Mar 30. PMID: 27051643; PMCID: PMC4819660.
117. KAYA E, OZGOK Y, ZOR M, et al. Oxidative stress parameters in patients with prostate cancer, benign prostatic hyperplasia and asymptomatic inflammatory prostatitis: A prospective controlled study. *Adv Clin Exp Med.* 2017 Oct;26(7):1095-1099. doi: 10.17219/acem/66837. PMID: 29211357.
118. JAHAN N, CHOWDHURY A, LI T, XU K, WEI F, WANG S. Neferine improves oxidative stress and apoptosis in benign prostate hyperplasia via Nrf2-ARE pathway. *Redox Rep.* 2021 Dec;26(1):1-9. doi: 10.1080/13510002.2021.1871814. PMID: 33416009; PMCID: PMC7808392.
119. HAJAM, Y.A., RANI, R., GANIE, S.Y., et al. Oxidative Stress in Human Pathology and Aging: Molecular Mechanisms and Perspectives. *Cells.* 2022 Feb 5;11(3):552. doi: 10.3390/cells11030552. PMID: 35159361; PMCID: PMC8833991.
120. GUDUMAC V., BACIU E., MARIN V. și coaut. *Investigații enzimologice. Elaborare metodică/– Chișinău, 2000. -56 p.*

121. ATASAYAR S., ORHAN H., ÖZGÜNEŞ H. Malondialdehyde quantification in blood plasma of tobacco smokers and non-smokers. *FABAD J. Pharm Sci.*, 2004, vol.29, p.15-19.
122. HONG YAN LI et al. Advanced oxidation protein product accelerate renal fibrosis in a remnant kidney model. *J Am Soc Nephrol.*, 2007, N.18, p.528-538.
123. НОВИКОВ В.В., ЕФСЕГНЕЕВА И.В., КАРАУЛОВ А.В., и др. Растворимые формы мембранных антигенов клеток иммунной системы при социально значимых инфекциях. В: *Российский биотерапевтический журнал* 2005, № 2, с 100-1005.
124. ХАИТОВ Р.М., ЯРЛИН А.А., ПИНЕГИН Б.В. Руководство по клинической иммунологии: иммунодиагностика заболеваний иммунной системы. М.: ГЭТАР-Медия, 2009, -352 с.
125. GIL B.C., SHOSKES D.A. Bacterial prostatitis *Current Opinion in Infectious Diseases* 2016; 29(1):p 86-91,. | DOI: 10.1097/QCO.0000000000000222.
126. FOWLER JE JR, MARIANO M. Immunologic response of the prostate to bacteriuria and bacterial prostatitis. II. Antigen specific immunoglobulin in prostatic fluid. *J Urol.* 1982 Jul;128(1):165-70. doi: 10.1016/s0022-5347(17)52811-6. PMID: 6180186.
127. THEYER G, KRAMER G, ASSMANN I, et al. Phenotypic characterization of infiltrating leukocytes in benign prostatic hyperplasia. *Lab Invest* 1992;66 (1):96–107. PMID: 1370561
128. STEINER G, GESSL A, KRAMER G, SCHOLLHAMMER A, et. Al. Phenotype and function of peripheral and prostatic lymphocytes in patients with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1994;151: 480–4.
129. SAMARŽIJA I. Post-Translational Modifications That Drive Prostate Cancer Progression. *Biomolecules.* 2021 Feb 9;11(2):247. doi: 10.3390/biom11020247. PMID: 33572160; PMCID: PMC7915076.
130. SAMARŽIJA I, TROŠELJ KG, KONJEVODA P. Prognostic Significance of Amino Acid Metabolism-Related Genes in Prostate Cancer Retrieved by Machine Learning. *Cancers (Basel).* 2023 Feb 18;15(4):1309. doi: 10.3390/cancers15041309. PMID: 36831650; PMCID: PMC9954451.
131. MORIGI M, PERICO L, BENIGNI A. Sirtuins in Renal Health and Disease. *J Am. Soc Nephrol.* 2018 Jul;29(7):1799-1809. doi: 10.1681/ASN.2017111218. Epub 2018 Apr 30. PMID: 29712732; PMCID: PMC6050939.
132. PRICE, H.; MCNEAL, J. E. & STAMEY, T. A. Evolving patterns of tissue composition in benign prostate hyperplasia as a function of specimen size. *Hum. Pathol.*, 21(6):578-85, 1990. DOI: 10.1016/s0046-8177(96)90002-7.
133. BASU R, & KOPCHICK, J.J. GH and IGF in cancer therapy resistance. *Endocrine-Related Caqncer.* 2023;30(9), e220414. <https://doi.org/10.1530/ERC-22-0414>.
134. BUMBU G., BUMBU ARINA G., și colab. Adenomul de prostată. În: *Urologie. Ghid ilustrativ de tehnici chirurgicale.* București 2013, vol-II. P. 235 -268.
135. KUMAR V., ABBAS ABUL C., ASTER JON C. / CUCULICI GH.(ed), GHEORGHIU ANCA (ed) Hiperplazie benignă de prostată. În: *Robbins Patologie: bazele morfologice și fiziopatologice* Ediția -9. București 2015, p 663-668.
136. SAMTANI, S., MAHALINGAM, G., LAM, B.C.P., LIPNICKI, D.M., LIMA-COSTA, M.F., et al. Associations between social connections and cognition: a global collaborative individual participant

- data meta-analysis. *Articles*. 2022; v.3,pp. e754-e776. DOI:[https://doi.org/10.1016/S2666-7568\(22\)00213-6](https://doi.org/10.1016/S2666-7568(22)00213-6).
- 137.ЛОПАТКИН Н.А. Урология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 608 с. 2013, ISBN 978-5-9704-2568-8. <https://www.rosmedlib.ru/book/.html>.
- 138.NICHOLSON T.M. , SEHEGAL P.D. DREW S.A., et al. Sex steroid receptor expression and localization in benign prostatic hyperplasia varie with tissue compartment. In.: *Differentiation* 2013, nr. 85.p 140e-149. PMID: 11746271 DOI: 10.1002/pros.10020.
- 139.LIM KOK BIN. Epidemiologia hiperplaziei benigne de prostată clinică. *Asian J.Urol*. 2017; 4(3): 148-151. doi: 10.1016/j.ajur.2017.06.004.
- 140.HANDISURIYA A., STEINER G.E., STIX U., et al. Differential expression of interleukin-15, a pro-inflammatory cytokine and T-cell growth factor, and its receptor in human prostate. *Prostate*. 2001, 49 (4), pp. 251-62. DOI: 10.1002/pros.10020.
- 141.AJAYI, A., ABRAHAM, K. Understanding the role of estrogen in the development of benign prostatic hyperplasia. *African Journal of Urology*. 2018, nr.24, pp.93-97. <https://doi.org/10.1016/j.afju.2018.01.005>
- 142.ANTHONY S., SCHLUNS KS. Emerging roles for IL-15 in the activation and function of T-cells during immune stimulation. *Research and Reports in Biology* 2015. Vol.6 p.25-37.
- 143.HAHN ALANA M., MYERS JASON D., MCFARLAND ELIZA K., LEE SANGHEE, JERDE TRAVIS J. Interleukin-Driven Insulin-Like Growth Factor Promotes Prostatic Inflammatory Hyperplasia. *ournal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* December 2014, 351 (3) 605-615; DOI: <https://doi.org/10.1124/jpet.114.218693>.
- 144.COHEN P, PEEHL DM, LAMSON G, et.al. Insulin-like growth factors (IGFs), IGF receptors, and IGF-binding proteins in primary cultures of prostate epithelial cells. In.: *J Clin Endocrinol Metab*. 1991; 73:401–407. PMID: 1713219 DOI: 10.1210/jcem-73-2-40.
- 145.GIACOMINI A., GRILLO E., REZZOLA S., RIBATTI D., RUSNATI M., RONCA R., PRESTA M. The FGF/FGFR system in thephysipathology of the prostate gland. *Physiological reviews* 2021, 101:569-610. <https://doi.org/10.1152/physrev.00005.2020>.
- 146.DAHLE SE, CHOKKALINGAM AP, GAO YT, et. al. Body size and serum levels of insulin and leptin in relation to the risk of benign prostatic hyperplasia. In.: *J Urol*. 2002; 168:599–604. doi.org/10.1016/S0022-5347(05)64687-3.
- 147.WEN SIMENG, CHANG HONG-CHIANG, TIAN JING, SHANG ZHIQUN, NIU YUANJIE, CHANGYZ CHAWNSHANG. Stromal Androgen Receptor Roles in the Development of Normal Prostate, Benign Prostate Hyperplasia, and Prostate Cancer. *American Journal of Pathology*, 2015. Vol.185, nr.2. pp. 293-301.<https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2014.10.012>.
- 148.COPPE J.P., DESPREZ P.Y., KRITOLICA ANA, CAMPISI J. The senescence-associated secretory phenotype: the dark side of tumor suppression. In.: *Annual review of pathology*. 2010, nr 5 (1): 99-118. DOI: 10.1146/annurev-pathol-121808-102144
- 149.BANERJEE PRIYANKA, KOTLA SIVAREDDY, VELATOORU1 LOKA REDDY, ABEI REI J., et al. Senescence-Associated Secretory Phenotype as a Hinge Between Cardiovascular Diseases and Cancer. *Annual Review of Pathology Mechanisms of Disease*. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2021. doi: 10.3389/fcvm.2021.763930;

150. AYDIN A., ARSOVA-SARAFINOVSKA Z., SAYAL A., et al. Oxidative stress and antioxidant status in non-metastatic prostate cancer and benign prostatic hyperplasia,” *Clinical Biochemistry*, 2006; vol. 39 (2), pp. 176–179. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2005.11.018>.
151. PROSSER G.A., LARROUY-MAUMUS G., CARVALHO L.P. Metabolomic strategies for the identification of new enzyme functions and metabolic pathways. *EMBO Rep.* 2014; 15(6):657-669. doi: 10.15252/embr.201338283.
152. MIDDLETON L.W., SHEN Z., VARMA S., POLLACK A.S., GONG X., ZHU S., et al. Analiza genomică a hiperplaziei benigne de prostată implică re-amenajare celulară în patogeneza bolii. *JCI Insight.* 2019; 4(12): e129749. doi: 10.1172/jci.insight.129749.
153. MADERSBACHERA S., SAMPSONC N., CULIGC Z. Pathophysiology of Benign Prostatic Hyperplasia and Benign Prostatic Enlargement: A Mini-Review. *Gerontology* 2019;65:458–464. DOI: 10.1159/000496289.
154. SHUKLA, S., SRIVASTAVA J.K., SHANCKAR E., KANWAL R., et.al. Oxidative Stress and Antioxidant Status in High-Risk Prostate Cancer Subjects. *Diagnostics* 2020, 10, 126; doi:10.3390/diagnostics10030126.
155. DREWA T., WOZNIAK A., MILA-KIERZENKOWSKA C., WOZNIAK B., WOLSKI Z. Alterations in the Activity of Certain Serum Lysosomal Hydrolases in Patients with Elevated Prostate-Specific Antigen Level Can Help in Distinguishing between Benign and Malignant Prostate Lesions. *Curr Urol* 2008; 2(2), pp. 73–78. <https://doi.org/10.1159/000115411>.
156. PRUITT FL, HE YUE, FRANCO OE, JIANG M, CATES JM, et al. Cathepsin D acts as an essential mediator to promote malignancy of benign prostatic epithelium. *Prostate* 2013, 73(5): 476-488. DOI: 10.1002/pros.22589.
157. ХОРОШКО Е.В. РУБИН В.В. Санитарно-курортное лечение больных с хроническим абактериальным простатитом, осложненным Доброкачественной гиперплазией предстательной железы. В: Курортная медицина 2012, № 4, с 50 -53. [https://skfmba.ru/files/docs/kurortmed/2012/kurortmed\\_4\\_2012.pdf](https://skfmba.ru/files/docs/kurortmed/2012/kurortmed_4_2012.pdf).
158. PARK H., PARK S., KIM KH., CHO MS., SUN HEE SUNG SH., RO JY. Stromal nodules in benign prostatic hyperplasia: Morphologic and immunohistochemical characteristics. *Prostate. Wiley.Onlsin Library* 2014, Vol.74 Issue 14.p 1433-1443. <https://doi.org/10.1002/pros.22859>.
159. CHAGAS, M. A.; BABINSKI, M. A.; COSTA, W. S. & SAMPAIO, F. J. B. Stromal and acinar components of the transition zone in normal and hyperplastic human prostates. *Brit. J. Urol.*, 2002; 89(7):699-702. doi: 10.1046/j.1464-410x.2002.02724. x.
160. MANZARBEITIA F., VELA-NAVARRETEB R., FERNÁNDEZ-ACEÑEROA M.J. Early histopathological aspects of benign prostatic hyperplasia: myxoid-inflammatory nodules. *Actas Urologicas Españolas.* 2010;34(6):549–554. ISSN: 0210-4806. [www.elsevier.es/actasuro](http://www.elsevier.es/actasuro).
161. PIATSKO I., USOVICH A. Transformation of the human prostate gland in intermediate and late fetal periods of development. *Rev Arg de Anat Clin;* 2020; 12(3):131-136. [www.anatclinar.com.ar](http://www.anatclinar.com.ar).
162. CAO Y., ZHANG H., TU GUI-LAN, TIAN YE, TANG XIAO-HU, TANG L., et.al. The Symptoms of Benign Prostatic Hyperplasia Patients with Stromal-Dominated Hyperplasia Nodules May Be Associated with Prostate Fibrosis. *International Journal of General Medicine*, 2023;16, p.1181—1191. DOI <https://doi.org/10.2147/IJGM.S395705>.



163. FIBBI B., PENNA G., MORELLI A., ADORINI L., MAGGI M. Chronic inflammation in the pathogenesis of benign prostatic hyperplasia. *International Journal of Andrology*. 2010, Volume 33, Issue 3 p. 475-488. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.2009.00972.x>.
164. КУДРЯВЦЕВ Ю.В., СИБКОВ А.В. Морфологические изменения в ткани предстательной железы при доброкачественной гиперплазии. *Экспериментальная и клиническая урология* 2023; №2, с.1-12. <https://ecuro.ru/journal/nomer-2-2023/>;
165. LAWRENTSCHUK N., PTASZNIK G., ONG S. Benign Prostate Disorders Endotext - NCBI Bookshelf. 2023: 1-60 / [www.endotext.org](http://www.endotext.org).
166. COLLINS MM, MEIGS JB, BARRY MJ, et al. Prevalence and correlates of prostatitis in the health professional's follow-up study cohort. *În: J Urol*. 2002; nr.167(3) p. 1363– 1366 DOI:10.1097/00005392-200203000-00036.
167. COZMIN V., ENE CORINA., NICOLAE ILINCA. Rolul fitoterapiei în prostatite și în hiperplazia benign de prostată. *În: DermatoVenerologie, București* 2013, nr 58, p 125-133.
168. NICKEL JC, ELHILALI M. VALLANCIEN G for the ALF-ONE Study Group. Benign prostatic hyperplasia (BPH) and prostatitis: Prevalence of painful ejaculation in men with clinical BPH. *BJU Int*. 2005; 95:571–574. [doi.org/10.1111/j.1464-410X.2005.05341.x](https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2005.05341.x);
169. BOBU, V.G., BÂRSAN, M.R., ZOTA, I., BANOV, P.V., SINITINA, L. C. Considerations over coexisting chronic prostatitis in BPH. *In: European Urology Supplements*. 2011, issue 9(10), pp. 647. ISSN 1569-9056. [https://doi.org/10.1016/S1569-9056\(11\)61720-X](https://doi.org/10.1016/S1569-9056(11)61720-X;);
170. YISEN MENG, WEI YU, ZHENHUA LIU, et al. The inflammation patterns of different inflammatory cells in histological structures of hyperplastic prostatic tissues. *Modelele de inflamație ale diferitelor celule inflamatorii în structurile histologice ale țesuturilor prostatice hiperplazice. Translational Andrology and Urology*, 2020;9(4). ISSN 2223-4691. <https://tau.amegroups.org/article/view/48038>.
171. GRADTZKE, C., BACHMANN, A., DESCAZEAUD A., DRAKE, M., et al. EAU Guidelines on the Assessment of Non-neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms including Benign Prostatic Obstruction. *European Association of Urology. Guidelines* 2015; 67, pp. 1099-1109 <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2014.12.038>.
172. SANDHU, JS., BIXLER, BR., DAHM, P., et al. Management of lower urinary tract symptoms attributed to benign prostatic hyperplasia (BPH): AUA Guideline amendment 2023. *J Urol*. 2023;10.1097/JU.0000000000003698.
173. GABR A. H., ABDELATIF A., MOSTAFA S. EL., ISMAIL A.H., BATNANONUY A. E., EISSAWY M.G., ALI A.I. Morphological parameters of benign prostatic hyperplasia to assess the risk of acute urinary retention. *African Journal of Urology* (2022) 28:25 [doi.org/10.1186/s12301-022-00294-7](https://doi.org/10.1186/s12301-022-00294-7).
174. KIM E.N., LARSON J.A., ANDRIOLE G.L. Management of Benign Prostatic Hyperplasia. *Annu Rev Med* 2016;67:137-51. doi: 10.1146/annurev-med-063014-123902.
175. LIU L, LI Q, HAN P, ET AL. Evaluation of interleukin-8 in expressed prostatic secretion as a reliable biomarker of inflammation in benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2009; 74:340–344. DOI: 10.1016/j.urology.2009.02.064.

