

### Bibliografie

1. AIBA A., HIRAYAMA A., IRI H. et al. Adrenocorticotrophic hormone - independent bilateral adrenocortical macronodular hyperplasia as a distinct subtype of Cushing syndrome. *Amer. J Clin. Pathol.*, 1999, V.96. p.334-340.
2. DUCA S. Suprarenalectomia laparoscopica. In: *Chirurgia laparoscopica S. Duca* (sub red.), Editura Paralela 45, 2001, 389-401.
3. DRAGOMIRESCU C., LITESCU M., COPAESCU C. Chirurgia miniinvasiva videoendoscopica a sistemului endocrin. In: *Actualitati in chirurgie C. Dragomirescu, I. Popescu* (sub red.), Ed. Celsius, Bucuresti 1998, 110-118.
4. FERNANDEZ-CRUZ L., SAENZ A. Laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma in Minimally invazive endocrine surgery. In: *Gagner M, Inabnet WB* (sub red.), Editura Lippincott Williams & Wilkins, 2002, 235-243.
5. LACK E.E. Recommendations for the reporting of tumors of the adrenal cortex and medulla // *Virchows Arch.*, 2007, V. 435. . 87-91.
6. RUBINO F., BELLANTONE R. – Laparoscopic adrenal-sparing surgery in Minimally invazive endocrine surgery. In: *Gagner M, Inabnet WB* (sub red.), Editura Lippincott Williams & Wilkins, 2007, 217-227.
7. ВЕТШЕВ П.С., ШКРОБ О.С., КОНДРАШИН С.А., и др. Случайно выявленные опухоли надпочечников. Хирургическое лечение или динамическое наблюдение? *Хирургия*, 2007, №5. с. 4-10.
8. КАЛИНИН А.П., ТИШЕНИНА Р.С., БОГАТЫРЕВ О.П., МОЛЧАНОВ Г.С., ЛУКЬЯНЧИКОВ В.С., ГАРАГЕЗОВА А.Р. Клинико-биохимические тесты в изучении отдаленных результатов хирургического лечения первичного гиперальдостеронизма и феохромоцитомы. М.: МОНИКИ, 2000. 32, с.16-19.
9. МАЙСТРЕНКО Н.А., ВАВИЛОВ А.Г., ДОВГАНЮК В.С., РОМАЩЕНКО П.Н. Современные аспекты хирургии надпочечников. *Хирургия*, 2000, № 5. с. 21-26.

## OPȚIUNI TERAPEUTICE ACTUALE ÎN SINDROMUL HIPERTENSIV PORTAL ȘI HIPERSPLENISM

### MODERN THERAPEUTIC OPTIONS IN PORTAL HYPERTENSIVE SYNDROME AND HYPERSPLENISM

**Vladimir Cazacov**

*conf. Universitar, Catedra de chirurgie nr. 2, USMF "Nicolae Testemițanu"*

#### Rezumat

Tratamentul hipersplenismului sever secundar hipertensiunii portale cirogene ridică o serie de probleme practice. Înțelegerea etiopatogenei, a diagnosticului și a tratamentului hipertensiunii portale și hipersplenismului secundar s-a schimbat drastic în ultimii 30 de ani, dar acesta continuă să fie un factor important care influențează morbiditatea și mortalitatea. Alegerea momentului operator este un subiect de dezbatere; în permanență, trebuie adaptată strategia terapeutică în funcție de elementele clinice și/sau biologice care apar în cursul evoluției bolii. Aprofundarea mecanismelor responsabile de tulburările hemodinamicii portale și adaptarea unei atitudini terapeutice adecvate va ameliora prognosticul grav al acestei categorii de bolnavi.

#### Summary

In this article is presented the news related to treatment and diagnostic approaches of the portal hypersplenism that nowadays, represents an actual problem of health. Understanding of the pathogenesis, diagnosis, and treatment of portal hypertension has drastically changed during the last 30 years, but it continues to be a frequent cause of morbidity and mortality. This fact is due to the distressful increasing of its prevalence. A better prognosis for hypersplenism is possible only by elucidating the mechanism which produced the dysfunction hemodynamic portal and by promoting an aggressive therapeutic approach.

