

Arta

Medica

Revistă medicală științifico-practică

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

Fondator:

P.P. „Arta Medica”, înregistrată la
Ministerul Justiției al Republicii Moldova
la 02.12.2002, nr. 123

Adresa redacției:

MD-2025, Chișinău, str. N. Testemițanu 29,
Spitalul Clinic Republican, et. 12

Versiunea electronică:

<http://www.artamedica.md>
e-mail: info@artamedica.md

Redactare:

Editura GUNIVAS

Relații la telefon:

Redactor șef: 72-92-47
Secretar de redacție: 0-6978-7700
Redactor coordonator: 0-7940-1361
Director publicație: 20-55-22; 0-7943-4240
Tirajul ediției 500 ex.
Revista apare o dată în 2 luni

Tipar executat la „Tipografia Sirius” S.R.L.
MD-2012, Chișinău, str. A. Lăpușneanu, 2
tel./fax (37322) 23-23-52

Prima pagină a copertei:
Michelangelo Buonarroti
Crearea lui Adam (Fragment)

Index de abonament
“Poșta Moldovei”: 31739

Redactor șef:

Vladimir HOTINEANU

Director publicație:

Oleg CONȚU

Redactor coordonator:

Alexandru FERDOHLEB

Secretar de redacție:

Eduard BERNAZ

Redactor versiune on-line:

Igor ȘTEFANEȚ

Membrii colegiului redacțional:

Ion ABABII	(Chișinău, Moldova)
Zinaida ANESTIADI	(Chișinău, Moldova)
Nicolae ANGELESCU	(București, România)
Olivier ARMSTRONG	(Nantes, Franța)
Eugen BENDELIC	(Chișinău, Moldova)
Cristian DRAGOMIR	(Iași, România)
Vlada DUMBRAVA	(Chișinău, Moldova)
Nicolae EȘANU	(Chișinău, Moldova)
Constantin EȚCO	(Chișinău, Moldova)
Victor GHICAVÎI	(Chișinău, Moldova)
Gheorghe GHIDIRIM	(Chișinău, Moldova)
Nicolae GLADUN	(Chișinău, Moldova)
Eva GUDUMAC	(Chișinău, Moldova)
Vladimir KOPCIAK	(Kiev, Ucraina)
Ulrich KUNATH	(Berlin, Germania)
Mihail KUZIN	(Moscova, Rusia)
Leonid LÎȘÎI	(Chișinău, Moldova)
Ion MEREUȚA	(Chișinău, Moldova)
Mihail NECITAILO	(Kiev, Ucraina)
Igor POLIANSKY	(Cernăuți, Ucraina)
Irinel POPESCU	(București, România)
Mihail ȘTEFANEȚ	(Chișinău, Moldova)
Adrian TĂ NASE	(Chișinău, Moldova)
Eugen TÂRCOVEANU	(Iași, România)
Grigore TINICĂ	(Iași, România)
Vladimir VIȘNEVSKY	(Moscova, Rusia)
Boris ZAPOROJCENCO	(Odesa, Ucraina)
Grigorii ZAPUHLÎH	(Chișinău, Moldova)

SUMAR

CONTENTS

ARTICOLE ORIGINALE

- Megacholedoch in cancerul zonei biliopancreatice
A. HOTINEANU3
- Eficacitatea clinică a cvercetinei
în evaluarea infarctului miocardic acut
**C. GUȚU-BAHOV, C. CAZACU, CHIRIL ZUBAREV,
P. RUSU, I. ȘTEFANEȚ, GH. CAZACU, V. COJOCARU**14
- Particularități histologice și ultrastructurale ale țesuturilor
expandate la bolnavii cu sechele cicatriceale postcombustionale
**O. CIRIMPEI, V. ANDRONIC,
I. MARIN, I. BACIU, D. TERTEAC**17

REFERATE GENERALE

- Sindromul de insuficiență intestinală. Translocarea bacteriană.
Importanța etiopatogenetică și semnificația clinică în evoluția
sindromului de insuficiență intestinală
și complicațiile postoperatorii. Partea III
**V. HOTINEANU, GH. ANGHELICI,
V. MORARU, S. SAMOHVALOV**24
- Chirurgia bariatrică: riscurile și beneficiile (Revista literaturii)
S. BALAN28
- Selectarea pacienților – candidați pentru managementul nonoperator
al traumatismelor închise hepatice și lienale (Revista literaturii)
R. GURGHÎȘ36
- Инфузионная терапия в периоперационном периоде (Обзор литературы)
**С.Г. РЕШЕТНИКОВ, А.В. БАБАЯНЦ,
Д.Н. ПРОЦЕНКО, Б.Р. ГЕЛЬФАНД**40

STUDII CLINICE

- Influența ozonului și a bio-r asupra indicilor
peroxidării lipidice la bolnavii cu ulcer cornean
C. SEBAN43
- Опыт терапии холудексаном больных
с неалкогольным стеатогепатитом
L. DAVID49
- Результаты комплексного лечения больных простатитом
категории 3 с применением препарата «Аденопросин-250»
ГАЙБУЛЛАЕВ А.А., КАРИБЕВ С.С.53
- Mai este oare necesar
un nou remediu antidepressiv ?
**I. COȘCIUG, I. DELIV, M. REVENCO,
I. COȘCIUG, E. SINIȚA**57

CAZURI CLINICE

- Cauză rară de hemoragie digestivă – tumoare stromală
gastrointestinală sincronă de jejun – prezentare de caz
**A. TÖRÖK, Ș. BANCU, R. NEAGOE,
M. MUREȘAN, E. DARII, S. GURZU**61
- Hemangiom hepatic voluminos de lob stâng
V. BRASOVEANU, C. ANGHIEL, R. GRIGORIE65

ORIGINAL ARTICLES

- Megacholedochus in Biliopancreatic Cancer
A. HOTINEANU3
- Quercetin Clinical Efficiency in the Acute
Myocardial Infarction Assessment
**C.GUȚU-BAHOV, C.CAZACU, C. ZUBAREV,
P. RUSU, I. ȘTEFANEȚ, GH. CAZACU, V. COJOCARU**14
- The Histological and Ultrastructural Peculiarity
of the Tissue Expansion at the Patients with Postburn Scar Sequelae
**O. CIRIMPEI, V.ANDRONIC,
I. MARIN, I. BACIU, D.TERTEAC**17

GENERAL REPORTS

- The Intestinal Failure Syndrome. Bacterial translocation.
Aethiopathogenetical importance & clinical significance
in evolution of the intestinal insufficiency syndrome
and postoperative complications. Part III
**V. HOTINEANU, GH. ANGHELICI,
V.MORARU, S. SAMOHVALOV**24
- Bariatric Surgery: Risks and Benefits (A review)
S. BALAN28
- Selection of the Patients Candidates for Nonoperative
Management with Blunt Hepatic and Lienal Trauma (A review)
R.GURGHÎȘ36
- Infusion Therapy in the Perioperative Period (A review)
**С.Г. РЕШЕТНИКОВ, А.В. БАБАЯНЦ,
Д.Н. ПРОЦЕНКО, Б.Р. ГЕЛЬФАНД**40