176. NICKEL JC, MÉNDEZ-PROBST CE, WHELAN TF, PATERSON RF, RAZVI H. 2010 Update: Guidelines for the management of benign prostatic hyperplasia. *Can Urol Assoc J.* 2010 Oct;4(5):310-6. doi: 10.5489/cuaj.10124. PMID: 20944799; PMCID: PMC2950766.
177. HAN, C., ZHU, L., LIU, X. et al. Differential diagnosis of uncommon prostate diseases: combining mpMRI and clinical information. *Insights Imaging.* 2021 v.12; 79, <https://doi.org/10.1186/s13244-021-01024-3>.
178. DUMBRĂVEANU ION. Aspecte contemporane de diagnostic și tratament a prostatitei cronice [The contemporary aspects on diagnosis and treatment of chronic prostatitis]. *Arta Medica (Chisinau).* 2011; 2(45), pp38-41.
179. KABALA J.E., ROBINSON P.J.A. AND WHITTESTONE T., JENKINS J.P.R. et al. The Urogenital Tract: Anatomy and Investigations & The Bladder and Prostate and Gynaecological Imaging. In *Textbook of Radiology and Imaging.* Ed. by David Sutton, Vol. 2, Cap. 29, 31, 34, 7-th Edition, Churchill Livingstone, 2003: 885-928, 989-1016, 1069-1071.
180. PEARSON R., WILLIAMS P.M. Common questions about the diagnosis and management of benign prostatic hyperplasia. *Am Fam Physician.* 2014;90(11):769-74. PMID: 25611711.
181. GUNEYLI S., WARDE., THOMAS ST., YOUSUF A.N., TRILISKY I., PENG Y., et.al Magnetic resonance imaging of benign prostatic hyperplasia. *Diagn Interv Radio* 2016;22(3):215-9. doi: 10.5152/dir.2015.15361.
182. BANKER HIRAL, SELVARAJAN SANTOSH K. Prostate Imaging. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books>.
183. LERNER LB, MCVARY KT, BARRY MJ, BIXLER BR, DAHM P, DAS AK, GANDHI MC, KAPLAN SA, KOHLER TS, et.al. Management of Lower Urinary Tract Symptoms Attributed to Benign Prostatic Hyperplasia: AUA GUIDELINE PART I-Initial Work-up and Medical Management. *J Urol.* 2021 Oct;206(4):806-817. doi: 10.1097/JU.0000000000002183. Epub 2021 Aug 13. Erratum in: *J Urol.* 2021 Nov;206(5):1339. PMID: 34384237.
184. LERNER LB, MCVARY KT, BARRY MJ, BIXLER BR, DAHM P. et.al. Management of Lower Urinary Tract Symptoms Attributed to Benign Prostatic Hyperplasia: AUA GUIDELINE PART II-Surgical Evaluation and Treatment. *J Urol.* 2021 Oct;206(4):818-826. doi: 10.1097/JU.0000000000002184. Epub 2021 Aug 13. Erratum in: *J Urol.* 2022 Mar;207(3):743. Erratum in: *J Urol.* 2022 Oct;208(4):939. PMID: 34384236.
185. BOBU VICTOR. Considerațiuni actuale privind particularitățile morfologice ale adenomului voluminos de prostată asociat cu prostatită. În: *Intellectus nr.1.* 2016., p 103- 115. IS SN1810-7079.
186. HUANG WEI, CAO JUN-JIE, CAO MIN, WU HONG-SHEN, YANG YONG-YI, XU ZI-MENG, et.al. Risk factors for bladder calculi in patients with benign prostatic hyperplasia. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96(32): e7728. doi: 10.1097/ MD.00000000000007728.
187. MONTIRONI R., SCARPELLI M., MAZZUCHELLI R., CHENG L, LOPEZ-BELTRAN A. The spectrum of morphology in non-neoplastic prostate including cancer mimics. *Histopathology.* 2012 60(1):41-58. doi: 10.1111/j.1365-2559.2011.04000. x.
188. KOHNEN PAUL W., DRACH GEORGE W. Patterns of Inflammation in Prostatic Hyperplasia: A Histologic and Bacteriologic Study. *Journal of Urology.* Volume 121, Issue 6, p.755-760 [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)56980-3](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)56980-3).

189. АЛЕКСАНДРОВ В. П., АЛЕТИН Р.Р., НАЗАРОВ Т. Н., Диагностика и лечение аденомы (доброкачественной гиперплазии) предстательной железы и ее геморрагических осложнений. Publisher, тип. "Береста", 2008; 168 с.; ISBN, 5914920132
190. GHICAVÎ V., TĂNASE A., PLEȘACOV A., VLADANOV I., SCUTELNIC GH., СЕРОИДА Р. Hiperplazia benignă de prostată. Protocol Clinic național PCN-77. MSMPS RM, 2020, 43p <https://repository.usmf.md/handle/20.500.12710/19811>
191. LYAUK Y.K., JONKER, D.M., HOOKER A.C., LUND T.M., KARLSSON M.O. Bounded Integer Modeling of Symptom Scales Specific to Lower Urinary Tract Symptoms Secondary to Benign Prostatic Hyperplasia. *AAPS Journal* 2021; 23:33. DOI: 10.1208/s12248-021-00568-y.
192. KUMSAR S., KOSE O., AYDEMIR H., HALIS F., et.al. The relationship between histological prostatitis and lower urinary tract symptoms and sexual function. *Int Braz J Urol.* 2016; 42(3): 540–545. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2015.0254.
193. MIAH SAIFUL, CATTO JAMES. BPH and prostate cancer risk. *Indian J Urol.* 2014 Apr-Jun; 30(2): 214–218. doi: 10.4103/0970-1591.126909;
194. MENG Y., YU W., LIU Z., ZHANG M., CHEN Y., LI S., FAN Y., HU S., et.al. The inflammation patterns of different inflammatory cells in histological structures of hyperplastic prostatic tissues. *Transl Androl Urol* 2020; 9(4):1639-1649| <http://dx.doi.org/10.21037/tau-20-448>.
195. LOKESHWAR S.D., HARPER B.T., WEBB E., JORDAN A., DYKES T.A., et.al. Epidemiology and treatment modalities for the management of benign prostatic hyperplasia. *Transl Androl Urol* 2019;8(5):529-539 | <http://dx.doi.org/10.21037/tau>.
196. FRANCO JUAN V.A., TESOLIN P., JUNG J.H. Update on the management of benign prostatic hyperplasia and the role of minimally invasive procedures. *Prostate Int.* 2023; 11(1): 1–7. doi: 10.1016/j.pnrl.2023.01.002.
197. ROCCO B., ALBO G., COELHO FERREIRA R., SPINELLI M., COZZI G., et al. Recent advances in the surgical treatment of benign prostatic hyperplasia. *Ther Adv Urol.* 2011 Dec;3(6):263-72. doi: 10.1177/1756287211426301.
198. CEBAN E., TĂNASE A., LUPAȘCO C., GALESCU A., BOTNARI V., și alții. Prostatamol Uno în tratamentul pacienților cu Hiperplazie Benignă de podestă (experiența de 10 ani). *Arta Medica.* 2011, nr 2(45), pp.35-38.
199. PORPIGLIA F., CHECCUCCI E., AMPARORE D., NICULESCU G., VOLPI G., PIRAMIDE F., et al. Urethral-sparing Robot-assisted Simple Prostatectomy: An Innovative Technique to Preserve Ejaculatory Function Overcoming the Limitation of the Standard Millin Approach. *Eur Urol.* 2021;80(2):222-233. doi: 10.1016/j.eururo.2020.09.028.
200. ПОПОВ С.В, ОРЛОВ И.Н., СУШИНА И.В., ВЯЗОВЦЕВ П.В., ГРИНЬ Е.А., МАЛЕВИЧ С.М., СЫТНИК Д.А. Трансуретральная энуклеация аденомы предстательной железы и внебрюшинная эндовидеохирургическая аденомэктомия: послеоперационные результаты и трехмесячное наблюдение. *Астр. мед журнал «Клиническая Медицина».* 2018, с. 51-59. DOI: 10.17021/2018.13.3.51.59;
201. MANICKAM R., NACHIMUTHU S., KALLAPPAN S., PAI MG. Laparoscopic adenomectomy in BPH – Does it have a role today? *Asian J Urol.* 2018; 5(1): 37–41. doi: 10.1016/j.ajur.2017.11.008.

202. CARNEIRO A., SAKURAMOTO P., WROCLAWSKI ML., FORSETO PH., JULIO AD., DOI BAUTZER CR., et al., Open suprapubic versus retropubic prostatectomy in the treatment of benign prostatic hyperplasia during resident's learning curve: a randomized controlled trial. *Int Braz J Urol.* 2016; 42(2): 284–292. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2014.0517;
203. КАМАЛОВ А.А., ГУШЧИН Б.Л., ДОРОФЕЕВ С.Д. и др. Современные аспекты оперативного лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы. *Урология*, 2004, №1. с. 30-34.
204. HUANG SHI-WEI, TSAI CHUNG-YOU, TSENG CHI-SHIN, SHIH MING-CHIEH, et.al. Comparative efficacy and safety of new surgical treatments for benign prostatic hyperplasia: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2019;367:15919 | doi: 10.1136/bmj.15919.
205. COLȚA ARTUR. Tratatamentul endourologic al obstrucției infravezicale provocată de consecințele prostatitei cronice abacteriene. *Rezumatul tezei de doctor în științe medicale*. 2023, p.36. <http://repository.usmf.md/handle/20.500.12710/24293>.
206. MORTON A., WILLIAMS M., PERERA M., TELOKEN P.E., DONATO P., RANASINGHE S., et al. Management of benign prostatic hyperplasia in the 21st century: temporal trends in Australian population-based data. *BJU Int* 2020;126 Suppl 1:18-26. doi: 10.1111/bju.15098. Epub 2020 Jun 17.
207. DALIMOV, Z., HAMANN H., ALAVI-DUNN N., ERNST M., CHEVLI K. PD29-09 trends in minimally invasive surgical therapies for benign prostatic hyperplasia: treatment substitution or treatment expansion effect by prostatic urethral lift? *J Urol.* 2020 doi: 10.1097/JU.0000000000000893.09. Published online.
208. LIN Y., WU X., XU A., REN R., ZHOU X., WEN Y., ZOU Y., et.al. Transurethral enucleation of the prostate versus transvesical open prostatectomy for large benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Urol.* 2016;34(9):1207-19. doi: 10.1007/s00345-015-1735-9.
209. ПАНФЕРОВ А.С., КОТОВ С.В., ЮСУФОВ А.Г., ЕЛАГИН В.В., БЕКРЕЕВ Е.А., и др. Лапароскопическая трансвезикальная аденомэктомия при крупных и гигантских размерах предстательной железы. *Экспериментальная и Клиническая Урология*. 2022; 15(1): 102-110. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-102-110>.
210. ВАСИЛЬЧЕНОК М.И., ШЕРШНЕВ С.П., ЗЕЛЕНИН Д.А., и др. Опыты выполнения экстрауретральной чреспузырной аденомэктомии пациентам с аденомой предстательной железы. *В Урология*, 2012, № 6, с 84-87. [http://elibrary.ru/title\\_about.asp?id=7751](http://elibrary.ru/title_about.asp?id=7751).
2011. ПИКАЛОВ С.М., ГУСЕВ Д.О, АДИЛОВ А.Д., ЗИМИЧЕВ А.А., КЛИМЕНТЬЕВА М.С., и др. Оптимизация подходов к лечению и прогнозированию осложнений доброкачественной гиперплазии предстательной железы. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»*. 2020. № 2. с. 40-50. <https://cyberleninka.ru > article>.
212. СИМЧЕНКО Н. И., БЫКОВ О. Л. Симптомы нижних мочевых путей и качество жизни у больных ДГПЖ после трансуретральной резекции простаты. Сборник материалов «VII Полесский урологический форум». г. Гомель 2023, с.102 -104. [https://gsmu.by > file > konferen > sbornik\\_poles;](https://gsmu.by > file > konferen > sbornik_poles;)

213. KORDAN Y., CANDA AE., KOSEIGLU E., BALBAY D., LAGUNA P., ROSETTE J. Robotic-Assisted Simple Prostatectomy: A Systematic Review. *Journal of Clinical Medicine*. 2020, 9 (6), 1798; <https://doi.org/10.3390/jcm9061798>.
214. SOTIMEHIN A.E., HAILE T., GILL B.C. Contemporary surgical and procedural management of benign prostatic hyperplasia. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* decembrie 2023, 90 (12) 745-753; DOI: <https://doi.org/10.3949/ccjm.90a.23026>.
215. HE W., DING T., NIU Z., HAO CH., LI C., XU1 Z., JING Y., QIN W. Reoperation after surgical treatment for benign prostatic hyperplasia: a systematic review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023; 14: 1287212. doi: 10.3389/fendo.2023.1287212.
216. AGARWAL A, ERYUZLU LN, CARTWRIGHT R, THORLUND K, TAMMELA TL, et al. What is the most bothersome lower urinary tract symptom? Individual- and population-level perspectives for both men and women. *Eur Urol* (2014) 65(6):1211–7. doi: 10.1016/j.eururo.2014.01.019.
217. JAIN A, NASSOUR AJ, KHANNANI H, WINES MP, CHALASANI V, KATELARI P, et al. Australian surgical revision rate for benign prostatic obstruction. *BJU Int* (2023) 131 Suppl 4 :43–7. doi: 10.1111/bju.16031.
218. ШКОДКИН С.В., ЗОЛОТУХИН Д.А, ИДАШКИН Ю.Б. ФИРОНОВ С.А., НЕВСКИЙ А.А., ИВЛЕВ С.Б. Способы профилактики геморрагических осложнений при позади-лонной аденомэктомии. *Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье"*. – 2018. – № 16 с. 40-46. DOI: 10.21626/vestnik/2018-1/07.<https://www.kursk-vestnik.ru>.
219. АДАЩИК В.Г., СТРОЦКИЙ А.В. Методы гемостаза при открытой аденомэктомии. *Медицинские новости*. 2018; №7, с. 3–6. [https://cyberleninka.ru > article](https://cyberleninka.ru/article).
220. MINA S.H., GARCIA-PERDOMO H.A. Effectiveness of tranexamic acid for decreasing bleeding in prostate surgery: a systematic review and meta-analysis. *Cent European J Urol*. 2018; 71(1): 72–77. doi: 10.5173/cej.2017.1581.
221. ABHIMANYU G., SHIVAM P., NACHIKET V., GOVIND SH. Efficacy of tranexamic acid in decreasing primary hemorrhage in transurethral resection of the prostate: A novel combination of intravenous and topical approach. *Urology Annals*. 2021; 13(3): p. 238-242 | DOI: 10.4103/UA.UA\_41\_20.
222. YOON H.S., KIM M.H., PARK J.S., CHOO M.S., JEONG S.J., OH S.J. Risk Factors for Transurethral Coagulation for Hemostasis During Holmium Laser Enucleation of the Prostate. *Int Neurourol J*. 2022; 26(2): 153–160. doi:10.5213/inj.2142414.207;
223. AL-SHUKRI SK, GIORGOBIANI TG, AMDII RE, AL-SHUKRI AS. Urinary dysfunction in patients with unsatisfactory results of surgical treatment of benign prostatic hyperplasia]. *Vestnik Khirurgii im. II Grekova*. 2017;176(6):66-72. <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2017-176-6-66-70>.
224. AUA GUIDELINE AMENDMENT: MANAGEMENT OF LUTS ATTRIBUTED TO BPH: Management of Lower Urinary Tract Symptoms Attributed to Benign Prostatic Hyperplasia: *Jurnal of urology*. 2023. Vol. 211, 11-19, <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000003698>
225. Management of Benign Prostatic Hyperplasia. American Urological Association 2010. Available online: [https://www.auanet.org/guidelines/benign-prostatic-hyperplasia-\(bph\)-guideline/benign-prostatic-hyperplasia-\(2010-reviewed-and-validity-confirmed-2014\)](https://www.auanet.org/guidelines/benign-prostatic-hyperplasia-(bph)-guideline/benign-prostatic-hyperplasia-(2010-reviewed-and-validity-confirmed-2014)). doi: 10.21037/tau.2019.10.01