#### Actualitatea temei

Locul și structura tratamentului actual al hipertensiunii portale (HTP) și complicațiilor ei evolutive reprezintă încă subiectul primordial al multor studii [9, 35, 37, 48, 51, 54, 55, 57]. Deși nu există nici un tratament infailibil, discuții în legătură cu atitudinea chirurgicală sau nonchirurgicală au fost și încă se poartă [43, 47, 56, 61]. Există controverse și cu

privire la necesitatea, momentul și modalitatea opțiunii chirurgicale adoptate [1, 10, 45]. Consensul care se degajă actual [53, 59, 62] este cel că în tratamentul HTP și complicațiilor ei evolutive trebuie să se țină cont obligatoriu de : caracterul blocului portal (intra- sau extrahepatic); starea funcțională hepatică și gravitatea modificărilor imuno-hematologice din hipersplenism; schimbările morfo-funcționale și presionale în

sistemul port (tromboză regională sau totală, calibrul vaselor și nivelul presional). Atitudinea practică în fața unui bolnav cu hipertensiune portală și hipersplenism sever, în stadiul actual al dezvoltării tehnicii chirurgicale și progreselor din anestezie și terapie intensivă s-a deplasat în ultimii ani de la un intervenționism absolut (justificat de incertitudinea diagnosticului, riscul complicațiilor) către o conduită mai electică, cele mai multe cazuri fiind ținute sub observație clinică și imagistică și operate doar cu indicații bine precizate [12,52]. Chirurgia reprezintă o parte integrantă a strategiei terapeutice multimodale pentru pacienții cirofici cu HTP și hipersplenism sever. Starea funcțională hepatică este un element fundamental în luarea unei decizii chirurgicale. Efectuarea unui bilanț lezional și biologic în HTP presupune un studiu clinic și paraclinic complex și atent cu realizarea unui protocol diagnostic pre-terapeutic și, în funcție de aceasta, selecția bolnavilor pentru cura operatorie și alegerea atitudinii chirurgicale [59]. O decizie relativ ușoară în favoarea actului chirurgical este în cazul unui pacient cu o stare funcțional hepatică bună care prezintă o splenomegalie gigantă și hipersplenism sever, rebel terapiei medicale. La polul opus se află decizia ce trebuie luată în cazul persistenței sechelelor hemato-imunologice la un pacient cu o stare generală mediocră. S-a raportat că chirurgia, chiar dacă nu aduce vindecarea, în stadiile avansate, oferă o ameliorare a calității vieții, pentru restul de viață rămas. Tratamentul chirurgical, constituit până în anii '70 numai din anastomozele portocave a suferit un declin progresiv [14, 13, 34]. Aceste procedee care nu păstrau fluxul sanguin portal au avut un spectru larg de rezultate, cu o rată înaltă a encefalopatiei și termen scurt de supraviețuire. Criteriul pentru selecție și tipul de operație au evoluat și din cauza apariției metodelor terapeutice alternative, ca cele farmacologice, terapie endoscopică, intervențiile endovasculare, șuntul transjugular porto- sistemic, și transplantul de ficat [8, 20, 24, 23]. Actualmente, în circuitul terapeutic, au rămas doar șunturile radiculare, care folosesc ramuri ale trunchiului portal, cu precădere vena mezenterică superioară și vena splenică. Cele mai frecvent practicate în chirurgia HTP sunt șunturile selective : coronaro – cav Inokuchi, portocav calibrat cu PTFE, splenorenal distal (Warren) are ca principiu o anastomoză termino-laterală între capătul distal al venei splenice și trunchiul venei renale stângi, însoțită de ligaturarea venei gastrice stângi, ceea ce derivează sângele portal din aria gastro-esofagiană în vena renală stângă [32]. Decompresia se poate realiza și nechirurgical, prin plasarea directă a unui șunt porto-sistemic, procedură numită șunt porto-sistemic transjugular intrahepatic (Transjugular Intrahepatic Portosistemic Shunt – TIPS). Conform cercetărilor actuale rezultatele intervențiilor cu păstrarea fluxului sanguin portal din ultimi 10 ani sunt următoarele: mortalitatea postoperatorie 2,7%, encefalopatie postoperatorie 6%, hemoragii repetate 6%, obstrucția șuntului 4%. Mai recent au fost puse la punct metodele transplantului de ficat ca o ultimă încercare de tratament atunci când funcția hepatică este total compromisă [Starzl T.E. et al., 1963; Miyazawa M. et al., 2000; Port F. et al., 2005]. Date provenind din mai multe studii relevă că transplantul hepatic reprezintă o metodă utilă și sigură care permite lichidarea principalilor factori patogenetici a trombocitopeniei: hipertensiunii portale și terenului funcțional hepatic tarat. În ultimii ani s-a demonstrat eficacitatea clinică a transplantului de celule fetale care au efect specific (terapie de substituție celulară) și nespecific