CLINICAL STUDIES

- The Influence of Ozone and the Drug Bio-r on the Parameters
of the Lipid Peroxidation in Patients with Corneal Ulcer
C. SEBAN43
- Efficiency of Choludexan in Patients
with Non-alcoholic Steatohepatitis
L. DAVID49
- Complex Treatment Results of Patients Suffering
from Prostatitis 3-rd Categories Using Adenoprosin-250
ГАЙБУЛЛАЕВ А.А., КАРИБЕВ С.С.53
- Does the Necessity in a New Antidepressant
Remedy Exist For Real?
**I. COȘCIUG, I.DELIV, M. REVENCO,
I. COȘCIUG, E. SINIȚA**57

CLINICAL CASES

- Rare Cause of Digestive Hemorrhage – Synchronous
Gastrointestinal Stromal Tumor of Jejunum – Case Report
**Á. TÖRÖK, Ș. BANCU, R. NEAGOE,
M. MUREȘAN, E. DARII, S. GURZU**61
- Voluminous Hepatic Hemangioma of the Left Lobe
V. BRASOVEANU, C. ANGHIEL, R. GRIGORIE65

Stimați cititori,

Indexul de abonament la oficiile "Poșta Moldovei": **31739**

ARTICOLE ORIGINALE

MEGACOLEDOCUL ÎN CANCERUL ZONEI BILIOPANCREATICE

MEGACHOLEDOCHUS IN BILIOPANCREATIC CANCER

Adrian HOTINEANU

conferențiar universitar

Catedra Chirurgie nr. 2, USMF "N. Testemițanu"

Rezumat

Diagnosticul și opțiunile terapeutice ale dilatării căii biliare principale cauzate de tumorile zonei biliopancreatice rămân a fi dificile și discutabile.

În perioada anilor 1992-2008 în clinică au fost spitalizați și tratați 111 pacienți cu megacolecoc cauzat de patologia oncologică, în special a pancreasului.

Algoritmul diagnostic a inclus: ultrasonografia, CPGRE, colangiografia prin RMN, investigația histologică a tumorii. Investigațiile imagistice au demonstrat prezența tumorii pancreatice care cauza obstrucția biliară. Decompresia preoperatorie s-a efectuat prin drenaj nazobiliar sau stentare cu proteze endoscopice. Managementul chirurgical a inclus ca metode de elecție: duodenpancretectomie cefalică sau rezecție de cale biliară principală în cazurile rezecabile, preferându-se varianta de reconstrucție Child cu un abord posterior și hepaticojejunostomoză cu hepaticojejunostomoză pe ansa bispiculată Roux cu splahnicectomie torascopice. Acest management chirurgical ne permite să avem o supraviețuire a pacientului după operații radicale de $28,2 \pm 7,3$, ($p < 0,001$), cu o ameliorare a calității vieții pacientului, dispariția și prevenirea icterului mecanic, ocluziei tumorale duodenale și a sindromului algic.

Summary

Diagnosis and therapeutical option in main biliary ducts dilatation cased by tunors of biliopancreatic region remain difficult and discussable. The number of 111 patients with malign megacholedochus were hospitalized in clinics during the period of 1992-2008. Diagnostical algorithm included: ultrasound, ERCP, MRI, histology. Imaging investigations established pancreatic tumors with bliary obstruction. Preoperative decompression was performed by naso-biliary drainage or stenting with endoscopic prosthesis. Surgical manamegement included the cefalic pancreatoduodenectomy ormain biliary duct resection in resecable cases, prefferin the reconstruction Child with postterior aprouch and hepaticojejunostomy with gastrojejunostomy on the double Roux loop with thorascopical splanchicectomy as the methods of choice. Such surgical management permitted us to obtain the rate of postoperative surviving after radical operations up to $28,2 \pm 7,3$, ($p < 0,001$), with improving ofpatients life quality, disappering and prevention of obstructive jaundice, duodenal tumoral obstruction and algic syndrom.

Introducere

În ultimele decenii, după datele literaturii, cancerul pancreatic și al PDM, căii biliare distale, ocupă locul întâi din totalul patologiei oncologice întâlnite în țările civilizate. Adenocarcinomul ductal pancreatic ocupă locul patru după cauza decesului la pacienții oncologici. În SUA anual decedează de la cancerul pancreatic și al PDM, cale biliară distală, în jur de 30 000 de pacienți și ocupă locul cinci ca cauză a letalității după cancerul pulmonar, de colon, de sân și prostată. În ultimele decenii incidența cancerului pancreatic practic pretutindeni s-a dublat cu o afectare egală la ambele sexe. În SUA cancerul de pancreas are o rată a mortalității aproximativ de 10/100 000 la bărbați și 7/100000 la femei. Localizarea cancerului pancreatic este preponderent în cap – 70%, procesul uncinat – 6% și în 24% în corp și coadă.

După datele autorilor americani dintre pacienții internați cu tumori ale zonei periampulare la 69% dintre pacienți s-a diagnosticat cancer de pancreas (87% cap, 13% corp și coadă), 6% cancer de PDM, 6% cancer de cale biliară principală distală în rest alte patologii. Forma histologică de bază a cancerului pancreatic este adenocarcinomul ductal.

Cancerul de cale biliar prezintă 20-30% dintre toate colangiocarcinoamele și 5-10 dintre cancerul periampulară [1, 2, 3]. În SUA anual apar 2000 de cazuri noi de cancer de cale biliară distală [1].

Cancerul zonei biliopancreatice rămâne a fi o problemă complexă în abordarea medico-chirurgicală datorită supraviețuirii mici după tratamentul chirurgical chiar și cel radical.

Materiale și metode

Pe parcursul anilor reprezentați mai sus au fost internați și operați 111 pacienți cu megacoledoc de geneză malignă.

Incidența megacoledocului de geneză malignă este în creștere constantă fiind cauzată, în special, de cancerul cefalopancreatic.

Materialul, ce face obiectul studiului megacoledocului de geneză malignă, constituie 111 pacienți tratați în clinica universitară, cauza megacoledocului fiind cancerul cefalopancreatic, ampular și de coledoc distal.

Este de menționat că majoritatea cazurilor de megacoledoc de geneză malignă au fost reprezentate de cancerul de cap de pancreas – 80 ($72,1 \pm 2,5\%$, $p < 0,001$), cele ampulare au fost prezente în 16 ($14,4 \pm 2,0\%$, $p < 0,001$) cazuri și cele de coledoc distal în 15 ($13,5 \pm 1,9\%$, $p < 0,001$) cazuri.

Repartiția pe sexe nu diferă semnificativ pentru megacoledocul de geneză malignă: bărbații au fost afectați în 58 ($52,3 \pm 2,8\%$, $p < 0,001$) cazuri, iar femeile în 53 ($47,7 \pm 2,8\%$, $p < 0,001$) cazuri. La fel nu este înregistrată diferență după mediul de reședință locuitori urbani au fost 58 ($52,3 \pm 2,8\%$, $p < 0,001$), iar rurali – 53 ($47,7 \pm 2,8\%$, $p < 0,001$).

La repartizarea pacienților după grupe de vârstă s-a observat că incidența maximă a patologiei a fost înregistrată în grupa de vârstă 51-60 ani – 39 ($35,1 \pm 1,7\%$, $p < 0,001$) cazuri, ce reprezintă o treime din bolnavii, incluși în acest lot. În aspectul vârstei extensia este foarte mare, cu limitele între 35 și 83 ani, vârsta medie fiind $60,9 \pm 0,5$ ani, ($p < 0,001$).