- 226.SPINEI L. Metode de cercetar și de analiză a stării de sănătate. Ch.:S.n, 2012 (I.S.F.E.P „Tipografia Centrală.-512p. ISBN 978-9975-53-163-4.
- 227.PCN-77 Protocol Clinic Național: Hiperplazia benignă de prostată. GHICAVÎI, V., TANASE, A., PLEȘCOV, A., PLEȘACOV, A., et.al. MS R.Moldova, Chișinău 2020; 43p. [https://msmps.gov.md > uploads > 2021/04 > PCN-77.](https://msmps.gov.md/uploads/2021/04/PCN-77)
- 228.PCN-262. Protocol Clinic Național: Prostatita acută și cronică. Dumbrăvianu, I., Tanase ,A., Ceban, E, Ghicavîi, V., și alt. MS R.Moldova, Chișinău 2016; 31p. [https://msmps.gov.md > 15252-PCN-262.](https://msmps.gov.md/15252-PCN-262)
- 229.SHAKUR, A., HAMES, K., O'SHEA, A., HARISINGHANI, M.G. Prostatitis: imaging appearances and diagnostic considerations. *Clinical Radiology* 2021, Vol 76, nr 6. Pp.416-426. Published:February 22, 2021DOI:[https://doi.org/10.1016/j.crad.2021.01.007.](https://doi.org/10.1016/j.crad.2021.01.007)
230. TSIKAS D. Assessment of lipid peroxidation by measuring malondialdehyde (MDA) and relatives in biological samples: Analytical and biological challenges. *Anal Biochem.* 2017 May 1;524:13-30. doi: 10.1016/j.ab.2016.10.021. Epub 2016 Oct 24. PMID: 27789233.
- 231.SHAHIDM M., ZAHEER, S., MUBEEN, A., RAHMAN, K. The Role of Intraoperative Cytology in the Diagnostic Evaluation of Ovarian Neoplasms. *Acta Cytologica* 2012; 56 (5), p. 467–473. DOI: 10.1159/000339394.
- 232.ELEC, S., COLOSI, H.A. Prognostic Factors for the Success of Transurethral Microwave Thermotherapy of the Prostate. *Applied Medical Informatics* Vol. 28, No. 2/2011, pp: 31-40.
- 233.BOBU, V., ODOVENCO, V., PLEȘCA, E., CARIOIAN, V., TANASE A. Evaluarea morfologică a prostatitei și adenomului prostatic în decese incidentale, urogenital non-morbide = Morphological evaluation of prostatic prostrations and prostatic adenomes in incidental, non-morbid urogenital deces. *Revista Română de Urologie.* 2018, nr. 2 (vol.17), pp. 56. ISSN 1223-0650.
- 234.FATHI-AZARBAYJANI A, JOUYBAN A. Surface tension in human pathophysiology and its application as a medical diagnostic tool. *Bioimpacts.* 2015;5(1):29-44. doi: 10.15171/bi.2015.06. Epub 2015 Feb 28. PMID: 25901295; PMCID: PMC4401165.
- 235.РЕМИЗОВ, А.Н., МАКСИНА, А.Г., Потапенко А.Я. Медицинская и биологическая физика, Учебник для ВУЗ-ов,2003, стр.127.ISBN 5-7107-5001-8.
- 236.ȚĂNASE, A., BOBU, V., GUDUMAC, V., PLEȘCA, E., CARAION, V., COSTENCO, E., GUȚU, C. Particularitățile activității enzimelor lizozomale din serul sangvin în adenomul prostatic și la nivelul lojei după adenomectomia transvezicală cu utilizarea drenului endouretral al lojei. In: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină* , 2016, nr. 2(66), pp. 121-124. ISSN 1729-8687.
- 237.CONUS S., SIMON H. U. Cathepsines: key modulators of cell death and inflammatory responses. In: *Biochem.Pharmacol.*, 2008; nr. 76(11), p. 1374-1382.
238. KUDO T., KIGOSHI H., HAGIWARA T., TAKINO T.,ET AL. CATHEPSIN G, A Neutrophil Protease, Induces Compact Cell-Cell Adhesion in MCF-7 Human Breast Cancer Cells. *Hindawi Publishing Corporation Mediators of Inflammation*, 2009 Volume 1, Article ID 850940, 11 pages. doi:10.1155/2009/850940.
- 239.GUDUMAC V., TAGADIUC O., RÎVNEAC V., SARDARI V. et al. Investigații biochimice. Elaborare metodică. *Micrometode.* Vol.II. Ch.: Elena V. I. SRL, 2010, 104 p.

- 240.SPSS Statistics 17.0 Brief Guide. ISBN-13: 978-1-56827-401-0. US [https://www.sussex.ac.uk/its/pdfs/SPSS\\_Statistics\\_Brief\\_Guide\\_17.0.pdf](https://www.sussex.ac.uk/its/pdfs/SPSS_Statistics_Brief_Guide_17.0.pdf).
241. LIAUDET-COOPMAN E, BEAUJOUIN M, DEROCQ D, GARCIA M, ET.AL. CATHEPSIN D: newly discovered functions of a long-standing aspartic protease in cancer and apoptosis. In.: Cancer Lett. 2006 Jun 18;237(2):167-79. PMID:16046058.
242. Metode de cercetare a metabolismului hepatic. Elaborare metodică / V GUDUMAC, V RÎVNEAC, O TAGADIUC, et al. USMF „Nicolae Testemițanu”. 2012 (Tipografia „Tehnica-Info”), 162 p.
243. DEL RIO D, STEWART AJ, PELLEGRINI N. Are view of recent studies on malondialdehyde as toxic molecule and biological marker of oxidative stress. Nutr Metab Cardiovasc Dis.;15(4):316-28 (2005).
244. **BOBU, V.**, GUDUMAC, V., TANASE, A., ZOTA, IE., CAROIAN, V., COSTENCO, E. Changes of free radical oxidation and of antioxidant defense system in peripheral blood and fluid discharged from prostate draining lodge in large transbladder adenomectomy. Curierul Medical. 2016, vol. 59, nr 1, pp. 32-37. ISSN 1875-0666.
245. **BOBU, V.**, PETROVICI, V., ZOTA, Er., RUSU, S., RENIȚA, V., BÎRSAN, M., BANOV, P. Particularități morfopatologice în hiperplazia nodulară benignă de prostată. In: Arta Medica , 2011, nr. 4(47), pp. 9-15. ISSN 1810-1852.
246. ZOTA, Eremia, **BOBU, Victor**, PETROVICH, Virgil, SINIȚÎNA, Lilia, TĂNASE, Adrian. The statistical evaluation of concomittant pathologic processes in prostatic adenoma. In: Curierul Medical, 2013, nr. 4(56), pp. 10-16. ISSN 1875-0666.
247. PETROVICI V. Metode de explorări imunohistochimice și de electronmicroscopie. În.: Teză de doctor în medicină „Particularități clinico-morfologice ale hidatidozei hepatice la copil”. Chișinău 2012, p.53-54.
248. ZOTA, Eremia, **BOBU, Victor**, DAVID Valeriu., PLEȘCA, Eduard, IEȘEANU, Artur, BUMBU, A.. Inflamația și profilul imunohistochimic al populației limfocitare în adenomul prostatic și la limita capsulei chirurgicale prostatice reziduale după adenomectomie. In: Arta Medica , 2019, nr. 1(70), pp. 68-71. ISSN 1810-1852.
249. CHAN Y. H. Biostatistics 104: Correlational Analysis. In: Singapore Med J. 2003, vol. 44, nr.. 12, p. 614-619.
250. ХОЛИАФЯН А.А. Современные статистические методы медицинских исследований, 2008, 320с. //urss.ru/cgi-bin-db.pl?lang=/=Ru&blang=ru&page=Book&id=64320&list=549.
251. LUPAȘCU-VOLENTIR. Particularități clinico-evolutive ale bolii mixte a țesutului conjunctiv și elucidarea unor markeri genetici. Chișinău. 2009, Teză de doctor în medicină, 140 p.
252. CHEUNG K. W., SO H. C. A multidimensional scaling framework for mobile location using time-of arrival measurements. In: Signal Processing. 2005, vol 53, nr. 2, p. 460-470.
253. NEYMARK, A.I., NEYMARK, B.A., NOZDRACHEV, N.A. MELNIK, M.A. KOVALEVA, YU.S. Prevention of infectious and inflammatory complications during TUR of the prostate using Orcepol VM. Экспериментальная и клиническая урология. 2022, nr 1, сс. 155-160. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-155-160>.
254. RAMISHVILI, L., ZIBZIBADZE, M., ALIBEGASHVILI M., CHIGOGIDZE, T., GORDEZIANI, M., GABUNIA, N., et al. Journal of Biological Physics and Chemistry. 2016 Nr.16, pp167-171. doi: 10.4024/18RA16A.jbpc.16.04.

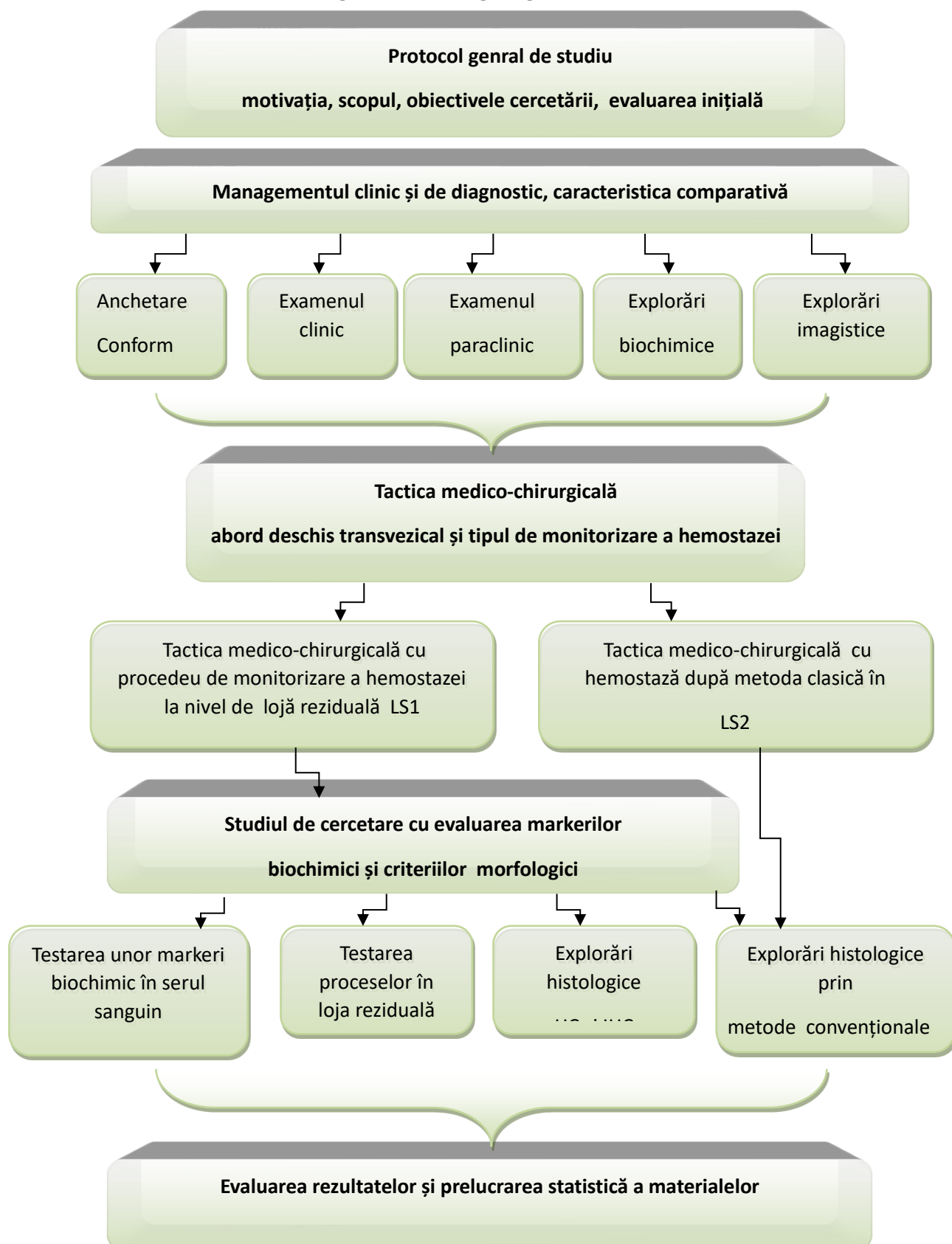
255. WANG X, LIN WJ, IZUMI K, JIANG Q, LAI KP, XU D, FANG LY, LU T, LI L, XIA S, CHANG C. Increased infiltrated macrophages in benign prostatic hyperplasia (BPH): role of stromal androgen receptor in macrophage-induced prostate stromal cell proliferation. *J Biol Chem.* 2012 May 25;287(22):18376-85. doi: 10.1074/jbc.M112.355164. Epub 2012 Apr 2. PMID: 22474290; PMCID: PMC3365773.
256. BOBU, V., GUDUMAC, V., PLEȘCA, E., GUȚU, C., CAROIAN, V., COSTENCO, E., TANASE, A. Profilul biochimic al proceselor proteolitice din serul sanguin în adenomul prostatic și la nivelul lojei după adenomectomia transvezicală cu utilizarea drenului endouretral în loja prostatică. In: *Arta Medica.* 2015, nr. 4(57), pp. 75-78. ISSN 1810-1852.
257. OLALEKAN OM, CHRIS AD, TOLULOPE FD, ANDERSON EL, PATRICK AT, et al. (2013) Roles of Cell Cycle Regulators [p53, Cathepsin-D and Bax] in Prognostic Determination of Prostate Cancer and Benign Prostatic Hyperplasia. *J Carcinog Mutagen S6:* 007. doi:10.4172/2157-2518.S6-007.
258. MENG Y, YU W, LIU Z, ZHANG M, CHEN Y, LI S, FAN Y, HU S, ZHANG K, ZHANG Q, JIN J. The inflammation patterns of different inflammatory cells in histological structures of hyperplastic prostatic tissues. *Transl Androl Urol.* 2020 Aug;9(4):1639-1649. doi: 10.21037/tau-20-448. PMID: 32944525; PMCID: PMC7475681.
259. KULINSKIY V.I., KOLESNICHENKO L.S. Glutathione system. Other enzymes, thiol-disulfide exchange, inflammation, and immunity function. *Biomed. Chemistry.* 2009;55(4):365-380.
260. DEL RIO D, STEWART AJ, PELLEGRINI N. Are view of recent studies on malondialdehyde as toxic molecule and biological marker of oxidative stress. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2005;15(4), pp. 316-328.
261. BEZERRA, F.S., LANZETTI, M., NESI, R.T., NAGATO, A., C., et al. Oxidative Stress and Inflammation in Acute and Chronic Lung Injuries *Journal List, Antioxidants (Basel).* doi: 10.3390/antiox12030548.
262. FINKEL T. Signal transduction by reactive oxygen species. *Journal of Cell Biology.* 2011; nr. 194(1), pp. 7–15. doi: 10.1083/jcb.201102095.
263. MITSUNARI K., MIYATA, Y.,\* MATSUO, T., MUKAE, Y., OTSUBO A., HARADA J., et al. Pharmacological Effects and Potential Clinical Usefulness of Polyphenols in Benign Prostatic Hyperplasia. *Journal List Molecules.* 2021. nr 26(2): 450. doi: 10.3390/molecules26020450.
264. DURU ROMANDA, NJOKU OBIOMA, MADUKA IGNATIUS. Oxidative Stress Indicators in Patients with Prostate Disorders in Enugu, South-East Nigeria. *BioMed Research International.* 2014, Article ID 313015, 6 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/313015>.
265. MENG, Y., YU, W., LIU, Z., ZHANG, M., CHEN, Y., LI, SH., FAN, Y., HU, SH., ZHANG, K., et al. The inflammation patterns of different inflammatory cells in histological structures of hyperplastic prostatic tissues. *Transl Androl Urol.* 2020, nr 9(4): 1639–1649. doi: 10.21037/tau-20-448.
266. АБОЯН, И.А., ТОЛМАЧЕВ, А.Н., ЛЕМЕШКО, С.И. Морфологическая характеристика ткани гиперплазии предстательной железы при хроническом простатите. *Экспериментальная и клиническая урология.* 2020 №4; сс. 82-88.