(stimularea proceselor de regenerare hepatică). Trebuie însă notat că la etapa actuală transplantologia nu rezolvă problema cirozei hepatice și complicațiilor ei. Necesitatea transplantului hepatic și numărul pacienților operați rămân valori incompatibile, chiar și pentru țările dezvoltate. În această ordine de idei, implementarea și practicarea operațiilor paleative cât și celor mini-invazive pacienților cirofici cu HTP bine selectați rămâne actuală și necesară, mai ales pentru pacienții din Republică [23, 25, 29, 30, 31]. Hipersplenismul este ce-a mai frecventă complicație a hipertensiunii portale care în stadiile avansate ridică importante probleme de ordin curativ:

- identificarea hipersplenismului, certificarea etiologiei, naturii și gravității lui;
- argumentarea corectă a timpului și modalității opțiunii terapeutice;
- estimarea judicioasă a eficacității tratamentului;
- relația de conlucrare optimă cu alți specialiști care tratează bolnavii (hepatolog – hematolog – infecționist);
- atitudinea chirurgicală față de bolnavul cu hipersplenism portal sever.

### Discuții și concluzii

Opțiunile terapeutice ale hipersplenismului variază în funcție de etiologie, gravitate, prezența complicațiilor. Actualmente, s-au conturat trei direcții alternative pentru bolnavul cu hipersplenism secundar hipertensiunii portale cirogene : fie acesta se rezolvă sub tratament conservator, fie el se ameliorează semnificativ trecând într-o fază relativ tolerată de bolnav, fie nu răspunde deloc la tratament – situație unde intervenția chirurgicală rămâne ultima soluție și singura speranță pentru bolnav. [39, 40, 41, 42, 43, 48, 49]. Studiile clinice au demonstrat că tratamentul inițial al hipersplenismului portal va fi cel medicamentos și / sau angio endoscopic în diferite protocoale, indicațiile chirurgicale având obiectiv controlarea repercusiunilor imuno-hematologice, ameliorarea statutului funcțional hepatic și micșorarea hipertensiunii portale cirogene [18]. Numărul variatelor scheme și combinații de preparate medicamentoase este foarte mare, iar opiniile despre durata tratamentului și doze rămân diferite. Terapia hipersplenismului practică transfuzii de masă eritocitară proaspăt conservată, eritrocite spălate, masă leucocitară și trombocitară, plasmă nativă sau congelată, pimi-stimulină. După cum este cunoscut din datele din literatură hipersplenismul portal nu se ameliorează la corticoterapie și nu răspunde nici la șuntul portosistemic cu scăderea presiunii portale, care nu influențează hiperplazia reticuloendotelială [1, 2, 3, 5, 6, 7]. Cercetările dedicate acestei probleme au arătat, că medicația standard asociată cu terapia de hemosubstituție și hemocorecție este inefficientă într-un procent de 34 – 42%, iar citopenia postterapie recidivează în 22-35% din cazuri [17, 21, 22]. Utilizarea auto-hemotransfuziei iradiată cu laser heliu – neon are o eficacitate superioară cu efecte semnificative (84,1% din cazuri) în corecția citopeniei secundare hipersplenismului portal [33, 60]. Studiile retrospective (Palsson B., Verbaan H., 2005) au stabilit, însă, că metoda nu este lipsită de efecte secundare importante, nu rezolvă hipertensiunea portală și are o eficiență redusă în menținerea remisiunii hipersplenismului pe termen lung, dar poate fi alternativă splenectomiilor practicate cazurilor clinice inoperabile. În unele situații clinice se practică, după indicații individuale, iradiația splenică partizanii căreia [60] au demonstrat că metoda este miniinvazivă și duce la o