În funcție de cauză, vârsta medie a pacienților cu cancer de cap de pancreas este de $60,9 \pm 0,6$ ($p < 0,001$) ani, cu cancer ampular este de $62,5 \pm 0,8$ ($p < 0,001$) ani și $61,0 \pm 0,5$ ($p < 0,001$) ani la bolnavii cu cancer de coledoc distal.

În 104 ($93,7 \pm 1,4\%$, $p < 0,001$) cazuri tumoarea a dus la obstrucția extrinsecă sau intrinsecă a căii biliare principale ce a cauzat icterul mecanic. Durata icterului mecanic a fost de până la 20 zile la 70 ($63,1 \pm 2,7\%$, $p < 0,001$) pacienți, și mai mult de 20 zile - la 41 ($36,9 \pm 2,7\%$, $p < 0,001$) pacienți. Durata medie a icterului este de $15,4 \pm 0,9$ ($p < 0,001$) zile.

Din antecedentele personale patologice cei 111 pacienți cu megacoledoc de geneză malignă 18 ($16,2 \pm 2,1\%$, $p < 0,001$) au suferit anterior o intervenție chirurgicală, preponderent în zona biliopancreatică.

În 9 ($8,1 \pm 1,6\%$, $p < 0,001$) cazuri icterul a apărut după colecistectomie, diagnosticul diferențial dintre o leziune benignă și cea malignă a fost posibil numai după efectuarea CPGRE și TC, iar intraoperator numai prin prelevarea biopatului din formațiunea de volum cefalică.

Diagnosticul megacoledocului de geneză tumorală se face în baza datelor clinice obiective și subiective, datelor de laborator, metodele de investigație noninvasivă și invazive.

Tabloul clinic al acestor pacienți era dominat de sindromul impregnării neoplazice, de icterul mecanic obstructiv, de sindromul dolo, de tabloul clinic al angiocolitei.

Icterul mecanic obstructiv, în majoritatea cazurilor, apare ca prima manifestare clinică, debutul fiind fără sindromul dolo. La 107 ($45,9 \pm 2,8\%$, $p < 0,001$) pacienți pe parcurs a fost asociată durerea. La unii pacienți anume acest semn clinic a fost colacul de salvare ce a permis diagnosticarea procesului neoplazic cu rezolvarea radicală ulterioară a cazului clinic. Icterul în lotul acesta de studiu a fost prezent în 104 ($93,7 \pm 1,4\%$, $p < 0,001$) dintre cazuri, la 74 ($92,5 \pm 1,5\%$, $p < 0,001$)

pacienții cu tumori de cefal de pancreas, la 15 ($13,8 \pm 1,4\%$, $p < 0,001$) bolnavi cu tumori ampulare și la toți pacienții cu tumori coledociene distale.

Sindromul de impregnare neoplazică a fost prezent la 78 ($70,3 \pm 2,6\%$, $p < 0,001$) pacienți, manifestându-se prin: scădere ponderală, inapetență, astenie. Scădere ponderală a fost mai pronunțată la pacienții cu adenocarcinom ductal care a fost confirmat intraoperator și histologic.

Durerea asociată icterului mecanic întâlnită la 74 ($66,7 \pm 2,7\%$, $p < 0,001$) dintre pacienți și a avut un caracter permanent, cu sediul epigastral care iradiază în regiunea spatelui și hipocondru drept, din start are o intensitate mică, care se accentuează în ortostatism. La 51 ($45,9 \pm 2,8\%$, $p < 0,001$) pacienți durerea a fost intensă și a acompaniat icterul mecanic obstructiv din debutul manifestărilor clinice.

La 23 pacienți au fost prezente semnele clinice ale angiocolitei, manifestate prin febră și frisoane, consecutive stazei și infecției biliare. Durata icterului la acești pacienți a fost cu media $14,0 \pm 0,9$ zile, ($p < 0,001$). Cei mai frecvenți germeni implicați în apariția colangitei la acești pacienți au fost *Escherichia Colli*, *Streptococcus fecaloides*, puși în evidență la toți 23 ($20,7 \pm 2,3\%$, $p < 0,001$) pacienți după prelevarea bilioculturei.

Apariția manifestărilor clinice a colangitei în evoluția icterului mecanic obstructiv deteriorează semnificativ și rapid funcția hepatică, favorizând instalarea insuficienței hepatice acute și ulterior asocierea celei renale, ducând în multe cazuri la un final dramatic.

Această stare clinică a fost determinată la 24 ($21,6 \pm 2,3\%$, $p < 0,001$) pacienți, demonstrată clinic și biohumoral. Chiar dacă a avut o semnificație clinică puțin accentuată preoperator, postoperator s-a agravat datorită stresului anestezico-chirurgical.

Insuficiența hepatică asociată cu cea renală reprezintă un element de prognostic rezervat în managementul chirurgical al bolnavului cu megacoledoc de etiologie malignă.

Starea pacienților la internare a fost determinată ca fiind foarte gravă la 7 ($6,3 \pm 1,4\%$, $p < 0,001$) pacienți, gravă - la 34 ($30,6 \pm 2,6\%$, $p < 0,001$) bolnavi, gravitate medie - la 57 ($51,4 \pm 2,8\%$, $p < 0,001$) pacienți, și la restul 13 ($11,7 \pm 1,8\%$, $p < 0,001$) starea a fost relativ satisfăcătoare. Starea gravă sau foarte gravă a fost cauzată de generalizarea colangitei, după o evoluție îndelungată a patologiei, determinată de insuficiența hepatorenală, abcese hepatice colangiogene sau sepsis biliar. Insuficiența hepatică s-a constatată la 24 ($21,6 \pm 2,3\%$, $p < 0,001$) pacienți, insuficiența hepatorenală, în diverse grade de manifestare, a fost instalat la 2 ($1,8 \pm 0,8\%$, $p < 0,05$) bolnavi, concomitent la ultimii doi au fost determinate abcese colangiogene hepatice.

La examenul clinic obiectiv al pacientului hepatomegalia a fost determinată în 57 ($51,4 \pm 2,8\%$, $p < 0,001$) cazuri și este explicată prin colestaza consecutivă obstacolului tumoral. La 20 ($18,0 \pm 2,2\%$, $p < 0,001$) dintre bolnavi s-a depistat o tumoră palpabilă în epigastriu și în hipocondriu pe dreapta, cu un sindrom dolo cu o diferită intensitate. Vezica biliară palpabilă (s. Courvasier-Terrner) a fost prezentă în 43 ($38,7 \pm 2,8\%$, $p < 0,001$) dintre cazuri.

Următoarea etapă diagnostică, ce a permis diagnosticul de icter mecanic, a fost explorarea paraclinică. Au fost analizate probele de retenție biliară, probele ce determină funcția hepatică și renală, dar și determinarea markerilor tumorali.

Markerii tumorali: antigenul canceroembrionar (ACE),

α -fetoproteina (AFP), CA-19-9 au valoare diagnostică, susține diagnosticul de neoplazie dar nu poate determina sediul și varianta procesului tumoral. Această examinare a fost efectuată la 71 ($64,0 \pm 4,6\%$, $p < 0,001$) bolnavi. Cel mai informativ și cu o sensibilitate de 80% este markerul tumoral CA-19-9. Depășirea nivelului de 200 u/ml ne-a permis să suspectăm un proces neoplazic, dar numai combinarea indicilor are o valoare diagnostică. Este importantă normalizarea postoperatorie a valorii CA-19-9.