267. MAGRI, V., BOLTRI, M., CAI, T., COLOMBO, R., CUZZOCREA, S., et al. Multidisciplinary approach to prostatitis. *Arch Ital Urol Androl* 2019;90(4): 227-248. <https://doi.org/10.4081/aiua.2018.4.227>.
268. GANDAGLIA, G., ZAFFUTO, E., FOSSATI, N., CUCCHIARA, V., MIRONE, V., MONTORSI, F., et al. Therole of prostatic inflammation in the development and progression of benign and malignant diseases. *Curr Opin Urol* 2017;27(2):99-106. <https://doi.org/10.1097/MOU.0000000000000369>.
269. CHOI, J.B., MIN S.K. Complicated urinary tract infection in patients with benign prostatic hyperplasia. *Journal of Infection and Chemotherapy* 2021, nr. 27, pp.1284–1287. [doi.org/10.1016/j.jiac.2021.06.006](https://doi.org/10.1016/j.jiac.2021.06.006).
270. **BOBU, V.G.**, BÂRSAN, M.R., ZOTA, I., BANOVA, P.V., SINITINA, L. C140 Considerations over coexisting chronic prostatitis in BPH. In: *European Urology Supplements*. 2011, issue 9(10), pp. 647. ISSN 1569-9056. [https://doi.org/10.1016/S1569-9056\(11\)61720-X](https://doi.org/10.1016/S1569-9056(11)61720-X).
271. **BOBU, V.** Prostatita marginal pozitivă la limita capsulei chirurgicale ale prostatei reziduale după adenomectomie = Positive marginal prostate at the limit of the surgical capsule of the residual prostate after adenectomy. In: *Revista Română de Urologie*. 2019, nr. 2(18), pp. 51. ISSN 1223-0650.
272. NAIYILA, X.; LI, J.; HUANG, Y.; CHEN, B.; ZHU, M.; LI, J.; CHEN, Z.; YANG, L.; AI, J.; WEI, Q.; et al. A Novel Insight into the Immune-Related Interaction of Inflammatory Cytokines in Benign Prostatic Hyperplasia. *J. Clin. Med.* 2023, 12, 1821. <https://doi.org/10.3390/jcm12051821>
273. OSENI, S.O.; NAAR, C.; PAVLOVIĆ, M.; ASGHAR, W.; HARTMANN, J.X.; FIELDS, G.B.; ESIÖBU, N.; KUMI-DIAKA, J. The Molecular Basis and Clinical Consequences of Chronic Inflammation in Prostatic Diseases: Prostatitis, Benign Prostatic Hyperplasia, and Prostate Cancer. *Cancers* 2023, 15, 3110. <https://doi.org/10.3390/cancers15123110>.
274. ZOTA E., **BOBU V.**, PETROVICI V., SINITSINA L., TANASE A. The statistical evaluation of concomitant pathologic processes in prostatic adenoma. *Curierul Medical*. 2013, vol. 56, no 4, pp. 10-16. ISSN 1875-0666

## ANEXA 1. Designul general de studiu, chestionar, anchete de cercetare

Figura A1.1. Designul general al studiului



**Figura A1.2. Chestionar de anchetare clinico-paraclinică.**

**CHESTIONAR NR. \_\_\_\_\_ LOTUL \_\_\_\_\_**

Aprobat 2011.

1. Fișa.med. \_\_\_\_\_ Nume: \_\_\_\_\_; Prenume \_\_\_\_\_; vârstă \_\_\_\_\_

2. Vârsta grupare / ani: 1. ≤40a. / 2. 40-50a. / 3. 50-60a. / 4. 60 -70a. / 5. 70- 80a.

3. Adresa \_\_\_\_\_ tel.(da/nu) \_\_\_\_\_;

4. Data internării: \_\_\_\_\_; nr. zile pat de spitalizare \_\_\_\_\_ z/p; nr. zile pat p/o \_\_\_\_\_;

5. Diagnosticul clinic : Adenom de prostată, gr \_\_\_\_\_;

Complicații: RCU / RAU; Sondă uretrală / Epicistostomă (troacără / deschisă); altele: \_\_\_\_\_;

\_\_\_\_\_;

**Concomitent** \_\_\_\_\_;

Diabet zharat/ HTA gr. \_\_\_\_\_; CPI / Maladii ap.respirator / maladii TGI / Boala varicoasă; 2 și > maladii / prostatită cronică în anamneză (da/nu) \_\_\_\_\_ Pielonefrită cronică (da/nu) \_\_\_\_\_ Calculi a v/u (solitar/multiplu) \_\_\_\_\_; Urolitiază \_\_\_\_\_; / IRC \_\_\_\_\_

5. **Anamneza:** Frecvența micțiilor \_\_\_\_\_/24 ore, nocturia \_\_\_\_\_ ori/noapte \_\_\_\_\_;

Durata simpromaticii (obstructive / iritative) \_\_\_\_\_ ani

Timpul după RAU \_\_\_\_\_ luni, rezolvată prin: sondă uretrală / epicitostomă (troacără / deschisă), \_\_\_\_\_;

Tratament conservativ( da/nu) \_\_\_\_\_; Durata \_\_\_\_\_; IPSS \_\_\_\_\_; QoL \_\_\_\_\_;

6. **Date de laborator:**

**Analiza generală a sîngelui, biochimie, ionograma**

| Indici                   | preoperator | postoperator |
|--------------------------|-------------|--------------|
| Eritrocite mln           |             |              |
| HG.                      |             |              |
| Leucocite, mii           |             |              |
| leucocite nesegmentate % |             |              |
| Uree                     |             |              |
| Creatinina               |             |              |
| Protrombina              |             |              |
| Fibrinogen               |             |              |

**Analiza generală de urină**

| Indici               | parametri                                      |
|----------------------|--|
| Reacția              | 1.Acidă; 2.Bazică; 3.Neutră                    |
| Proteinurie          | 1.Da (>0,033g/l); 2. Nu                        |
| Leucociturie         | 1. Da (>10); 2. Nu                             |
| Eritrociturie        | 1. Da (>5); 2. Nu                              |
| Sărui de urină       | 1.Urați; 2.Oxalați; 3.Fosfați; 4.mixte; 5.Nu-s |
| Urocultura           | Nu sa efectuat/ Negativă / Pozitivă            |
| ❖ germeni depistați: | _____ titru _____                              |

7. PSA(da/nu ):în ser sanguin \_\_\_\_\_ mg/l ; PSA din în lojă: 2-3h \_\_\_\_\_/24h \_\_\_\_\_; PSA în ser sanguin: 2-3h \_\_\_\_\_/24h \_\_\_\_\_; mg/l

8. **Per Rectum** \_\_\_\_\_

9. USG/TRUS: prostata \_\_\_\_\_ x \_\_\_\_\_ cm; Volumul \_\_\_\_\_ cc; Urina reziduală \_\_\_\_\_ ml; \_\_\_\_\_;CT(da/nu) \_\_\_\_\_; altele \_\_\_\_\_

9.UIV norma \_\_\_\_\_

10.Uretricitografie \_\_\_\_\_

11.Biopsia prostatei: \_\_\_\_\_ displazii/neoplazii (da/nu) \_\_\_\_\_

12.Tipul intervenției \_\_\_\_\_ aplicarea a procedului de monitorizare a lojei (da/nu) \_\_\_\_\_ acord info.(da/nu) \_\_\_\_\_

13.Timpul intervenției \_\_\_\_\_ minute/h; Suturarea lojei(nu/da) \_\_\_\_\_;nr.suturii \_\_\_\_\_;Pierderea de sînge i/o \_\_\_\_\_ ml; Tracția \_\_\_\_\_ min;

14. **R.Rivalta** \_\_\_\_\_, **examn citologic** \_\_\_\_\_

15. **Rezultatele tratamentului:**

- ❖ Hemoragie p/o: precoce / tardivă (da/nu) \_\_\_\_\_ ml;
- ❖ Febră dup tratament (da/nu) \_\_\_\_\_;
- ❖ Cicatrizarea plășii (primar / secundară)
- ❖ Fistulă urinară / Extravazare a urinei (da/ nu) \_\_\_\_\_

**Rezultat:** Însănătoșire; sătisvăcător; nesătidfăcător

Înlăturarea sondei la \_\_\_\_\_ zi p/o

Recateterizare (da/nu) \_\_\_\_\_

Restabilirea micțiilor desinestătător la \_\_\_\_\_ zi p/o

Tamponarea v/ur.(da/nu) \_\_\_\_\_; rezolvarea tamponadei \_\_\_\_\_

Complicații precoce inflamatorii: pielonefrită / cistită / uretrută/ orhoepidimită (da/nu) \_\_\_\_\_

Complicații tardive: strictura uretrei segmentului bulbar/prostatic; scleroza col v/u; prevezică; incontinență; nefrolitiază, cistolitiază

15. **Catamnez.**

| Ind. | luni | 1 lună | 3 luni | 6 luni | 12 luni |
|------|------|--------|--------|--------|---------|
| IPSS |      |        |        |        |         |
| QoL  |      |        |        |        |         |

16. **Note** \_\_\_\_\_

Executat \_\_\_\_\_

**Figura A1.3. Ancheta criteriilor de evaluare histologică a proceselor concomitente atestate în hiperplazia nodulară benignă de prostată**

**Ancheta de evaluare histologică**

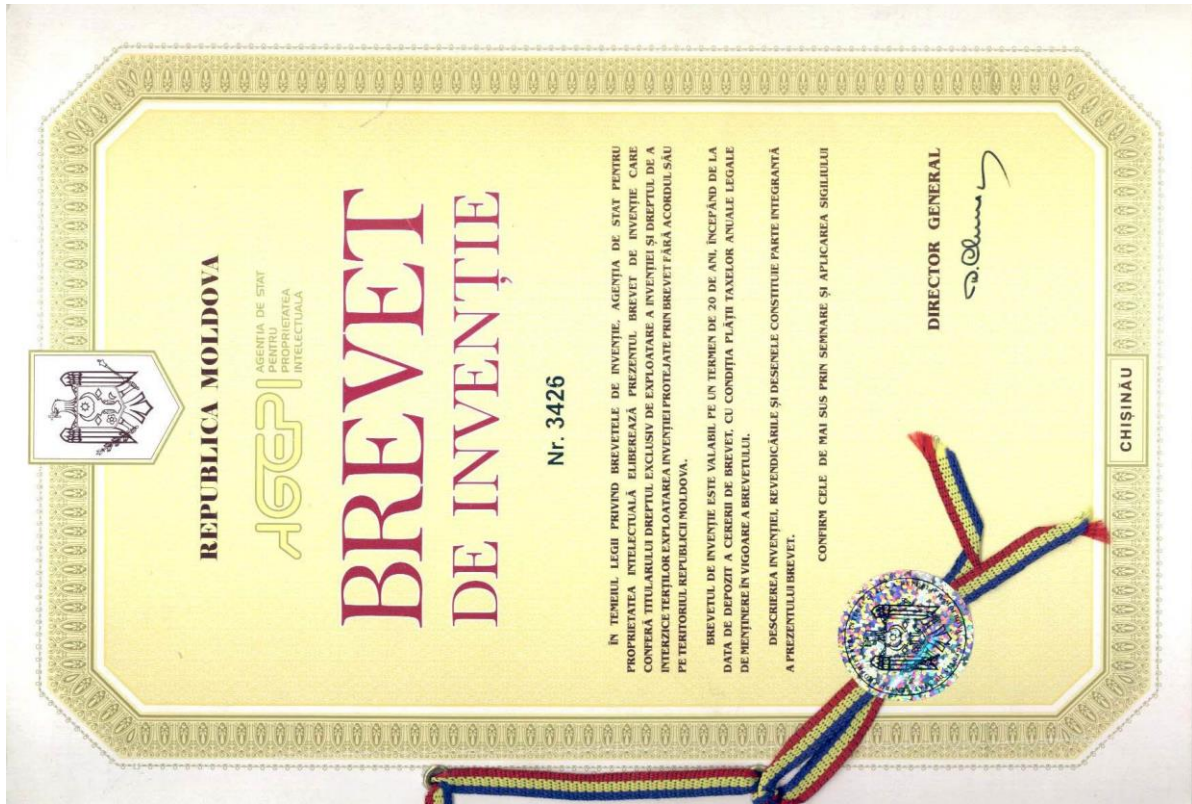
1. Nr. anchetei \_\_\_\_\_ Numele Prenumele (sau alt cod) \_\_\_\_\_ Lotul de studiu \_\_\_\_\_ .
2. Numărul de probe prelevate \_\_\_\_\_; Numărul de teste histologice \_\_\_\_\_ metoda de colorație \_\_\_\_\_
3. Gradația leziunilor, unde: "0"/"-"-absent; "+"- slab; "++"- moderat; "+++"-marcant;
4. Gradația agresiunii inflamatorii/activitate proliferativă): gr. I (0 sau "-"-absent); gr. II ("+"- slab); gr. III ("++" moderată); gr. IV( "+++" marcantă; gr. V ("++++") -excesiv;
5. Gradarea morfogenezei/ activității proliferativ a nodulilor HBP: I stadiu- formarea adenomului imatur;  
 II stadiu - mărirea cantitativă a structurilor glandulare care formează centre proliferative; III stadiu - apariția în zonele periferice a noilor centre/focare proliferative; IV stadiu - retenția eliminării secretului acinusurilor centrelor proliferative cu dilatare chistică; V stadiu - acinusuri ce formează centre proliferative, sau majoritatea lor sunt chistic dilatate cu atrofia epitelului


**Forma generală**

| În funcție de structură                                     | Stroma fibro-musculară | Structurile glandulare | Unitățile glandulare a nodulului |                 |                | La periferi nodulului | În loja reziduală |
|---|------------------------|------------------------|----------------------------------|-----------------|----------------|-----------------------|-------------------|
|   |                        |                        | Stroma inter-glandulară          | Intra-glandular | Peri-glandular |                       |                   |
| <b>Indicii</b>  |                        |                        |                                  |                 |                |                       |                   |
| <b>I. Procese inflamatorii</b>                              |                        |                        |                                  |                 |                |                       |                   |
| a) <b>Foram de răspândire</b>                               |                        |                        |                                  |                 |                |                       |                   |
| ➤ <i>desfășurat după formă</i>                              |                        |                        |                                  |                 |                |                       |                   |
| b) <b>Caracterul celular inflamator</b>                     |                        |                        |                                  |                 |                |                       |                   |
| ➤ <i>desfășurat -fenotipul celular</i>                      |                        |                        |                                  |                 |                |                       |                   |
| c) <b>Procese stroma-vascular</b>                           |                        |                        |                                  |                 |                |                       |                   |
| ➤ <i>desfășurat -tipul leziunilor</i>                       |                        |                        |                                  |                 |                |                       |                   |
| <b>II. Procese distrofice</b>                               |                        |                        |                                  |                 |                |                       |                   |
| ➤ <i>desfășurat -caracter, localizare</i>                   |                        |                        |                                  |                 |                |                       |                   |
| <b>III. Tulburări circulatorii</b>                          |                        |                        |                                  |                 |                |                       |                   |
| ➤ <i>desfășurat - caracter, tip</i>                         |                        |                        |                                  |                 |                |                       |                   |
| <b>IV. Test histobacterioscopic</b>                         |                        |                        |                                  |                 |                |                       |                   |
| ➤ <i>testul agenției mico-bacterieni</i>                    |                        |                        |                                  |                 |                |                       |                   |
| <b>V. Caracterul activității proloferative/morfogenezei</b> |                        |                        |                                  |                 |                |                       |                   |
| ➤ <i>după stadii-caracter, răspândire</i>                   |                        |                        |                                  |                 |                |                       |                   |