creștere a numărului de trombocite. Alte încercări terapeutice (embolizarea splenică parțială, embolizarea endovasculară a a. lienale, simpla ligaturare a ei, aplicarea anastomozelor spleno-renale cu "splina pe loc"), recent întreprinse în arsenalul curativ al hipersplenismului au scopul de a reduce aportul sanguin arterial spre splină, de a inhiba hiperfuncția ei și de a păstra colateralele venoase naturale ce asigură decompresia relativ suficientă a sistemului port [55]. Embolizarea arterei splenice pentru hipersplenism a fost descrisă prima dată în 1973, dar distrugerea completă a parenchimului splenic era însoțită de complicații severe precum: abces splenic, pneumonie, sepsis, hematom, hemoragii, infarct splenic sau pancreatic. Ulterior, s-a dezvoltat embolizarea splenică parțială în care, prin injectarea pe cateter a unor agenți embolizanti (Gelfoam, microsferă de polivinilalcol sau cianoacrilat), se obține embolizarea a numai 30-70% din volumul splinei. Estimarea volumului splenic embolizat se face angiografic. Procedura trebuie precedată de antibioterapie profilactică și poate fi repetată la un interval de 4 săptămâni. Riscul complicațiilor este mult redus, iar beneficiile sunt evidente: creșterea trombocitelor, eritrocitelor și leucocitelor în interval de 1-2 săptămâni la 90-100% dintre pacienți. Reacțiile adverse constituie așa-numitul „sindrom de postembolizare”: febra (38,5°C), durere în hipocondrul drept, atelectazie la baza plămânului drept sau chiar minima pleurezie. Metoda pare a fi eficientă în tratamentul hipersplenismului, atât anterior transplantului hepatic, cât și la pacienții transplantați cu pancitopenie persistentă [19, 35, 58]. Metodele enumerate rămân a fi supuse probei timpului datorită efectelor secundare importante (infarcte lienale, hemoragii, ascit-peritonită) și eficienței reduse în menținerea remisiunii repercursiunilor imuno-hematologice pe termen lung. Experiența clinică și studiile retrospective au relevat, că atitudinea practică în fața unui bolnav cu hipersplenism sever este mult nuanțată, legată de confruntarea diferitelor date clinice, paraclinice. Decizia operatorie finală poate fi luată de echipa medico-chirurgicală și este legată în mare măsură de boala cauzală sau substratul fiziopatologic al hipersplenismului; atunci când dezordinea cauzală nu poate fi corectată iar deficitul celular este sever, splenectomia este o opțiune de ales, ea aducând și confirmarea diagnostică a hipersplenismului prin obținerea remisiunii pancitopeniei sanguine. În acest context trebuie să ținem cont că funcțiile splinei sunt deosebit de importante: rol imun, de rezervor celular (circa 30% din trombocite), de filtrare a sângelui, rol în metabolismul fierului, cât și endocrin. Ea joacă un rol major, atât în imunitatea specifică (creșterea nivelului de IgM și IgG2 la contactul cu polizaharidele capsulare), cât și nespecifică (producția de mediatorii imuni implicați în îndepărtarea bacteriilor – opsonine) [3, 4, 12]. Elucidarea rolului splinei în imunitate, a condus în ultimile decenii la o reevaluare a indicațiilor de splenectomie având în vedere îndeosebi riscul infecțiilor fulminante postsplenectomie, (OPSI- overwhelming postsplenectomy infection) și la efectuarea, pe cât posibil a unor intervenții de tip conservator, mai ales la copii. După splenectomia totală, riscul de OPSI este estimat la 3-5%, iar la copii de până la 5 ani, este de 4 ori mai mare; mortalitatea în literatură variază între 50-70%, marea majoritate decedând în primele 48 de ore de la debut. Au fost numeroase controverse asupra efectuării simultane a devascularizării azygo-portale, anostomozei porto - cave și splenectomiei pacienților cu HTP cirogenă [23, 27, 26]. Studiile publicate la intervale de timp au

consemnat că urmările precoce și tardive ale splenectomiei nu sunt întotdeauna simple [11, 15, 28]. În prezent este acceptată situația, că indiferent de indicație, ablația splinei determină o reacție de poliglobulie, moderată hiperleucocitoză, dar mai ales o creștere notabilă a plachetelor, care poate impune un tratament anticoagulant pentru prevenirea trombozelor. Autorii au stabilit că bolnavii splenectomizați sunt expuși atât complicațiilor trombotice ale axului spleno-portal venos, cât și celor purulente [45, 46]. Rata letalității în asemenea condiții este mult ridicată, variind între 10 și respectiv 22%. Recidiva citopeniei postsplenectomie oscilează între 9 și respectiv 20%. Cauzele ei sunt diverse: acutizarea procesului cirogen, mecanismele autoimune, formarea noilor căi derivate de vascularizare, păstrarea splinei accesorii. Lucrările clinice [1, 13, 20, 25, 27, 29, 36] ca și experiența personală au arătat că splenectomia adresată hipersplenismului portal are o serie de avantaje:

- combate hipersplenismul;
- inhibă procesele autoimune realizând extirparea unui important sector mezenchimal activ;
- favorabil influențează evoluția bolii prin lichidarea focalului de lizis și distrucție;
- micșorează presiunea portală prin reducerea volumului de sânge adus în teritoriul portal cu 20-30 %;
- ameliorează statutul clinico-funcțional suprimând simptomele impuse de splenomegalie gigantă și hipersplenism sever.