Pentru obiectivarea etiologiei și sediului obstrucției biliare tumorale a fost aplicat un complex de metode diagnostice, prin care se apreciază nivelul, caracterul și relațiile cu țesuturile adiacente cât și prezența metastazării la distanță.

Aplicarea acestor metode se face consecutiv și în funcție de informativitatea și invazivitatea fiecărei metode utilizate. Algoritm diagnostic este standardizat și aplicat la fiecare pacient din lot în dependență de subgrupul de pacienți. În acest scop au fost folosite următoarele metode imagistice: USG, CPGRE cu biopsie, hepatobiliscintigrafia secvențială, TC 3D în regim standard și angiografic, RMN, duodenografia.

În atingerea acestor scopuri s-au aplicat metode de investigații noninvazive (USG, TC, RMN) și metode miniinvazive care au avut un rol dublu, diagnostic și terapeutic.

Următoarea etapă în diagnosticul megacoledocului de etiologie malignă este ecografia hepatobiliară ce ne oferă posibilitatea de a determina vectorul diagnostic și curativ corect.

USG zonei hepatobiliopancreatice a fost efectuată la toți pacienții.

Cele mai importante date ecografice pentru diagnosticul megacoledocului de etiologie malignă sunt dimensiunile căii biliare principale

Dimensiunile căii biliare la majoritatea pacienților au fost peste 1 cm – 101 ($91,0 \pm 1,6\%$, $p < 0,001$) pacienți. Valorile medii ale căii biliare principale fiind de $1,3 \pm 0,04$ ($p < 0,001$) cm.

Sensibilitatea metodei pentru aprecierea dimensiunilor căii biliare principale este de 87,12%. Determinarea procesului neoplazic este cu mult mai redusă, marcând un nivel de



Figura 1. CPGRE, neoplasm cefalopancreatic, diametrul CBP = 25 mm

53,19% dintre toate cazurile și a fost posibilă în tumori de cap de pancreas. Am evaluat pacienții, utilizând ecografia hepatobiliară, preoperator și postoperator. Împreună cu alte metode de diagnostic imagistic, ecografia a permis monitorizarea evoluției bolnavului în corelație directă cu parametrii clinici și cei biochimici.

Colangiografia retrogradă endoscopică are un rol diagnostic deosebit, iar în situațiile necesare comportă și dimensiuni terapeutice. Ea a fost efectuată la 102 ($91,9 \pm 1,4\%$, $p < 0,001$) bolnavi. În toate cazurile a fost fixată dilatarea coledocului de la 2 la 5 cm, cu o stricțură intrinsecă sau extrinsecă a căii biliare la nivel distal (Figura 1), cu valoare medie de $2,8 \pm 0,1$ ($p < 0,001$) cm. Contrastarea arborelui biliar s-a realizat cu succes la 96 ($91,9 \pm 1,4\%$, $p < 0,001$) pacienți. Sensibilitatea metodei în aprecierea dimensiunilor căii biliare principale a fost de 97,5%. Un avantaj al CPGRE este posibilitatea efectuării

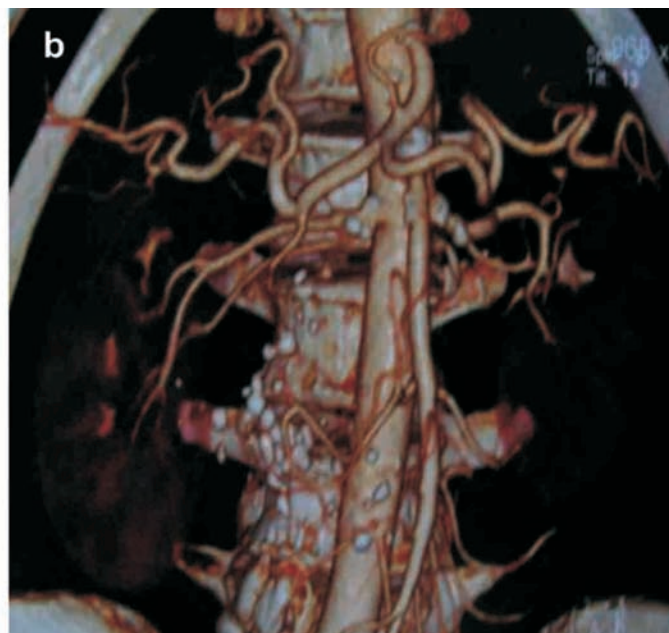
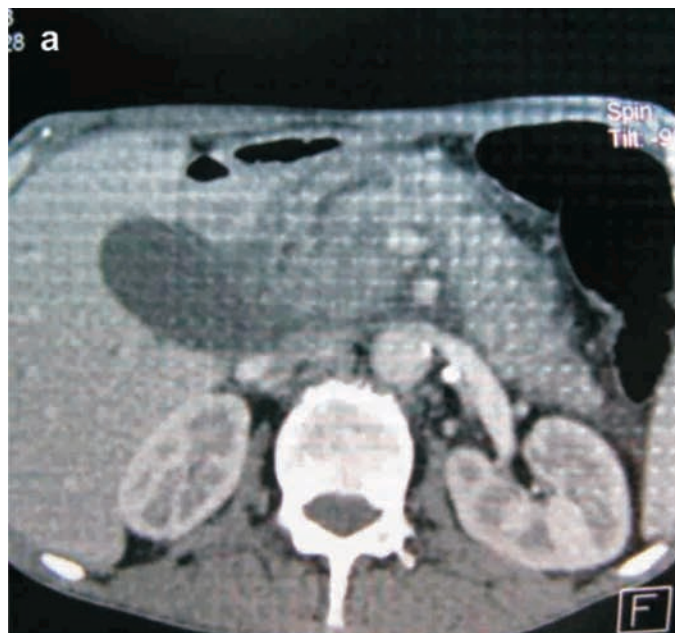


Figura 2. TC 3D în regim standard (A) și angiografic (B), tumoră de cap de pancreas fără invazia arterei mezenterice superioare

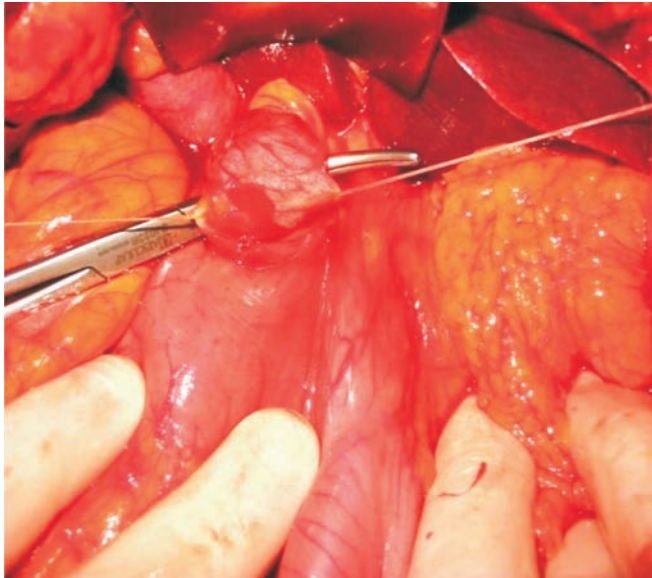


Figura 3. Imagini intraoperatorii, neoplasm cefalopancreatic diametrul CBP = 40 mm