Executori: medic. Morfopatolog \_\_\_\_\_ Doctoratul \_\_\_\_\_


**Anexa 2. Brevete de invenție, OS și certificate de inovator la tema tezei  
 Figura A2.1. Brevet de invenție nr.3426. din 2007.11.20, (BOPI nr 11/2007)  
 „Dispozitiv urologic pentru drenare”**





**MD 3426 G2 2007.11.30**

**REPUBLICA MOLDOVA**



**REPUBLICA MOLDOVA**

(19) Agenția de Stat  
 pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **3426** <sup>(13)</sup> G2  
 (51) Int. Cl.: *A61M 25/70* (2006.01)

**(12) BREVET DE INVENȚIE**

|  |  |
|--|--|
| (21) Nr. depozit: a 2007/0031<br>(22) Data depozit: 2007/02/02   | (45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului:<br>2007.11.30, BOPI nr. 11/2007 |
| (71) Solicitant: BOBU Victor, MD<br>(72) Inventator: BOBU Victor, MD; FĂNĂȘE Adrian, MD<br>(73) Titular: BOBU Victor, MD |  |

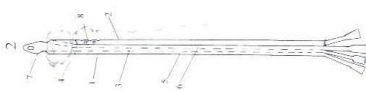
**(54) Dispozitiv urologic pentru drenare**

**(57) Rezumat:**

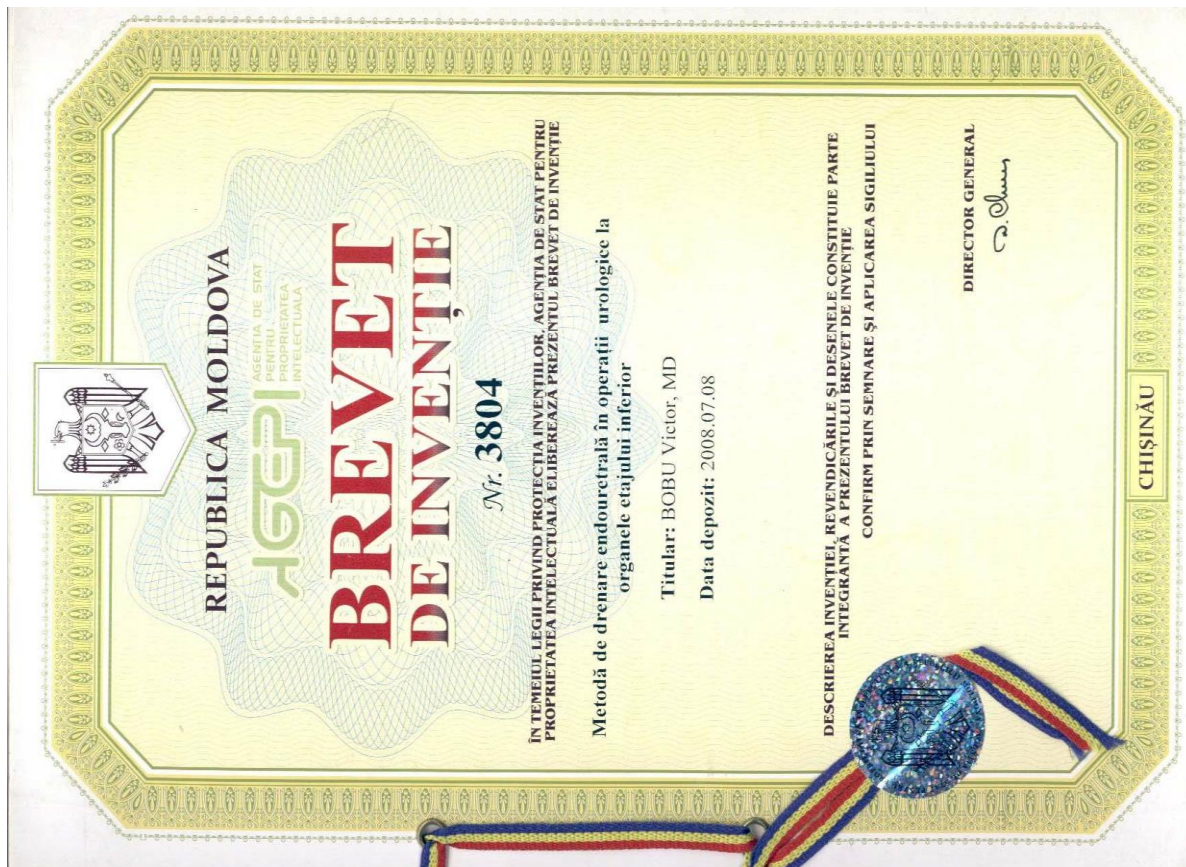
Invenția se referă la medicină, și anume la tehnica medicală și poate fi utilizată în urologie pentru tratamentul postoperator al pacienților după îndepărtarea adenomului de prostată.

Esența invenției constă în aceea că dispozitivul include două tuburi sințetice (1, 2), care sunt unite pe o linie de-a lungul axei lor longitudinale. În tubul (1) cu un diametru mai mare sunt executate trei canale (3, 5, 6), prin canalele (5) se pompează aer într-un balonș elastic (4) amplasat în capătul distal al dispozitivului, iar canalele (3, 6) sunt conectate prin balonșul (4) la centrul flexor cu un orificiu la partea laterală în cadrul distal (7) al dispozitivului și sunt destinate pentru introducerea și, respectiv, evacuarea lichidului. Tubul (2) are un diametru mai mic și se termină cu multiple orificii pe partea laterală a capătului lui distal (8) sub balonșul elastic (4).

Revențiar: 1  
 Figură: 1



**Figura A2.2. Brevet de invenție nr.3804. din 2009.01.31, (BOPI nr 1/2009)  
„Metodă de drenare endouretrală în operații urologice la organele etajului inferior”**



MD 3804 G2 2009.01.31

REPUBLICA MOLDOVA

(19) Agenția de Stat  
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) 3804 (13) G2  
(51) Int. Cl.: A61M 27/00 (2006.01)  
A61B 17/00 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE

|   |  |
|---|--|
| (21) Nr. depozit: a 2008 0187<br>(22) Data depozit: 2008.07.08  | (45) Data publicării hotărârii de<br>acordare a brevetului:<br>2009.01.31, BOPI nr. 1/2009 |
| (71) Solicitant: BOBU Victor, MD<br>(72) Inventatori: BOBU Victor, MD; ȚĂNĂȘE Adrian, MD; EȘANU Constantin, MD; GUTU Constantin, MD; CARAION Vladimir, MD; IPATH Boris, MD; CHIRIȚA Lița, MD; PLEȘCA Eduard, MD; EȘANU Artur, MD<br>(73) Titular: BOBU Victor, MD |  |

(54) Metodă de drenare endouretrală în operații urologice la organele etajului inferior

(57) Rezumat:

1 Invenția se referă la medicină, și anume la urologie și poate fi utilizată pentru profilaxia complicațiilor postoperatorii după intervenții urologice cu o drenare endouretrală la prostata sau uretră.

2 Esența invenției constă în aceea că după efectuarea intervenției urologice prin metoda descrisă și vezica urinară în plajă operatorie se introduce concomitent o sondă Foley cu trei canale și o sondă cu un singur canal cu orificii laterale cu siguranță capetelor lor distale de piele. Apoi prin primul canal al sondei Foley se pompează în balonul ei, care se află în vezica urinară, un lichid steril, iar prin al doilea canal se introduce o soluție antisepctică.

3 totodată prin a doua sondă se introduce o soluție hemostatică, se închid ambele sonde pentru 30...40 min până la stoparea hemoragiei, apoi ele se deschid și se elimină pasiv soluțiile utilizate, după care se introduce repetat soluție antisepctică, procedura se repetă de 3...4 ori pe zi, timp de 6...7 zile.

4 Revendecile: 1

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

MD 3804 G2 2009.01.31

**Figura A2.3. Certificate de Inovator USMF:  
nr.5082 din 02.04.12 ; nr.5088 din 15.04.2012**



Drer area lojei adenomului de prostata în  
adenomectomie transvez cală



Dispozitive de drenare în adenomectomie de prostată

**Figura A2.4. Certificate de Inovator IP USMF:**  
nr.5084 din 02.04.2012. ; nr.5085 din 02.04.2012.



Tratamentul local antibacterian în perioada postoperatorie a adenomectomiei transvezicale



Tratamentul local analgetic în perioada postoperatorie a adenomectomiei transvezicale



Figura A2.5. Certificat Seria OS nr. 624/2950 din 35.03.2011

  
**REPUBLICA MOLDOVA**  
**AGENȚIA DE STAT PENTRU PROPRIETATEA INTELECTUALĂ**

**CERTIFICAT**

**DE ÎNREGISTRARE A OBIECTELOR OCROTITE DE DREPTUL  
DE AUTOR ȘI DREPTURILE CONEXE**

Seria OS nr. 624/2950  
din 25 martie 2011

In temeiul Legii privind dreptul de autor și drepturile conexe nr. 139 din 02.07.2010  
“Considerațiuni contemporane a particularităților morfologice în hiperplazia  
(denunțarea operei / interpretări / sonograme)  
benignă de prostată în formularea unui conceput clinico-morfologic asupra  
caracteristicilor patogenice coexistente.” Operă științifică

a fost înregistrată în Registrul de Stat al operelor ocrotite de dreptul de autor și drepturile conexe.

Titular(i) a drepturilor nepatrimoniale  
Bobu Victor Gheorghe, Zota Eremei Gherasim, Petrovici Vergil Gheorghe, Guțu Constantin Vasile  
(numele de familie, prenumele, patronimicul)

Titular(i) a drepturilor patrimoniale  
Bobu Victor Gheorghe, Zota Eremei Gherasim, Petrovici Vergil Gheorghe, Guțu Constantin Vasile  
(numele de familie, prenumele, patronimicul (denunțarea))

 Director General 

Chișinău

**Anexa 3. Act de implementare a procedurii novator în practica medicală**  
**Figura A3.1.** Act de implementare aprobat în 2012 a: „Metodă de drenare endouretrală în operații urologice la organele etajului inferior” (Brevet de invenție nr 3804, BOPI nr 1/2009) în secția de urologie a IMSP SCM ”Sf.Treime”



**ACT DE IMPLEMENTARE**

**1. Denumirea metodei pentru implementare:**

Metodă de drenare endouretrală în operații urologice la organele etajului inferior.  
(Brevet de invenție N 3804 2009.01.31, BOPI nr.1/2009)

**2. De cine este propusă, locul de muncă:**

Titular: Bobu Victor, medic urolog, secția urologie al IMSP SCM “Sf.Treime”

**3. Sursa de informație:**

Actuala metodă este propusă de către inventatorii Tănase Adrian, Guțu Constantin, Pleșca Eduard (Catedra Urologie și nefrologie chirurgicală), Caraion Vladimir, Ipați Boris, Chirița Lilia, Ieșeanu Artur, Ieșeanu Constantin (IMSP SCM “Sf.Treime”, secția urologie) și este bazată pe rezultatele studiilor pacienților cu adenom de prostată ce au fost supuși tratamentului chirurgical.

**4. Unde și când s-a implementat:**

Prezentă propunere de invenție este aplicată și implementată pe larg în operațiile pacienților cu adenom de prostată în secția de urologie al IMSP SCM “Sf.Treime”

**5. Eficacitatea implementării:**

Metoda de operație în adenomul de prostată cu drenarea lojei s-a dovedit a fi mai reușită prin accesul nemijlocit la loja adenomului de prostată cu țel de monitorizare: anestezică, hemostatică, antiinflamatorie, antimicrobiană, fiind confirmată prin studiu clinic-științific comparativ și anume micșorarea durerilor postoperatorii, al hemoragiei și restabilirea micțiilor la a 8-a a 9-a zi, durata zi/pat în mediu 11,5 zile, comparativ cu 24 zile/pat prin metoda precedentă. Respectiv metoda propusă este mai avantajoasă din punct de vedere economic.

**6. Obiecții, propuneri:**

Implementarea metodei propuse a scăzut considerabil complicațiile postoperatorii precoce și tardive, ea poate fi utilizată și de către alți specialiști în domeniu.

**Responsabili de implementare:**

Șef clinică de urologie al IMSP SCM “Sf.Treime”  
Conferențiar universitar, Doctor în medicină

Constantin Guțu

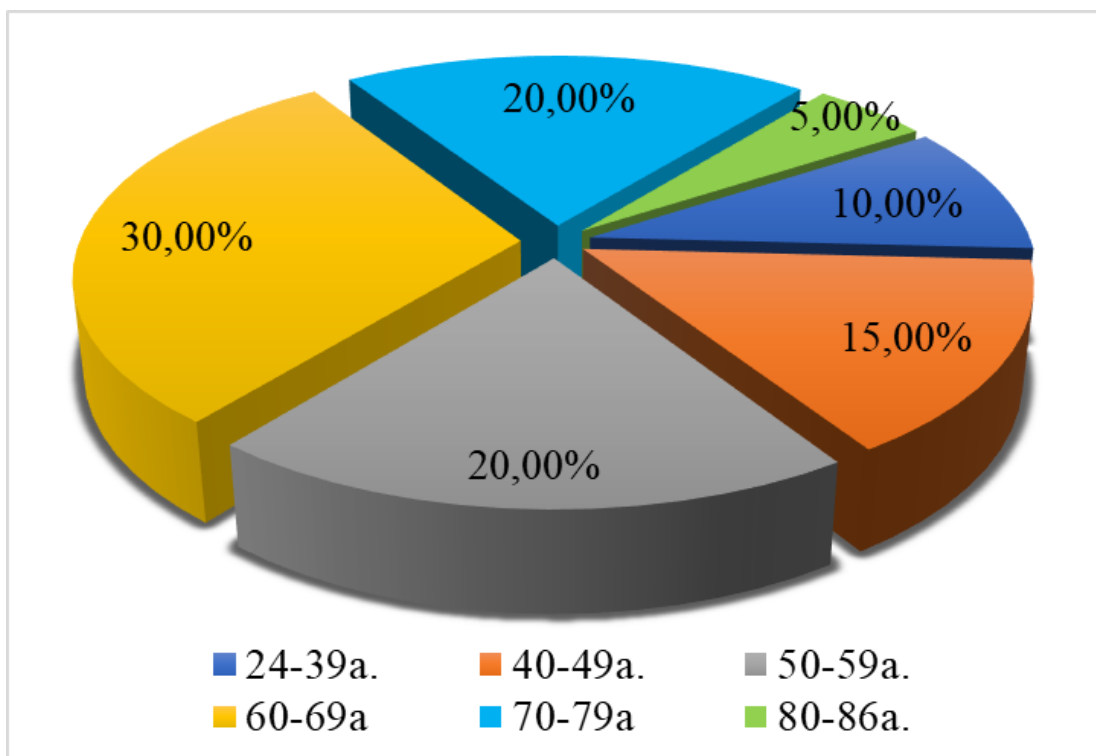
Șef secție urologie al IMSP SCM “Sf.Treime”