În privința efectului asupra bolii hepatice existente, rezultatele sunt însă contradictorii, fiind posibile atât agravări cât și oprirea în evoluție a leziunilor hepatice, moment ce constituie arii potențiale de studiu în viitor [4, 11, 15, 27, 32, 43, 47]. S-a constatat că splenectomia, în condițiile unei execuții impecabile și a unei compensări funcționale hepatice corespunzătoare, duce la micșorarea fluxului sanguin în bazinul splanhnic cu regresia varicelor esofagiene și deci micșorarea ratei hemoragiilor variceale [29, 37]. Lin și colab. [39, 40] au monitorizat pacienți cu carcinom hepatocelular după hepatectomie și splenectomie și au observat că rata de supraviețuire la 5 ani a fost de 66,7%, mult mai înaltă decât la pacienții fără de splenectomie. Mai mult, a fost demonstrat că abilitățile splinei au o caracteristică difazică: previne tumorigeneza în fazele inițiale, dar în fazele tardive inhibă funcțiile imune. A fost demonstrat că splenomegalia inhibă funcția imună; dacă este înlăturată, treptat inhibiția funcției imune dispăre. De aceea, datele din mai multe studii relevă că la revenirea balanței celulelor T și citokinelor Th, astfel sporind răspunsul imun [16, 23]. Mai mult, sporirea funcției imune după splenectomie poate ameliora viața pacienților, calitatea vieții și speranța de viață. În plus, din cauza diminuării abilităților anti-infecțioase a splinei, aceasta nu mai necesită a fi menținută fiindcă splenomegalia participă negativ în dezvoltarea cirozei hepatice. Deși nu este unanim acceptată [43, 47] splenectomia rămâne a fi principalul pivot al strategiei chirurgicale adresate hipersplenismului portal. De multe ori splenectomia poate fi doar un pas într-o secvență terapeutică complexă adresată pacientului cirotic cu hipertensiune portală [50]. În literatura de specialitate, practic lipsesc publicații care ar elucida legitățile și caracterul schimbărilor morfologice calitative și cantitative ale procesului fibrinogenetic înainte, în timpul și după operație în funcție de volumul gestului chirurgical practicat și de gravitatea hipersplenismului portal prezent. Sunt puține, adesea neconcludente, bazate pe

un număr redus de observații, cercetările științifice orientate spre estimarea repercurșiunilor splenectomiei asupra statutului imun și trombocitopenic, și de felul în care ele amprentează prognosticul vital postoperator. Din cele aduse în actualitate și discutate reiese, că la ora actuală referitor la conduita terapeutică a hipersplenismului există multiple întrebări care necesită rezolvare. Dificultățile de încadrare clinică se reflectă în rezultatele terapeutice de multe ori dezastruoase, până în prezent nefiind stabilită o conduită terapeutică nu foarte clară, atât tratamentele medicale, cât și cele chirurgicale, neaducând ameliorarea suferinței și prevenirea degradării biologice ale acestor bolnavi. Studiile efectuate nu sunt întotdeauna în concordanță astfel încât problema reabilitării pacienților splenectomiți își păstrează actualitatea. S-a demonstrat că metodele ce protejează splina nu restabilesc răspunsul imun, deoarece splina prin

fibroză, necroză și ischemie își pierde țesutul limfoid și funcția imună. Făcând o sumarizare a datelor din literatură la capitolul dat se poate menționa, că cunoașterea fiziopatologiei, epidemiologiei, manifestărilor clinice, complicațiilor, diagnosticului și opțiunilor de tratament la pacienții cirofici cu hipertensiune portală și hipersplenism sever s-au ameliorat continuu, dar există încă fenomene incomplet elucidate, precum și probleme de management care necesită precizări. Cunoașterea mai bună a aspectelor etiopatogenice, elaborarea unui protocol terapeutic complex adresat hipersplenismului sever, elucidarea raportului morfofuncțional al splenopatiei portale rămân a fi verigile necesare pentru optimizarea asistenței medico-chirurgicale orientate spre minimalizarea complicațiilor intra- și postoperatorii, ameliorarea rezultatelor terapeutice și calității vieții pacientului cirofic cu sindromul hipertensiunii portale.