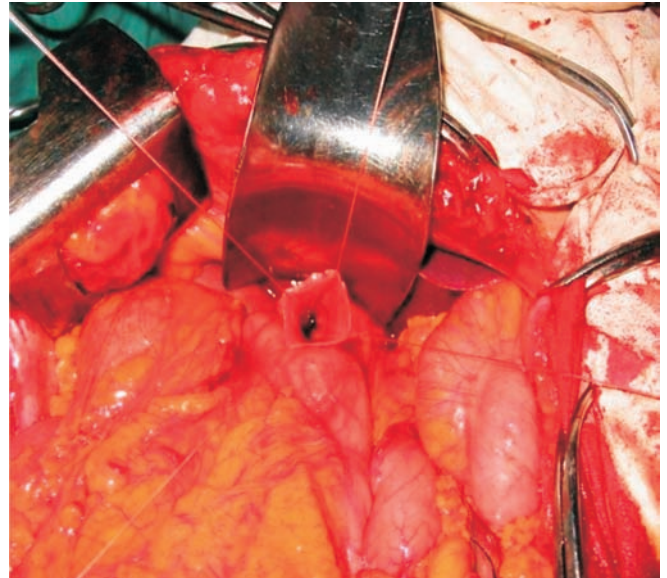


Figura 4. Imagini intraoperatorii, neoplasm cefalopancreatic diametrul CBP = 40 mm

concomitente a decompresiei biliare prin endoprotezare sau drenare nazobiliar, ceea ce reduce considerabil rata complicațiilor postoperatorii. În lotul nostru de studiu nu am atestat complicații motivate de CPGRE.

Hepatobiliscintigrafia dinamică s-a efectuat preoperator în aprecierea unui diagnostic diferențial, postoperator peste 3 luni. Această metodă a fost aplicată la 31 ($27,9 \pm 4,3\%$, $p < 0,001$) bolnavi cu megacoledoc de etiologie malignă. Utilizând-o, am determinat încetinirea marcată sau lipsa evacuării radiofarmaceuticului în intestin.

RMN a fost folosită preoperator și postoperator la 9 ($8,1 \pm 2,6\%$, $p < 0,01$) pacienți cu megacoledoc de etiologie de genезă malignă. În toate cazurile s-a apreciat un coledoc cu dimensiuni de peste 2 cm.

TC ca metodă de diagnostic este cea mai semnificativă, răspunzând la cele mai multe întrebări (Figura 2). TC 3D în regim standard a fost efectuată la 47 ($42,3 \pm 2,8\%$, $p < 0,001$) pacienți și în regim angiografic în 40 ($36,0 \pm 4,6\%$, $p < 0,001$) cazuri. Metoda diagnostică ne apreciază sediul tumorii, dimensiunile și cel mai important metastazarea și invazia în artera

mezenterică superioară ceea ce din start ne obligă să aplicăm exclusiv metode paliative de tratament, în schimb invazia în vena porta și afluenții ei de una singură nu cere abandonarea obligatorie a radicalității în acest caz. Metastazarea și invazia arterei mezenterice superioare a fost detectată în 13 ($11,7 \pm 1,8\%$, $p < 0,001$) dintre cazuri.

Duodenografia, este inclusă în standardul obligatoriu de investigații instrumentale ale bolnavului cu megacoledoc, a fost efectuată la 111 ($100,0 \pm 0,0\%$) bolnavi. În 30 ($27,0 \pm 2,5\%$, $p < 0,001$) cazuri a pus în evidență duodenostază, într-un caz ($0,9 \pm 0,5\%$, $p > 0,05$) – malrotație duodenală. Reflux duodenogastral nu a fost depistat. Această metodă ne ajută să alegem tehnica chirurgicală corectă, evitând refluxurile bilioenterice cu instalarea ulterioară a colangitei.

Examenul bacteriologic este foarte important la pacienții cu semne clinico-paraclinice de colangită, în special pentru a determina tratamentul patogenetic cu antibiotice. Examenul bacteriologic a fost efectuat la 33 ($29,7 \pm 4,3\%$, $p < 0,001$) pacienți. Bila pentru însămânțare a fost prelevată preoperator, în timpul CPGRE și intraoperator. La toți pacienții supuși exa-

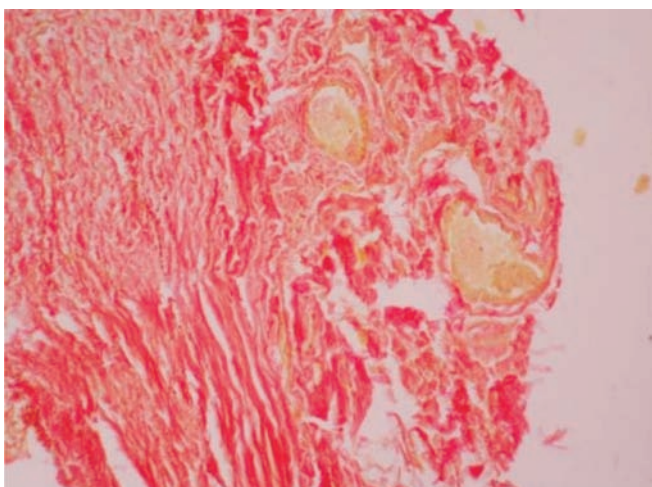


Figura 5. Predominarea țesutului fibros. Fragmentarea fibrelor de collagen și elastice. Colorație cu picrofuchsină

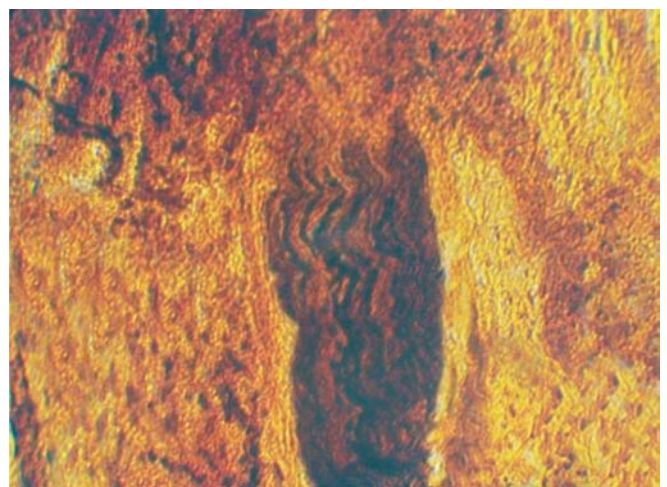


Figura 6. Disocierea fibrelor nervoase. Colorație Bielshowsky-Gross modificare Raskazova

menului bacteriologic a fost depistată floră microbiană practic similară cu cea intestinală. În $27,3 \pm 7,8\%$ ($p < 0,01$) cazuri a fost depistată *Escherichia coli*.

Diagnosticul de certitudine se stabilește numai prin explorarea chirurgicală, palpatorie și vizuală. La toți pacienții intraoperator s-a determinat starea căilor biliare extrahepatice. În timpul intervenției chirurgicale s-au depistat: tumora la diferite nivele cu sau fără concreștere în organle adiacente, cu sau fără metastazare, dilatarea căii biliare extrahepatice cu care are pereții îngroșați peste 2 cm, hiperemie, edem în caz de colangită, cu prezența semnelor de hepatită colestatică. (Figurile 3, 4).