Constantin Ieșeanu

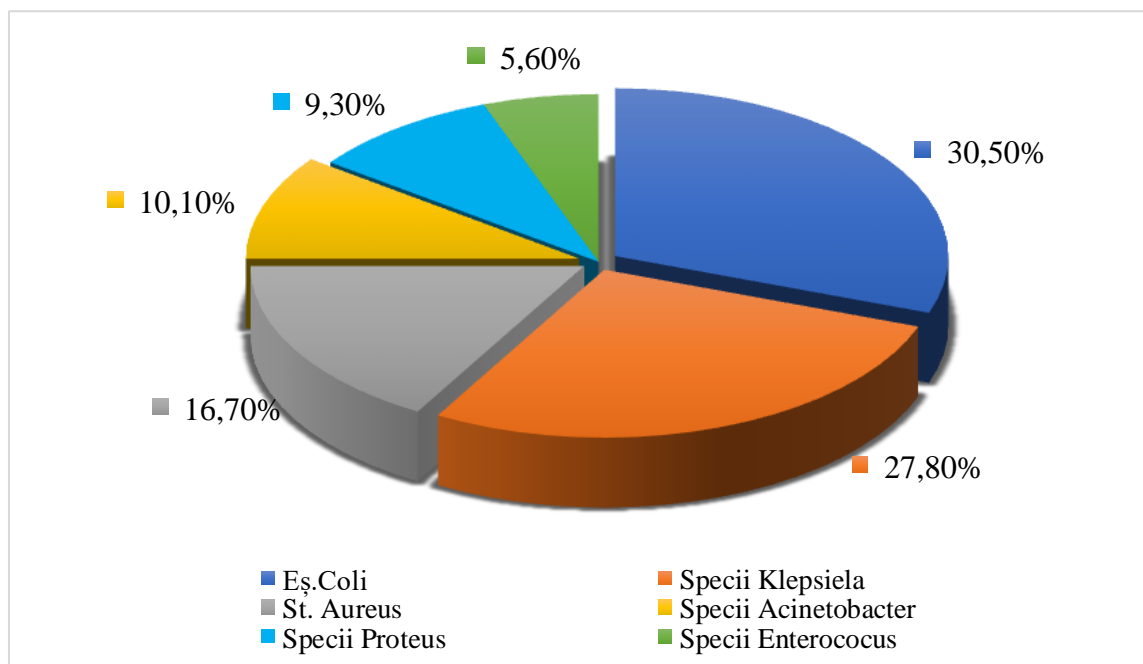
**Autor:**  
Medic urolog, IMSP SCM “Sf.Treime”

Victor Bobu

**ANEXA 4.**  
**Diagrame de repartitie a pacienților**  
**datele examenului bacteriologic a uroculturii**





**Figura A4.1. Repartizarea după grupele de vârstă a loturilor de studiu în %**



**Figura A4.2. Repartiția agenților patogeni bacterieni în urocultură în %**

**Certificate de inovator și acte de implementare a rezultatelor în procesul științific, practic și didactic**

|  |  |            |
|--|--|------------|
|   | USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova<br>Institutul Național de Cercetare în Medicină și Sănătate | Pag. 6 / 2 |
| <p style="text-align: center;"><b>APROB</b></p> <p style="text-align: center;">Prorector pentru activitate de cercetare,<br/>                 USMF „Nicolae Testemițanu” din RM<br/>                 Medician al SM,<br/>                 Prof. univ., dr. hab., șt. med.<br/>                 Stanislav GROPPA</p> <p style="text-align: center;">ACTUL nr. 139<br/>                 din 21 Iulie 2023</p>  |  |            |
| <p style="text-align: center;"><b>DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI</b><br/>                 (în procesul științific-practic / didactic)</p> <p>1. Denumirea ofertei pentru implementare: <b>METODĂ DE EVALUARE A SINDROMULUI DE INTOXICAȚIE ENDOGENĂ LA PACIENȚII CU HIPERPLAZIE BENIGNĂ DE PROSTATĂ ASOCIATĂ CU PROSTATITĂ CRONICĂ</b></p> <p>2. Autori: <b>BOBU Victor, TANASE Adrian, ANDRONACHE Lilia, PANTEA Valeriana, CARAION Vladimir</b></p> <p>3. Numărul inovației: <b>Nr. 6109 din 21 Iulie 2023</b></p> <p>4. Unde și când a fost implementată: Catedra de biochimie și biochimie clinică, Catedra medicină de laborator, IMSP SCM “SFÂNȚA TREIME” secția urologie perioada a. 2022-2023..</p> <p>5. Eficacitatea implementării: Valoarea aplicativă a acestei metode constă în diagnosticarea și prevenirea progresiei HBP pe baza monitorizării nivelului unor biomarkeri special selectați ai prezenței și persistenței sindromului de intoxicație endogenă.</p> <p>6. <b>Rezultatul implementării:</b> Metoda propusă deschide noi oportunități privind predicția evoluției diferitelor variante ale hiperplaziei benigne de prostată (HBP) asociată cu prostatită cronică și optimizarea tratamentului urologic de prevenire a progresiei procesului patologic în baza evaluării persistenței sindromului de intoxicație endogenă.</p> <p style="text-align: center;"><i>Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere</i></p> |  |            |
| <p>Departament Cercetare, Șef Departament,<br/>                 conf. univ., dr. hab. șt. med. <u>Elena RAEVSCHII</u></p> <p>Departamentul didactic<br/>                 conf. univ., dr. șt. med. <u>Silvia STRATULAT</u></p> <p>Șef Catedra de urologie și nefrologie chirurgicală<br/>                 prof. univ., dr. hab. șt. med. <u>Adrian TANASE</u></p> <p>Director IMSP SCM “SFÂNȚA TREIME”<br/>                 Dr. șt. med., conf. cercet., <u>Oleg CRUDU</u></p>   |  |            |



Republica Moldova  
 Ministerul Sănătății

# CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. **6109**


Pentru inovația cu titlul  
**METODĂ DE EVALUARE A SINDROMULUI DE INTOXICAȚIE ENDOGENĂ LA PACIENȚII CU HIPERPLAZIE BENIGNĂ DE PROSTATĂ ASOCIATĂ CU PROSTATITĂ CRONICĂ**

Inovația a fost înregistrată pe data de  
 la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie  
 “Nicolae Testemițanu”

Se recunoaște calitatea de autor(i)  
**BOBU Victor, TANASE Adrian,  
 ANDRONACHE Lilia, PANTEA Valeriana,  
 CARAION Vladimir**

21 Iulie 2023

(Semnatura autorizată)



**Figura.A5.1.** Metoda de evaluare a sindromului de intoxicație endogenă la pacienții cu HBP asociată cu prostatită cronică

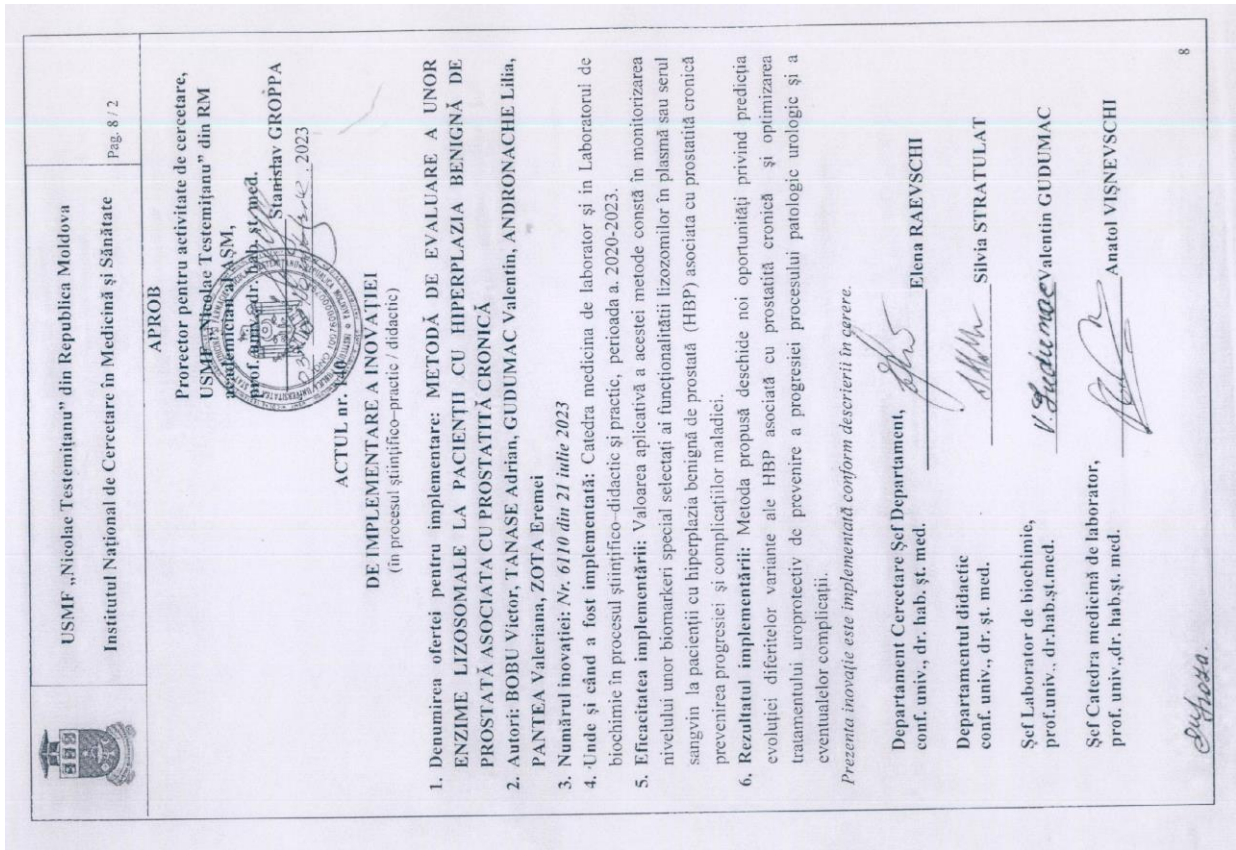
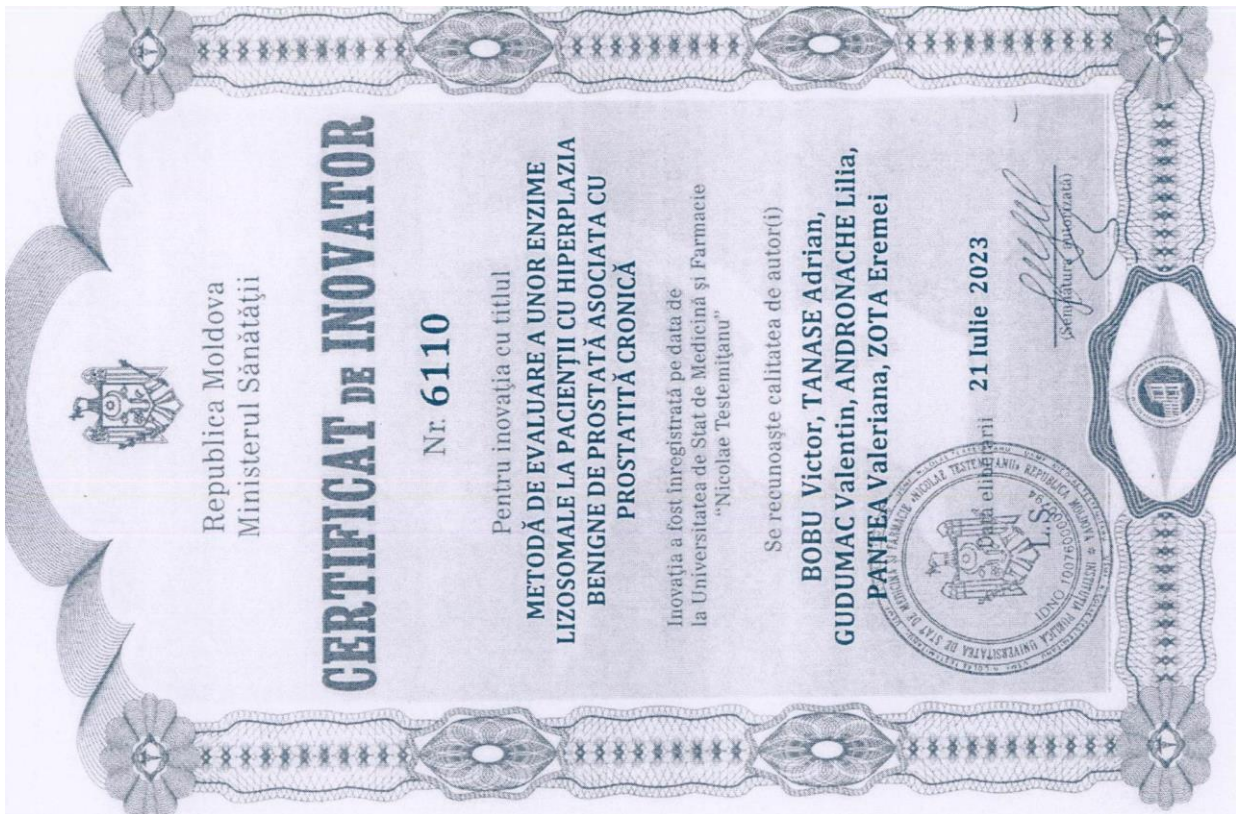


Figura A5.2. Metoda de evaluare a unor enzime lizosomale la pacienții cu HBP asociată cu prostatita cronică