## Bibliografie

1. Aneaga G., Kawanaka H., Uehara H. Effect of laparoscopic splenectomy on portal hypertensive gastropathy in cirrhotic patients with portal hypertension. *J Gastroenterol Hepatol.* 2009, Sep., 24(9): p.8-1554.
2. Andres Emmanuel, Dali-Youcef Nassim, Serraj Khalid, Zimmer Jacques. Recognition and management of drug-induced cytopenias: the example of idiosyncratic drug-induced thrombocytopenia. *Expert Opinion on Drug Safety.* 2009, Vol.8 nr.2 : p.183-190.
3. Atkinson, J.P.A.D. Schreiber, and M.M. Frank. Effects of corticosteroids and splenectomy on the immune clearance and destruction of erythrocytes. *J.Clin. Investig.* 1973, 52 : p.1509-1517.
4. Badowski A., Badura R., Buczek A., et al. Evaluation of immunity of sheep after splenectomy, splenic artery ligation and autotransplantation of splenic tissue. *Arch Immunol Ther Exp.* 1985, 33: p.471-88.
5. Bancu S., Borz C., Popescu G. et alții. Suntul spleno-renal distal și proximal pentru hipersplenism datorat cirozei hepatice. *Chirurgia* 102 (6): p.665-668.
6. Bao-Min Shi, Wang X.Y., Mu Q.L. Value of portal hemodynamics and hypersplenism in cirrhosis staging. *World J. Gastroenterol.* 2005, 11(5): p.708-711.
7. Bashour F.N., Teran J.C., Mullen K.D. Prevalence of peripheral blood cytopenias (hypersplenism) in patients with nonalcoholic chronic liver disease. *Am J Gastroenterol.* 2000, 95: p.2936-2939.
8. Bockhorn M., Goralski M., Prokofiev D. VEGF is important for early liver regeneration after partial hepatectomy. *J Surg Res.* 2007, 138(2): p.291-299.
9. Bozomitu L., Moraru E., Stana B. Disfunția endotelială. Sursa modificărilor aptogenetice și a progresiei clinice în hipertensiunea portală. *Revista Romana de pediatrie.* vol.LVI nr.2, 2007, p.119-123.
10. Bosch J.D., Amico G., Garcia-Pagan J.C. Portal hipertensiún and Nonsurgical Management. En: Schiff E.R., Sorrell M.F., Maddey W.C. Schiff's Diseases of the liver (tenth edition). Philadelphia: Ed. Lippincott Williams & Wilkins. 2007, p.419-483.
11. Brigden M.L., Pattullo A.L. Prevention and management of overwhelming post-splenectomy infection - An update. *Crit Care Med.* 1999, 27: p.836-842.
12. Coon W.W. Splenectomy for thrombocytopenia due to secondary hypersplenism. *Arch Surg.* 1988, 123: p.369-371.
13. Coon W.W. Splenectomy for thrombocytopenia due to secondary hypersplenism. *Arch Surg.* 1988, 123: p.369-371.
14. Coșciug G. Formele ascitice ale cirozei hepatice. Teza de doctor habilitat în științe medicale. Chișinău, 1970.
15. Cullingford G.L., Watkins D.N., Watts A.D., et al. Severe late postsplenectomy infection. *Br j surg.* 1991, 78: p.716.
16. De Franchis R. Evolving consensus in portal hypertension. Report of the Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in Portal hypertension. *J Hepatol.* 2005, 43: p.167-176.
17. Dumbravă V.T. Hepatologie. Ghid practic național. Chișinău, 2005.
18. Dumitrescu S., Bratanescu S., Calinoiu A. Modificări morfopatologice și fiziopatologice la nivelul tractului gastrointestinal în sindromul de hipertensiune. *Noutatea Medicală*, 4/2005, p.3.
19. Durand F., Valla D. Assessment of prognosis of cirrhosis Semin. *Liver Dis.*, 2008, vol.28, nr. 1, p.110-122.
20. Fadlalla A.I. Splenectomy only, and splenectomy with devascularization in a rural hospital: a six ears experiens of a General Surgeon. *Sudan Med. Jurnal*, 2008, vol.44, nr.1-2, p.50-55.
21. Fierbinteanu B.C., Tribus L. Trombocitopeniile în bolile cronice hepatice. *Noutatea Medicală*, 2007, nr.3, p.13-20.
22. Fodoh O. Tratat elementar de Medicină internă Bolile splinei. Cluj, 2005, p.903-931.
23. Ghidirim Gh., I. Mishin, Carolina Harabara. Tratatul farmacologic al hemoragiilor din varicele esofagiene cu Somatostatina și Octreotidă. *Îndrumări Metodice.* Chișinău, 2004, p.20.
24. Ghidirim Gh., Misin I., Gagauz I., Zastavnitchi Gh. Deconectarea azygo-portală transabdominală în tratamentul flebectaziilor esofagiene și gastrice. *Arta Medica*, nr.2(35), 2009, p.3-7.
25. Grigorescu M., Pascu O., Hipertensiunea portală. Tratat de gastroenterologie. București, 1997, vol.II, p.137-171.
26. Hector Orozco, Mecardo M.A. The evolution of portal Hypertension Surgery. *Arch Surg.* 2000, 135: p.1389-1393.
27. Henderson J.M. Surgical treatment of portal hypertension. *Gastroent.*, 2000, 14: p.911-925.
28. Holdsworth R.J., Irving A.D., Cuschieri A. Postsplenectomy sepsis and its mortality rate: *Br J Surg.* 1991, 78: p.8-1031.
29. Hotineanu V., Cazacov V. Splenectomia în splenomegalie și hipersplenism secundar hipertensiunii portale, Progrese și realizări deosebite în Chirurgie, Târgu-Mureș, 1996.
30. Hotineanu V., Cazacov V. Soluție tehnică de necesitate pentru omentopexie în tratamentul hipertensiunii portale, Materialele congresului IX al Asociației Chirurgilor din RM, 2003, p.35-69.
31. Hotineanu V., Cazacov V., Oclanschi Gh., Darii E. Opțiuni terapeutice în hemoragia variceală portală, Conf. Practică științifică, Bălți, 2007, p.320-324.
32. Hotineanu V., Cazacov V., Casnaș V. Sindromul hipertensiunii portale. Indicații metodice. Chișinău, 2002.
33. Iovanescu L.C., Zaharie S.I., Biciusa V., și alții. Implicațiile terapeutice ale unor stări patologice asociate cirozei hepatice. *Craiova Medicală*, 2007, nr.2, vol.9, p.89-95.
34. Janssens J. Patient splénectomisé: prévenir les infections graves. *La Revue de la Médecine Générale.* 2004, p.215.
35. Khan Hamzullah, FRCP M.Z. Risk Factors, complication and prognosis of cirrhosis in tertiary care hospital of Peshawar. *Hepatitis Monthly*, 2006, 6(1): p.710.
36. Lacerda C.M., Freiere W., Viera de Melo P.S. et al. Splenectomy and ligation of the left gastric vein in schistosomiasis mansoni: the effect on esofagial variceal pressure measured by a non-invasive tehneque. *Keio J. Med.*, 2002, 51(2): p.89-92.
37. Lafaye F., Rani J.D., Clot P., et al. Risk and benefits of splenectomy in myelofibrosis: an analysis of 39 cases. *Nouv Rev Fr Hematol.*, 1994, 36: p.359-362.
38. Lewis M. and D. Swirsky. Spleen: consequences of lack of function. *Encyclopedia of life sciences*, 2005, p.1-10. <http://www.els.net>
39. Liu Mu-Tai, Hsieh Gh., Chang T.H., et al. Radiotherapy for hypersplenism from congestive splenomegaly. *Ann. Saudi Med.*, 2004, 24(3): p.198-200.
40. Liu Q.D., Ma K.S., He Z.P., et al. Experimental study on the feasibility and safety of radiofrequency ablation for secondary splenomegaly and hypersplenism. *World J. Gastroenterol.*, 2003, 9(4): p.813-817.
41. Louis D., Bellon G. Splénectomie partielle en cas de mucoviscidose avec hypertension portale: résultats chirurgicaux, hypothèses physiologiques e-mémoires de l'Académie Nationale de Chirurgie, 2009, 8(3): p.50-56.
42. Lubel J.S., Angus P.W. Modern management of portal hypertension. *Intern Med.*, 2005, 35: p.45-9.
43. Magdy Elsebae M.A., Abu-Zekri Nadia B. Effect of splenectomy on remaining liver functuin after Hepatic Resection with inflow-outflow Occlusion: Experimental Study. *World Journal of Medical Sciences*, 2009, 4(1): p.54-60.
44. Manenti A., Botticelli A., Gibertini G., et al. Experimental congestive splenomegaly: histological observations in the rat, *Pathologica*, 1993, 85: p.721-724.
45. Marinescu A.G., Dima., Streinu-Cercel A. Rolul metodelor non-invasive, FibroTest/FibroMax și FibroScan, în evaluarea gradului de fibroză în hepatitele cronice virale. *Stetoscop*, 2008, nr.84-85.