În toate cazurile de examen histologic prelevat din calea biliară principală dilatată, în cazurile de megacoledoc cauzat de cancerul zonei biliopancreatice, sunt schimbări patomorfologice ireversibile caracterizate prin: procese inflamatorii cronice, lezări celulare și proliferarea țesutului conjunctiv (Figura 5) și degenerescență nervoasă (Figura 6). Schimbările patomorfologice cauzate de obstrucția biliară malignă duc la dilatări de cale biliare principală cu un caracter ireversibil. În toate cazurile se evidențiază un proces inflamator cronic limfoplasmocitar, cu invaginarea epiteliului prizmatic și formarea ramificărilor glandulare ce atinge stratul fibromuscular. În perete se observă fibroză pronunțată de focar cu infiltrație inflamatorie și stază venoasă.

În cazurile de megacoledoc de geneză malignă o importanță deosebită o are forma histologică a tumorii și prezența metastazării tumorale la nivelul ganglionilor limfatici regionali.

Analizând toate cazurile tratate în clinică și rezultatele examenului histologic în toate cazurile au fost depistate carcinoame – 92 ($82,9 \pm 3,6\%$, $p < 0,001$), adenocarcinoame ductale pancreatice în 85 ($93,7 \pm 1,3\%$, $p > 0,05$) dintre cazuri, chistadenocarcinoame în 2 ($1,8 \pm 1,3\%$, $p > 0,05$) cazuri și colangiocarcinoame în 5 ($4,5 \pm 2,0\%$, $p < 0,05$) dintre cazuri.

Tratamentul bolnavului cu neoplazii a zonei biliopancreatice este complexă și dificilă, impunând o rezolvare multidisciplinară.

Prima manifestare clinică, în majoritatea cazurilor, este icterul mecanic. Bolnavii cu icter mecanic prin obstrucție neoplazică sunt cu dereglări metabolice complexe și severe și necesită un abord complex. De obicei intervenția chirurgicală este efectuată în mod urgent, cauzată de agravarea rapidă a stării generale a pacientului, astfel încât o reechilibrare completă nu este posibilă în acest interval scurt de timp, cât ne oferă bolnavul cu icter mecanic tumoral, în special, la bolnavii cu colangită purulentă asociate cu insuficiență hepatorenală acută.

Pentru a evita complicațiile posibile și cazurile de deces, singura soluție este decompresia preoperatorie a arborelui biliar prin metode endoscopice, fie prin drenare nazobiliară fie prin endoprotezare biliară. Scăderea nivelului bilirubinemiei și recuperarea funcției hepatice și renale, în caz de insuficiență hepatorenală acută, are un rol primordial în minimalizarea riscului anestezico-chirurgical. Intervalul de la decompresie până la intervenția chirurgicală se extinde până la normalizarea celor mai importanți indicatori.

Decompresia biliară, posibilă în cadrul CPGRE, a fost efectuată la 76 ($68,5 \pm 2,6\%$, $p < 0,001$) dintre pacienți. La 16 ($14,4 \pm 2,0\%$, $p < 0,001$) s-a plasat dren nazobiliar, în special la pacienții cu angiocolită și cei care necesită un lavaj continuu al arborelui biliar, iar la 49 ($44,1 \pm 2,8\%$, $p < 0,001$) s-a efectuat

endoprotezare. La 30 pacienți ($27,5 \pm 2,5\%$, $p < 0,001$) din cauze tehnice nu s-a reușit decompresia arborelui biliar, ceea ce ne-a impus să recurgem la intervenții chirurgicale în foarte scurt timp fără a avea posibilitatea de a normaliza parametrii biologici ai pacientului. Restabilirea pasajului biliar în duoden a fost posibilă în 66 ($59,5 \pm 4,7\%$, $p < 0,001$) dintre cazuri.

Eficacitatea decompresiei biliare a fost studiată prin aprecierea dinamică a bilirubinei, protrombinei, enzimelor de citoliză hepatică, proteinei generale, ureei și creatininei.

Risc operator înalt, care mărește rata morbidității și mortalității postoperatorie, a fost cauzat inclusiv de o bilirubinemie ce depășea $200 \mu\text{mol/l}$.

Normalizarea celui mai important indice – bilirubina serica a fost posibilă în $14 \pm 3,2$ ($p < 0,001$) zile. Normalizarea bilirubinemiei a fost direct proporțională cu scăderea și normalizarea protrombinei, ureei, creatininei, proteinei generale, enzimelor de citoliză hepatică.

Preoperator, toți pacienții au fost examinați amănunțit, utilizându-se algoritmul diagnostic propus de noi. Diagnosticul de megacoledoc de etiologie malignă a fost stabilit la toți pacienții în perioada preoperatorie.

Pregătirea preoperatorie, care este foarte importantă la bolnavii cu icter mecanic și colangită, a constat în decompresia căilor biliare extrahepatice, de regulă realizată prin drenarea nazobiliară Bayli și prin terapie intensivă: administrarea antibioticelor, a glucocorticoizilor, detoxificare prin diureză forțată, corecția echilibrului hidrosalin, a metabolismului energetic, corecția sistemului de coagulare a sângelui și a funcției organelor vital importante.

În concepția noastră, toți bolnavii cu diagnostic de neoplazie de cap de pancreas, de PDM și de coledoc distal fără semne de metastazare la distanță sau concreștere în artera mezenterică superioară și fără tare biologice, necesită un abord chirurgical agresiv radical ce îi poate oferi supraviețuire maximală. În lotul de studiu au fost incluși doar 111 pacienți cu megacoledoc de geneză malignă, supuși tratamentului chirurgical convențional fie paliativ, fie radical. Pacienții care au beneficiat de protezare biliară endoscopică nu au fost incluși în studiu.

Tratamentul chirurgical paliativ, în acest grup de studiu, a suferit schimbări, a devenit mai agresiv și a răspuns la următoarele exigențe: ocolirea obstacolului biliar, ocolirea sau prevenirea obstrucției duodenale, abolirea sindromului algic.

Variantele tehnice au variat și au evaluat în dependență de experiența acumulată, dezvoltarea anesteziei și terapiei intensive, de aprecierea rezultatelor imediate și în special la distanță.

Colecistoenteroanastomoza pe ansa Omega a fost efectuată la 31 ($27,9 \pm 2,6\%$, $p < 0,001$) din 111 pacienți cu megacoledoc de geneză malignă. Din punct de vedere tehnic este o metodă simplă de efectuat, fiind selectată chiar și în momentul actual la pacienții cu risc operator major, determinat de insuficiența hepatorenală și tarele biologice asociate. O deosebită atenție se acordă permeabilității ductului cistic și perspectiva implicării lui în procesul tumoral, ceea ce nu este posibil de a efectua. Aprecierea permeabilității ductului cistic la momentul operației am determinat prin puncție-aspirație vezicii biliare. Apariția bilei de culoare ne permite să afirmăm că ductul cistic este permeabil, dar această afirmație nu este valabilă în timp.