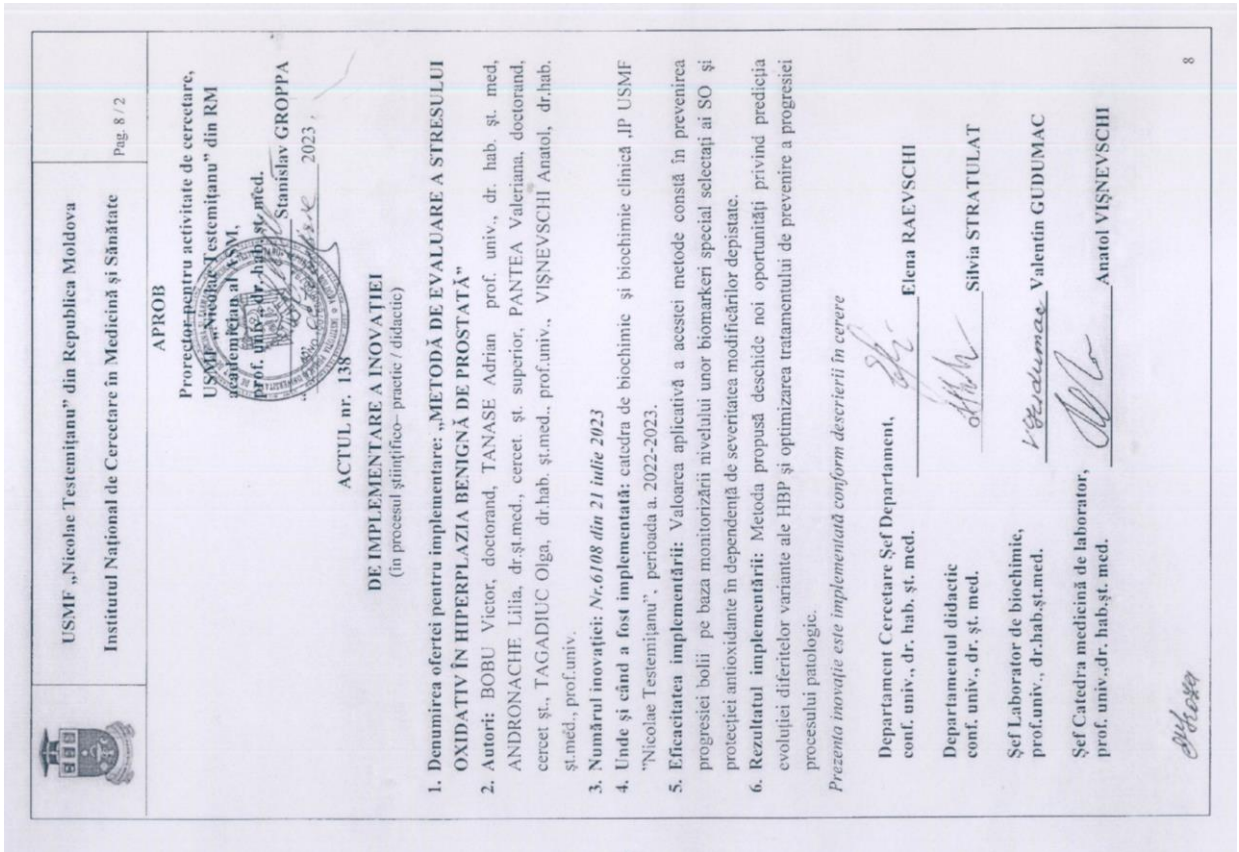


Figura A 5.3 Metoda de evaluare a stresului oxidativ în HBP

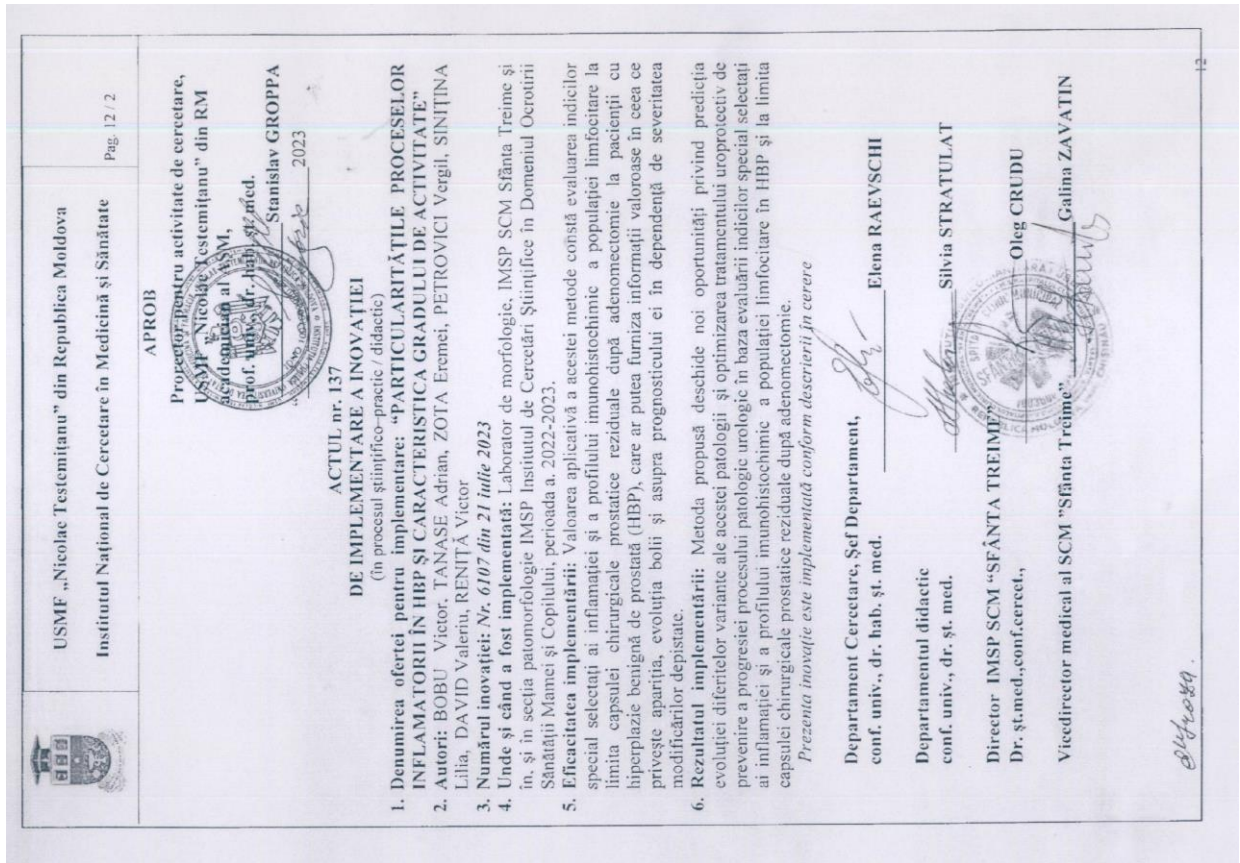


Figura A5.4. Particularitățile proceselor inflamatorii în HBP și caracteristica gradului de activitate

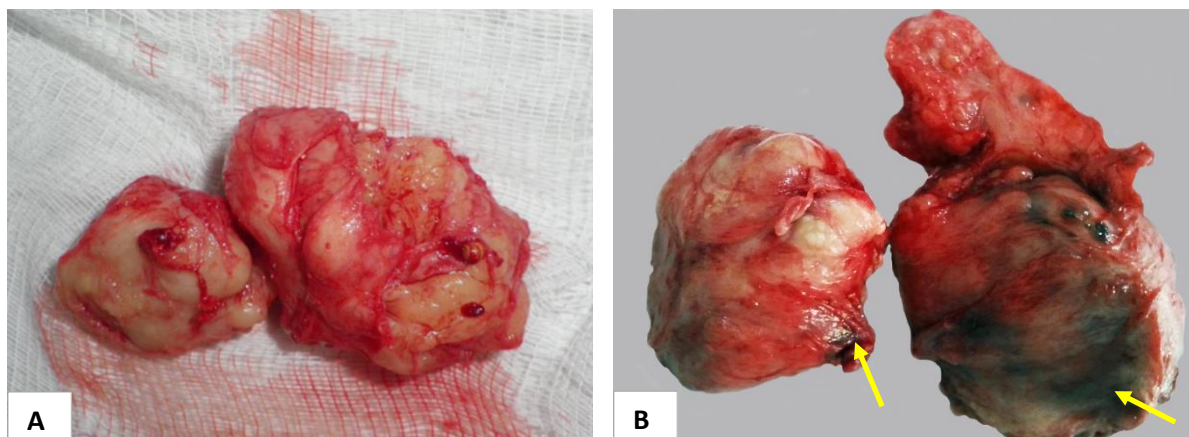
|  |  |            |
|--|--|------------|
|  | USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova<br>Institutul Național de Cercetare în Medicină și Sănătate | Pag. 9 / 2 |
| <b>APROB</b>   |  |            |
| <p>Prorector pentru activitate de cercetare,<br/>USMF „Nicolae Testemițanu” din RM<br/>academician al ASM,<br/>Prof. univ., dr. hab. șt. med.<br/>Stănișlav CROPPA</p> <p style="text-align: right;">2023</p>  |  |            |
| <p><b>ACTUL nr. MI</b><br/><b>DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI</b><br/>(în procesul științifico-practic)</p>  |  |            |
| <p>1. Denumirea ofertei pentru implementare: „METODĂ DE EVALUARE A INFLAMAȚIEI ȘI A PROFILULUI IMUNOHISTOCHEMIC A POPULAȚIEI LIMFOCITARE LA LIMITA CAPSULEI CHIRURGICALE PROSTATICE REZIDUALE DUPĂ ADENOMECTOMIE”</p> <p>2. Autori: BOBU Victor, TANASE Adrian, ZOTA Eremei, PETROVICI Vergil, SINIȚINA Lilia, DAVID Valeriu, RENEȚĂ Victor</p> <p>3. Numărul inovației: Nr. 6111 din 21 Iulie 2023</p> <p>4. Unde și când a fost implementată: A fost implementată în practica în Laboratorul de morfologie, USMF „N. Testemițanu”, a. 2022-2023.</p> <p>5. Eficacitatea implementării: Valoarea aplicativă a acestei metode constă în evaluarea indicilor special selectați ai inflamației și a profilului imunohistochimic a populației limfocitare la limita capsulei chirurgicale prostatice reziduale după adenomectomie la pacienții cu hiperplazie benignă de prostată (HBP), care ar putea furniza informații valoroase în ceea ce privește apariția, evoluția bolii și asupra prognosticului ei în dependență de severitatea modificărilor depistate.</p> <p>6. Rezultatul implementării: Metoda propusă deschide noi oportunități privind predicția evoluției diferitelor variante ale acestei patologii și optimizarea tratamentului urologic de prevenire a progresiei procesului patologic urologic în baza evaluării indicilor special selectați ai inflamației și a profilului imunohistochimic a populației limfocitare în HBP și la limita capsulei chirurgicale prostatice reziduale după adenomectomie.</p> <p style="text-align: center;"><i>Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere</i></p> |  |            |
| <p>Departament Cercetare, Șef Departament,<br/>conf. univ., dr. hab. șt. med. <u>Elena RAEVSCHI</u></p> <p>Șef Laborator de morfologie,<br/>Cat. histologie, citologie și embriologie,<br/>conf. univ., dr. șt. med. <u>DAVID Valeriu</u></p>  |  |            |
| <p><i>Stănișlav CROPPA</i></p>   |  |            |
| 9  |  |            |

|  |   |
|--|---|
|  | Republica Moldova<br>Ministerul Sănătății |
| <b>CERTIFICAT DE INOVATOR</b>  |   |
| Nr. 6111   |   |
| Pentru inovația cu titlul  |   |
| <p><b>METODĂ DE EVALUARE A INFLAMAȚIEI ȘI A PROFILULUI IMUNOHISTOCHEMIC A POPULAȚIEI LIMFOCITARE LA LIMITA CAPSULEI CHIRURGICALE PROSTATICE REZIDUALE DUPĂ ADENOMECTOMIE</b></p> |   |
| <p>Inovația a fost înregistrată pe data de<br/>la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie<br/>„Nicolae Testemițanu”</p>  |   |
| <p>Se recunoaște calitatea de autor(i)<br/><b>BOBU Victor, TANASE Adrian,<br/>ZOTA Eremei, PETROVICI Vergil,<br/>DAVID Valeriu, SINIȚINA Lilia,<br/>RENEȚĂ Victor</b></p>        |   |
|  | 21 Iulie 2023                             |
| <p><i>Stănișlav CROPPA</i><br/>(Științifică responsabilă)</p>  |   |

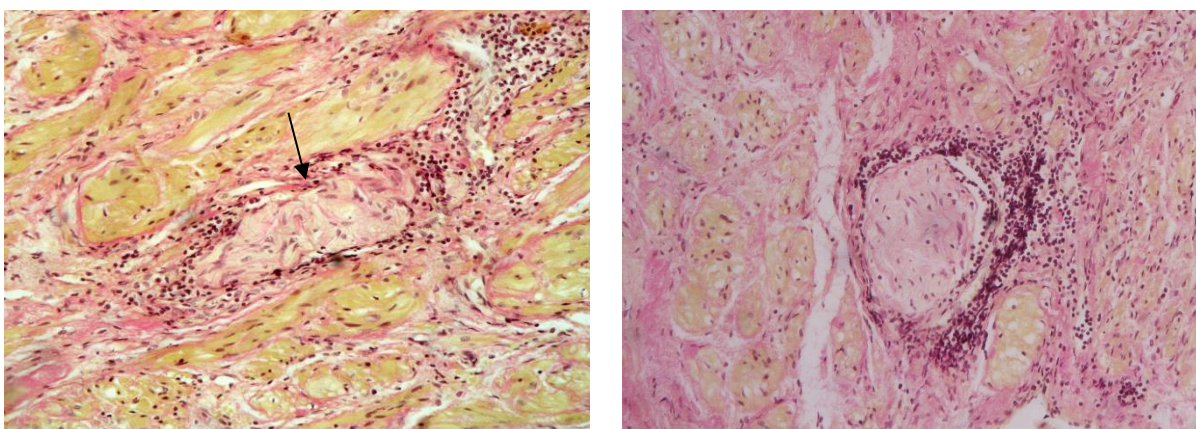
**Figura 5.A5.** Metoda de evaluare a inflamației și a profilului imunohistochimic a populației limfocitare la limita capsulei chirurgicale prostatice reziduale după adenomectomie



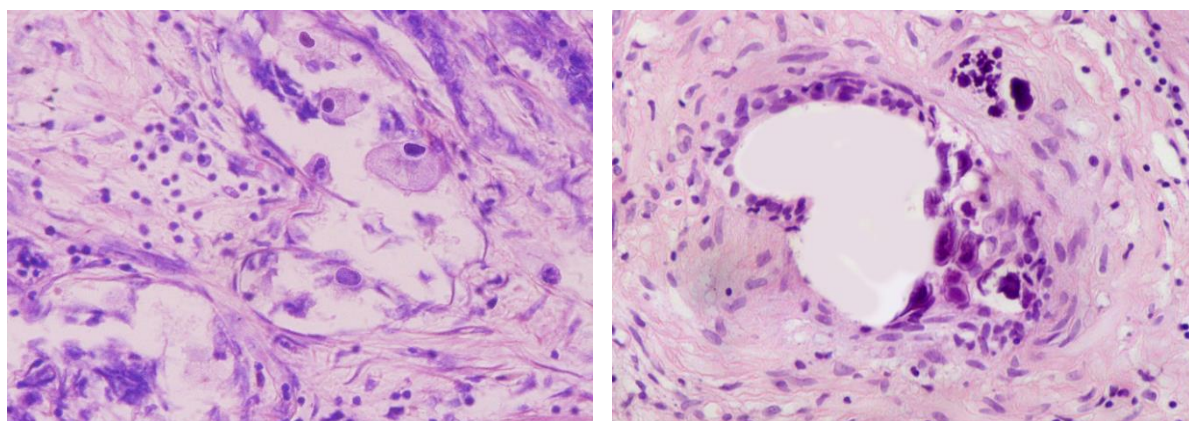
## Relevanțe morfolopatice de macroscopie și microscopie în HBP



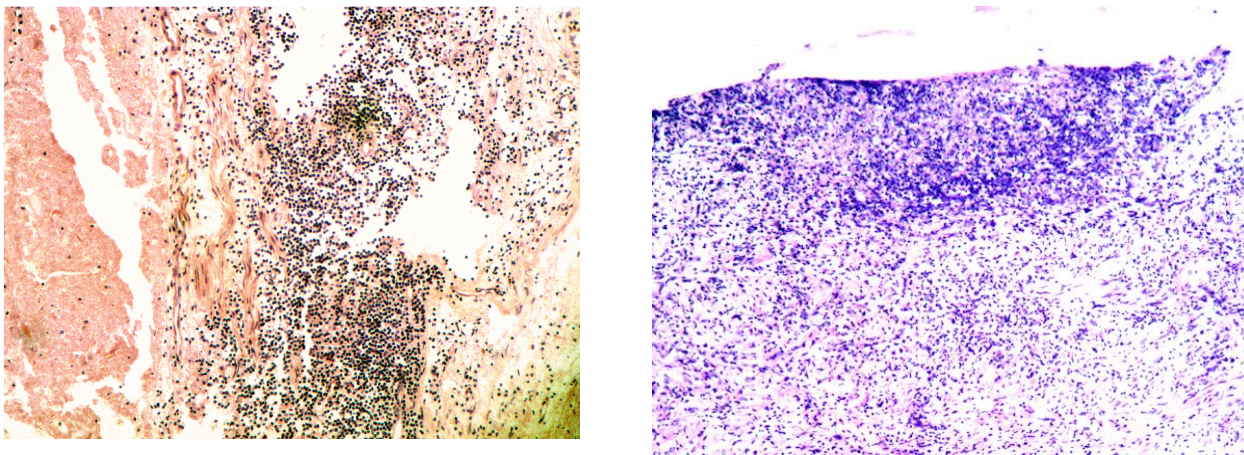
**Figura A6.1.** HBP enucleată în pisa anatomo-chirurgicală în doi noduli A) HBP cu suprafețe micro-macronodulare necomplicat; B) HBP complicat cu dereglări circulatorii – hemoragii schimbate intranodulare.