46. Moicean A.D. Trombocitemia esențială. Trombocitoza secundară și trombocitemia familială. București, 2007, p.92.
47. Murata K., Ito K., Yoneda K., et al. Splenectomy improves liver function in patients with liver cirrhosis. *Hepatogastroenterology*, 2008, 55(85): p.1407-11.
48. Mu-Tai Liu, Chang-Yao Hsieh, Tung-Hao Chang, et al. Radiotherapy for hypersplenism from congestive splenomegaly. *Ann Saudi Med.*, 1995, 24(3): p.199-201.
49. Orotco H., Mrcrado M.A. The Evolution of portal hypertension Surgery. *Arh. Surg.*, 2000, 135: p.1389-1393.
50. Parray F.Q., Wani N.A., Wani K.A., et al. Some unusual indications of splenectomy. *The Internet Journal of Surgery*, 2006, vol.7, nr.2, (s).
51. Peck-Radosavljevic M. Hypersplenism. *Eur J Gastroenterol Hepatol.*, 2001, 13: p.317-23.
52. Perisic M.D., Culafic Dj.M., Kerkez M., et al. Specificity of splenic blood flow in liver cirrhosis. *Medicina interna*, vol.III, nr.1, p.23-28
53. Popovici A. Tratatamentul chirurgical al hipertensiunii portale. *Rev. Rom. De Chirurgie*, 1996, nr.1, p.11-21.
54. Riddell By A.G. The surgical treatment of portal hypertension. Downloaded from pmj.bmj.com 2010, 2, p.424-428.
55. Samonakis D.N., Triantos C.T., Thalheimer U. Management of portal hypertension. *Postgrad.Med. S.* 2004, 80: p.636-641.
56. Sahin M., Tekin S., Aksoy F., et al. The effect of splenic artery ligation in an experimental model of secondary hypersplenism. *J R Coll Surg. Edinb.*, 2000, 45: p.148-152.
57. Sibulescu L., Nguien J., Paz-Fumagali. Treatment modalities for hypersplenism in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C. *World Gastroenterol* 2009, 28, 15(40): p.5010-5013.
58. Shiha Gamal, Sarin Shiv Kumar, Ibrahim Alaa Eldin. Liver fibrosis: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) *Hepatol. Int.*, 2009, 3(2): p.323-333. doi: 10.1007/s12072-008-9114-x.
59. Subhasis1 Roy Choudhury, Rajiv Chadha 1, Sharma Akshay Kumar1. Surgical Treatment of Massive Splenomegaly and Severe Hypersplenism Secondary to Extrahepatic Portal Venous Obstruction in Children *Surg Today*, 2007 37: p.19-23.
60. Quan-Da Liu, Kuan-Sheng Ma, Zhen-Ping He. Experimental study on the feasibility and safety of radiofrequency ablation for secondary splenomegaly and hypersplenism *World J Gastroenterol.*, 2003, Apr. 15, 9(4): p.813-817.