Tratamentul aplicat anterior prin efectuarea unei colecistojejunostomozii pe ansa Omega nu răspundea la toate

exigențele contemporane, în special la înlăturarea definitivă a obstacolului tumoral în fluxul biliar, pasajul bolului alimentar și palpația durerii. La 16 ($14,4 \pm 2,0\%$, $p < 0,001$) pacienți s-a reinstalat icterul mecanic, la 51 ($45,9 \pm 2,8\%$, $p < 0,001$) pacienți obstrucția biliară și sindromul algic a progresat din numărul total de pacienți supuși tuturor tehnicilor chirurgicale.

În cazurile tratate prin colecistoenteroanastomoză și gastrojejunoanastomoză pe ansa Omega nu am evitat rezultate negative în perioada postoperatorie, în special prin reapariția icterului mecanic cauzat de obstrucția tumorală a ductului cistic. Această intervenție a fost necesară la 4 ($3,6 \pm 1,5\%$, $p > 0,05$) dintre pacienți, în prezența semnelor de comprimare duodenală, confirmată clinic și paraclinic. Acest fapt obliga montarea gastrojejunoanastomozei. Intraoperator obstrucția duodenală a fost marcată la adenocarcinomul de cap de pancreas – 2 ($1,8 \pm 0,9\%$, $p > 0,05$) caz, care are un caracter invaziv rapid, la 2 ($1,8 \pm 0,9\%$, $p > 0,05$) dintre pacienți cu adenocarcinom ampular. Acești bolnavi erau în stadiul avansat al patologiei, de obicei cu metastaze la distanță sau cu invazia arterei mezenterice superioare.

La 4 ($3,6 \pm 1,8\%$, $p < 0,05$) dintre pacienți la care permeabilitatea ductului cistic era compromisă, lucru demonstrat

preoperator și postoperator, s-a aplicat CDA, care ulterior a fost demontată și efectuată hepaticojejunoanastomoză pe ansa Roux. Menționăm că varianta chirurgicală de rezolvarea icterului mecanic tumoral prin coledocojduodenoanastomoză trebuie evitată în aceste cazuri, datorită concreșterii tumorii și restenozării blocului anastomotoc la acest nivel, cu evoluție nefavorabilă, icter recidivant și angiocolită. Această variantă de anastomoză este fezabilă și aplicabilă numai în icterul de genă benignă.

Analizând rezultatele nesatisfăcătoare ale tratamentului chirurgical aplicat la bolnavii cu megacolecod de etiologie malignă, schimbările ireversibile ale căii biliare principale în condiții de obstrucție biliară tumorală, și au indus ideea unei soluții chirurgicale, care ar asigura fluxul biliar normal în tractul digestiv și un pasaj intestinal normal. Aceasta a fost realizată prin exereză supraduodenală de coledoc, hepaticojejunoanastomoză și gastrojejunoanastomoză pe ansa bispiculată à la Roux.

Asigurarea calității vieții pacientului tratat prin paliative ne-a impus în ultimul timp să implementăm de rând cu lichidarea obstrucției biliare și paliatia durerii pe care am efectuat-o la 12 ($10,8 \pm 2,9\%$, $p > 0,001$) dintre pacienți, folosind splahnicectomia toracoscopică.

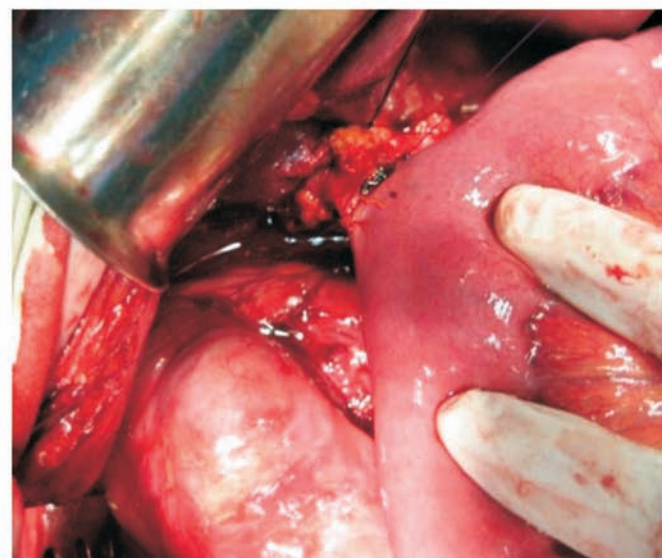
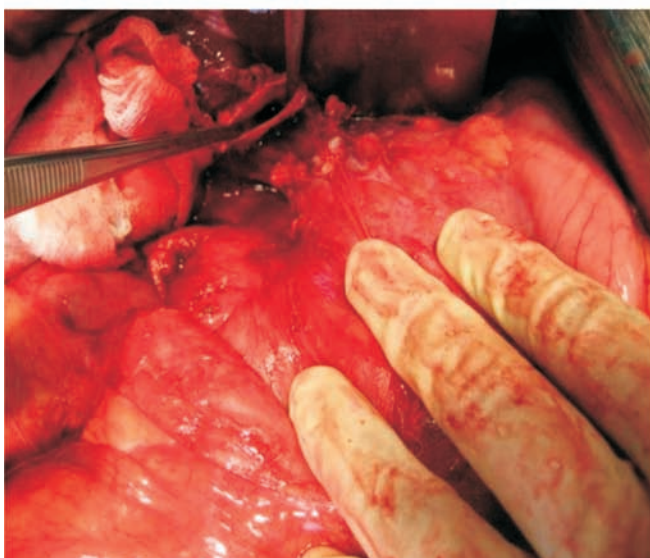
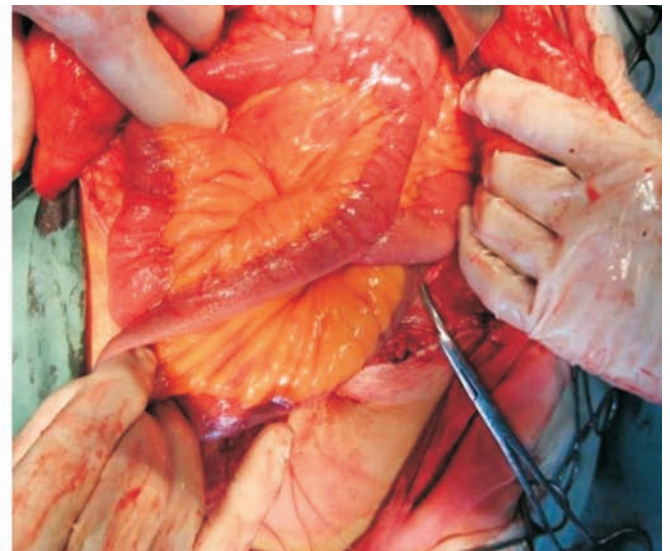
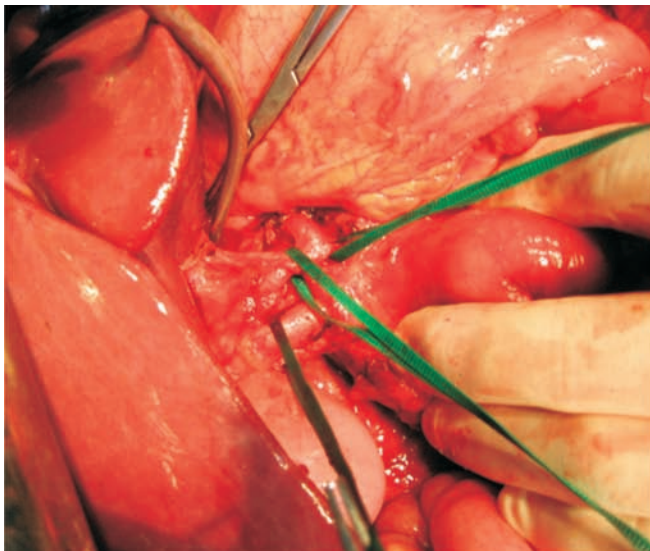