**Figura A6.2** Inflamația cronică interstițială și perineurală limfocitară în implicația structurilor fasciculare nervoase cu modificări distrofice (perinevrită). *Colorație VG,-x150.* B. Metamorfoză nucleo-citoplasmatică la nivelul structurilor glandulare și inflamație limfo-plasmocitară periglandulară focală. *Colorație NE,-x150.*



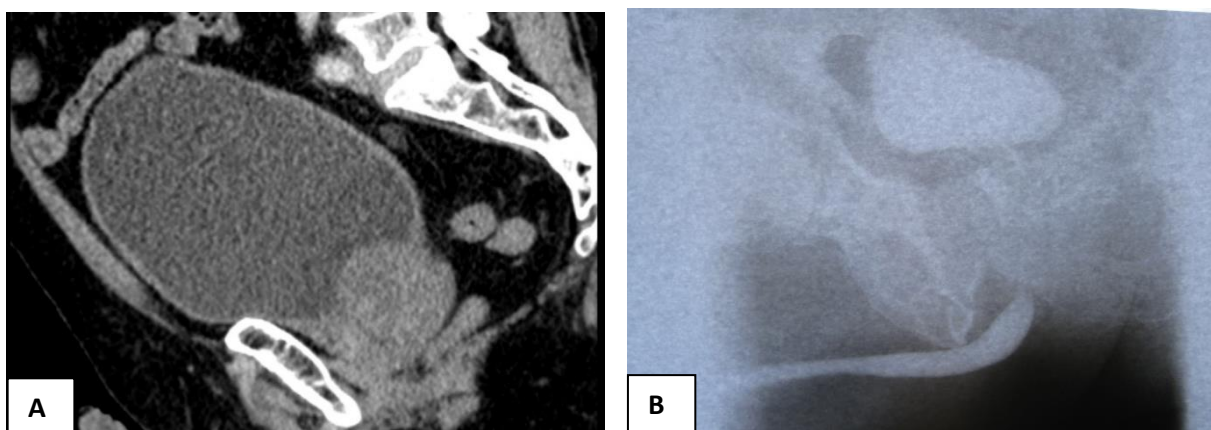
**Figura A6.3** AB. Inflamația cronică interstițială limfo-plasmocitară periglandulară focală și periglandulară cu metamorfoză nucleo-citoplasmatică specifică pentru CMV floridă și în retrogresie la nivelul structurilor membranare-capilare glandulare și inflamație. *Colorație AE,-x200.*



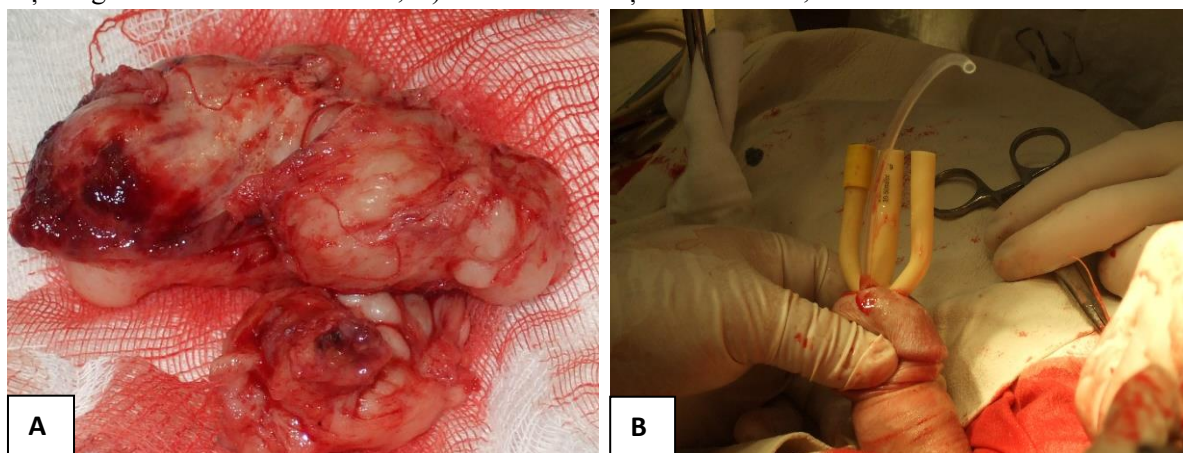
**Figura A6.4** AB. Inflamația cronică activă necrotico-leucocitară și leucocitară abcedantă la nivelul lojei reziduale chirurgicale prostatice. *Colorație NE,-x100.*

## Anexa 7

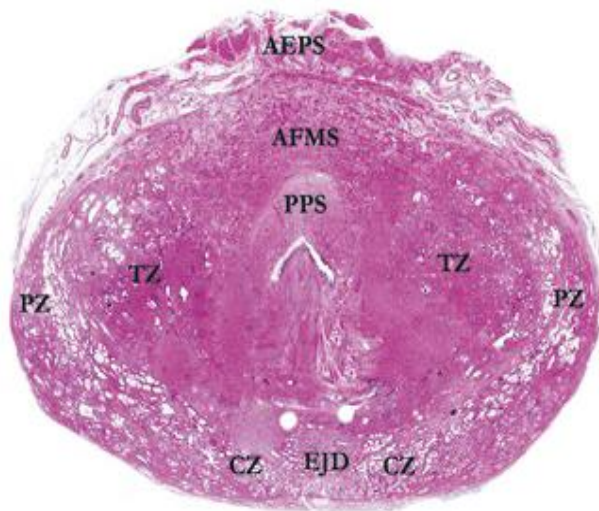
### Particularități imagistice și morfologice în raport de caz clinic



**Figura A7.1** Raportare de caz clinic - aspecte imagistice A) TC - Aspect de volum mare a prostatei și megaurocist moderat în HBP; B) URG - Obstrucție subvezicală;

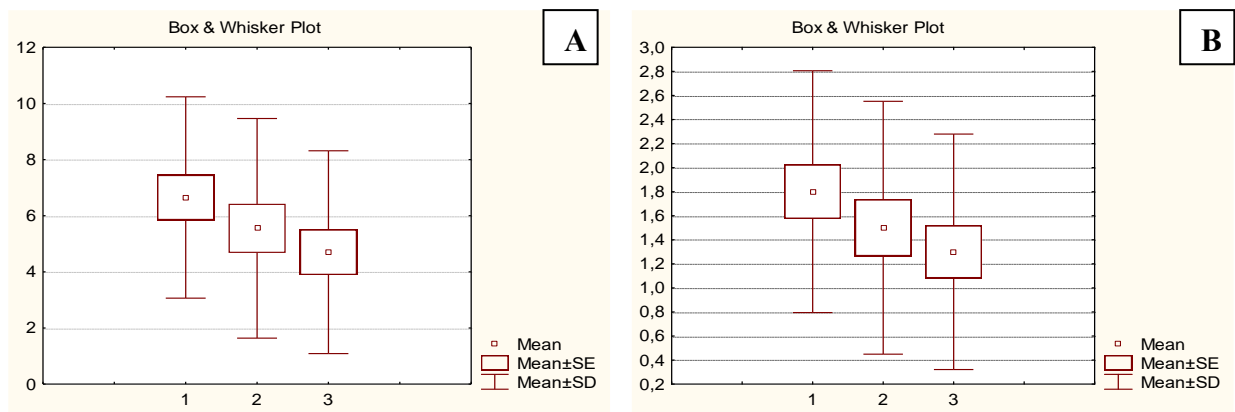


**Figura A 7.2.** Secvențe a tacticii chirurgicale: A) Noduli (3) de volum variat cu dereglări circulatorii; B) Aspect intraoperator a aplicării dispozitivului de drenare-irigare

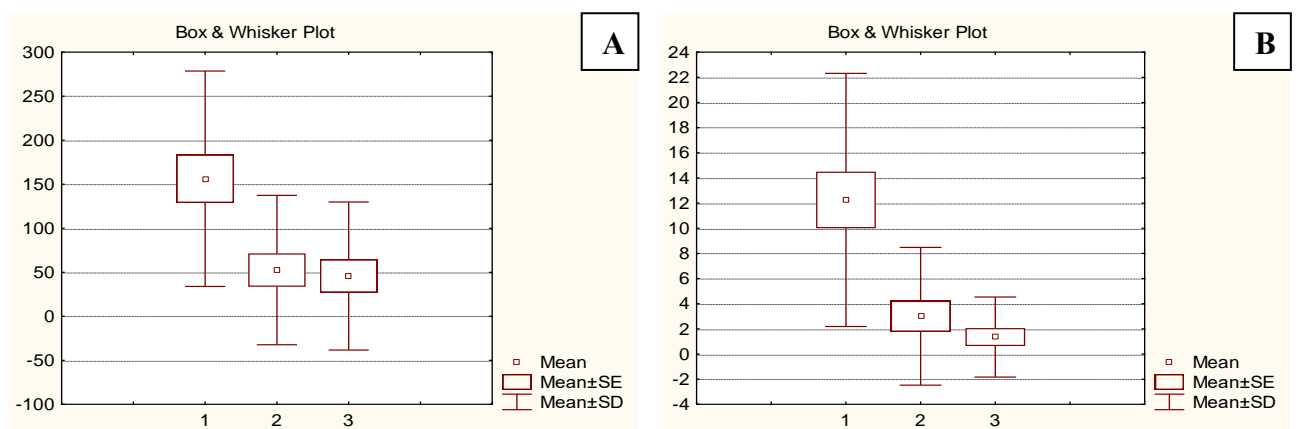


**Figura A7.3** Secțiune topografică de la baza prostatei în normă: sfincterul prostatic (PPS); Stroma fibro-musculară anterioară (AFMC); fascicul musculari netezi extraprostatic anterior (AEPS); zona de tranziție (TZ); zona periferică (PZ); zona centrală expansivă (CZ); Ducturile ejaculatoare (EJD)

### Evaluarea statistică în perioada postoperatorie tardivă



**Figura A7.4.** Analiza comparativă a monitorizării pacienților după externare, unde: 1. – la 3 luni; 2.-la 6 luni; 3.- la 12 luni. **A.** Evaluarea indecifului IPSS; **B.** evaluarea Indicele QoL.



**Figura A7.5.** Analiza comparativă a monitorizării pacienților după externare, unde: 1. – la 3 luni; 2.-la 6 luni; 3.- la 12 luni. **A.** Vcm<sup>3</sup> - de urină în urocist; **B.** Vcm<sup>3</sup> a urinei reziduală în urocist

### **Declarația privind asumarea răspunderii**

Subsemnatul, declar pe răspundere personală, că materialele prezentate în teza de doctorat sunt rezultatul propriilor cercetări și realizări științifice. Conștientizez că, în caz contrar, urmează să suport consecințele în conformitate cu legislația în vigoare.

Numele de familie, prenumele \_\_\_\_\_

Semnătura \_\_\_\_\_

Data \_\_\_\_\_

## Curriculum vitae

|   |   |
|---|---|
| <p><i>Numele, prenumele, cetățenia</i></p>                                    | <p><b>Bobu Victor</b><br/>30 aprilie 1965<br/>mun. Chișinău, R Moldova<br/>serviciu: +373 ( 022 ) 440-344, +37369050150<br/>victor.bobu64l@gmail.com; cetățenia Republica Moldova</p>   |
| <p><i>Experiența profesională</i></p>   | <p><b>1996-prezent</b><br/>Medic chirurg-urolog, SCM ” Sf.Treime”, mun. Chișinău<br/><b>2013-2019</b><br/>Medic cumulant, ”Agenția de transplant”, R.Moldova<br/><b>1992-1993</b><br/>Medic intern la specialitatea Urologie, SCM ” Sf.Treime”, mun. Chișinău<br/><b>1984-1984</b><br/>Felcer, Stația de Urgență, Chișinău, R.Moldova.</p>  |
| <p><i>Studii</i></p>  | <p><b>1993-1996</b><br/>Doctorand, Catedra de Urologie USMF „N. Testemițanu, R. Moldova<br/><b>1992-1993</b><br/>Internatura. Certificat nr. 7, la specialitatea Urologie, ” USMF „N.Testemițanu”, Chișinău, R.Moldova<br/><b>1986-1992</b><br/>Medic. Diplomă Nr. 4655. Student al Facultății de Medicină Generală al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, R.Moldova<br/><b>1980 – 1984</b> Student, Colegiu de Medicină. Tighina, R.Moldova.</p>  |
| <p><i>Stagii</i></p>  | <p><b>„Endourologia înaltă”</b>, Catedra de Urologie USMF „N. Testemițanu, Chișinău– certificat nr. 020601 în 31.01-18.02.2022<br/><b>„Nefrolitotomia percutanată”</b>, Oradea, România, 2016<br/><b>„Imagistica intervențională”</b>, Catedra de Radiologie, USMF „N. Testemițanu, Chișinău, certificat nr. 020601 în 21.03 -23.06.2016<br/><b>”Endourologia aparatului urinar superior și inferior”</b>, Clinica de Urologie, Timișoara, USMF ”Victor Babeș”, 2013 – certificat nr 5162 în 20 – 31.05.2013.<br/><b>„Actualități în nefrologia chirurgicală”</b>, Catedra de Urologie și Nefrologie Chirurgicală, USMF „N. Testemițanu, Chișinău, 2011– certificat nr. 020601 în 21.03 -13.04.2011<br/><b>„Actualități în urologia clinică”</b>, Catedra de Urologie și Nefrologie Chirurgicală, USMF „N. Testemițanu, Chișinău, 2007– certificat nr. 020601 în 26.11 -27.12.,. 2007<br/><b>”Urologia urgentă”</b>, Catedra de Urologie și Nefrologie Chirurgicală, USMF „N. Testemițanu, Chișinău, 2005— certificat nr. 020601 în 05.09 - 21.10. 2005<br/><b>”Urologie”</b>, UMF ”Carol Davila”, București, România, 2002 – certificat de absolvire, Seria B nr. 0009014<br/><b>”Endoscopie urologică”</b>, UMF ”Carol Davila”, București, România. 2001– certificat Seria B nr . 0013014</p> |
| <p><i>Participări la foruri științifice (naționale și internaționale)</i></p> | <p>Congresul al VIII-lea de Urologie, Dializă și Transplan Renal din R.Moldova cu participare internațională „Noi orizonturi în urologie ”. Chișinau, 7-9 iunie 2023;</p>   |

|   |  |
|---|--|
|   | <p>Congresul al VII-lea de Urologie, Dializă și Transplan Renal din R.Moldova cu participare internațională. Chișinău,19-21 iunie 2019;</p> <p>Al XXXV-lea Congres al Asociației Române de Urologie, 5-8 iunie 2019, ROMURO, București;</p> <p>Congresul al VI-lea de Urologie, Dializă și Transplan Renal din R.Moldova cu participare internațională. Chișinău,21-23 octombrie 2015;</p> <p>Conferință națională cu participare internațională ”Diagnosticul, Tratamentul și Profilaxia Urolitiazii” Chișinău, 3 octombrie 2014;</p> <p>Congresul al VII-lea de Urologie, Dializă și Transplan Renal din R.Moldova cu participare internațională. Chișinău,1-3 iunie 2011;</p> <p>Congresul al IV-lea de Urologie, Dializă și Transplan Renal din R.Moldova Chișinău, 11-13 octombrie 2006;</p> <p>A III-a conferință de urologie și II-a conferință de nefrologie, dializă și transplant renal din R.Moldova, Chișinău, 30 octombrie-1 noiembrie 2002;</p> <p>Concresul al XVII-lea Național al Societății Române de Urologie, 26-29 septembrie 2001 București, România;</p> <p>Școala europeană de urologie: ESU course ”Update in Urology” - noiembrie 2002;</p> <p>ESU course ”Stones laparoscopy, non-muscle invazive bladder cancer and advansed prostate cancer” - iunie 2011, Timișșara, România;</p> <p>EAU 11th course Central European Meeting – octombrie 2011, Timișșoara, România;</p> <p>ESU course ”Renal cell carcinoma and erectile dysfunction” – octombrie 2006, Chișinău, R.Moldova;</p> <p>ESU course ”Kidney laparoscopic approach and non-muscle invazive bladder tumors -iunie2019, București, România;</p> |
| <i>Lucrări științifice și științifico-metodice publicate, brevete de invenții, inovator</i> | <p>1 – articole în reviste internaționale cotate cu ISI și SCOPUS.</p> <p>2– articole în reviste din străinătate recunoscute, cotate cu ISSN și ISNB</p> <p>12- articole în reviste din Registrul Național al revistelor de profil (categoria B-C)</p> <p>5 - materiale / teze ale comunicărilor științifice;</p> <p>3 – Brevet de invenție AGEPI R.Moldova</p> <p>1 – Certificate cu drept de autor seria OȘ AGEPI</p> <p>9 – Certificate inovatorii de procedee operaționale clinice și tratament</p>  |
| <i>Premii, mențiuni, distincții, titluri onorifice, etc</i>                                 | <p>- Diplomă a Direcției Sănătății al Consiliului Municipal Chișinău, 2017;</p> <p>- Diplomă a Ministerului Sănătății al R.Moldova, 2016;</p> <p>- Diplomă de Excelență a Direcției Sănătății al Consiliului Municipal Chișinău, Comitetul Sindical Municipal ”Sănătatea”,2008;</p>  |
| <i>Apartenența la societăți/asociații</i>   | <p>Membrul Societății Urologilor din Republica Moldova;</p> <p>Membrul Asociației Române de Urologie (ARU)</p>   |

|   |               |        |                                  |                 |                     |
|---|---------------|--------|----------------------------------|-----------------|---------------------|
| <i>științifice<br/>naționale,<br/>internaționale</i>  |               |        |                                  |                 |                     |
| <i>Cunoașterea<br/>limbilor (limba de<br/>stat și limbile<br/>străine –cu<br/>indicarea<br/>gradului de<br/>cunoaștere):<br/>limba maternă-</i> | Limba română; |        |                                  |                 |                     |
| <i>Autoevaluare</i>   | Înțelegere    |        | Vorbire                          |                 | Scriere             |
|   | Ascultare     | Citire | Participare<br>la<br>conversație | Discurs<br>oral | Exprimare<br>scrisă |
| <i>Rusa</i>   | C2            | C2     | C2                               | C2              | C2                  |
| <i>Franceza</i>   | B1            | B1     | B1                               | B1              | A1                  |
| <i>engleza</i>  | A1            | A1     | A1                               | A1              | A1                  |