## STUDII CLINICE

### EFICACITATEA CLINICĂ ȘI TOLERANȚA PREPARATULUI CLOMEZOL, OVULE VAGINALE (FARMAPRIM SRL, REPUBLICA MOLDOVA)

#### CLINICAL EFFICACY AND TOLERABILITY OF CLOMEZOL, VAGINAL OVULES (FARMAPRIM SRL, REPUBLIC OF MOLDOVA)

**Corina ILIADI-TULBURE<sup>1</sup>, Zinaida SOCOCOL<sup>2</sup>, Nicolae PALADII<sup>3</sup>, Roman BALAN<sup>4</sup>, Angela PARIU<sup>5</sup>**

<sup>1</sup>dr. med., asist. univ., catedra Obstetrică și Ginecologie (FECMF), USMF "N. Testemițanu"

<sup>2</sup>medic ginecolog, spital MAI

<sup>3</sup>medic bacteriolog, LCCM AM

<sup>4</sup>medic ginecolog, Institutul Oncologic Republica Moldova

<sup>5</sup>medic ginecolog, Centrul Medical Modus Vivendi

#### Rezumat

Vaginita bacteriană constituie 1/2-1/3 din afecțiunile sistemului genital, se întâlnește mai frecvent la femeile cu vîrstă fertilă și se soldează cu complicații serioase. În prezentul studiu au fost incluse 30 paciente, diagnosticate cu vaginită, cu vîrsta cuprinsă între 18 ani și 54 ani (31,9±1,2 ani). Toate pacientele au urmat tratament cu CLOMEZOL zilnic, pe parcursul a 14 zile consecutive. În rezultatul tratamentului frecvența eliminărilor ginecologice abundente a diminuat de la 28 cazuri (93,3%) pînă la efectuarea tratamentului cu CLOMEZOL, pînă la 2 cazuri după efectuarea terapiei antimicrobiene (6,7%). Persistarea eliminărilor vaginale la cele 2 paciente se explică prin asocierea cu o maladie cronică. Hiperemia (5 cazuri (16,7%)), edemul mucoasei vulvei și vaginului și endocervicoza (cîte un caz fiecare (3,3%)) au dispărut peste 14 zile după administrarea preparatului CLOMEZOL. S-a obținut micșorarea numărului de leucocite și celulelor Candida și majorarea lactobacililor în frotiul vaginal, cervical și uretral după tratamentul cu CLOMEZOL. Tratatamentul cu CLOMEZOL a demonstrat o toleranță satisfăcătoare și eficacitate înaltă.