Figura 5.1. Hepaticojejunoanastomoză și gastrojejunoanastomoză pe ansa bispiculată Roux fără drenarea gurii de anastomoză

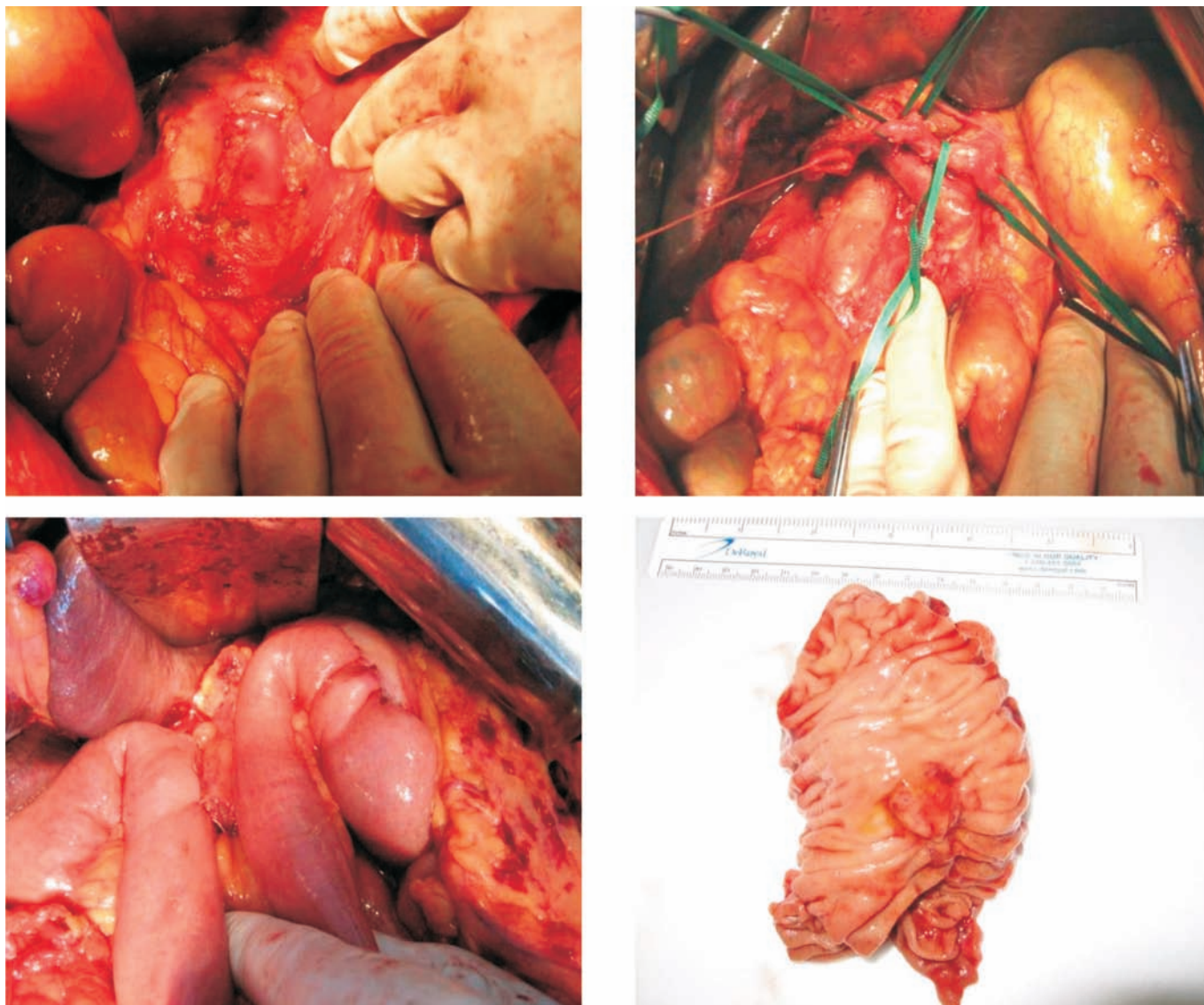


Figura 5.2. Duodenpancreatectomie cefalică procedeu Whipple, cu drenarea gurii de anastomoză, folosind drenajul de tip Rhobson

Numai intervențiile chirurgicale radicale ne-au oferit rezultate comparabile cu centrele specializate în domeniu și au oferit pacientului cu megacoledoc de etiologie malignă calitatea vieții necesară.

Intervențiile chirurgicale radicale au fost argumentate în următoarele cazuri:

- ✓ absența metastazelor peritoneale sau hepatice confirmate preoperator prin TC și laparoscopie sau intraoperator;
- ✓ neinvazia arterei mezenterice superior confirmată prin angiografie prin TC;
- ✓ absența tarelor biologice ce ar pune în pericol viața pacientului;
- ✓ absența factorilor de risc legate de icterul mecanic, angiololita și insuficiența hepatică;
- ✓ vârsta pacientului nu o considerăm ca o contraindicație la intervenția chirurgicală radicală.

La fiecare pacient, candidat pentru intervenția chirurgicală radicală, au fost apreciați factorii de risc.

Ierarhizarea factorilor de risc a fost efectuată prin metoda corelării canonice în urma căreia s-a stabilit, că cel mai mare risc îl prezintă hiperbilirubinemia – $\lambda = 0,618$, după care urmează vârsta înaintată (peste 60 ani) – $\lambda = 0,609$ și hipoprotrombinemia – $\lambda = 0,577$.

Toți pacienții cu icter mecanic tumoral, care au fost supuși intervenției chirurgicale radicale au fost protezați endoscopic sau le-a fost instalată sonda nazobiliară, în asigurarea minimalizării riscului anestezic-chirurgical. Numai la atingerea sau revenirea tuturor indicatorilor la normal s-a intervenit chirurgical. Durata medie de la protezare endoscopică biliară și intervenția chirurgicală a constituit zile. Risc operator înalt a fost decelat la 30 ($27,2 \pm 4,2$, $p < 0,001$) pacienți la care nu s-a fost posibilă endoprotezarea biliară, pacienții fiind operați în mod urgent a doua zi după CPGRE. Aceste măsuri ne-au permis să micșorăm morbiditatea postoperatorie și să avem o mortalitate în această grupă de pacienți sub 5%, care corespunde cerințelor centrelor supraspecializate în chirurgia pancreasului.

Rata rezecabilității în această grupă de pacienți a fost de $30,6 \pm 4,4\%$, ($p < 0,001$).

Combinăția dintre TC spiralată în regim standard și angiografic cu laparoscopia este metoda de elecție în aprecierea rezecabilității în cazurile noastre.

Vârsta medie a pacienților operați radicali a fost de $60,9 \pm 0,6$, ($p < 0,001$) ani.

La această grupă de pacienți a fost efectuate 29 ($26,1 \pm 4,2$, $p < 0,001$) duodenpancreatectomii în diferite variante tehnice

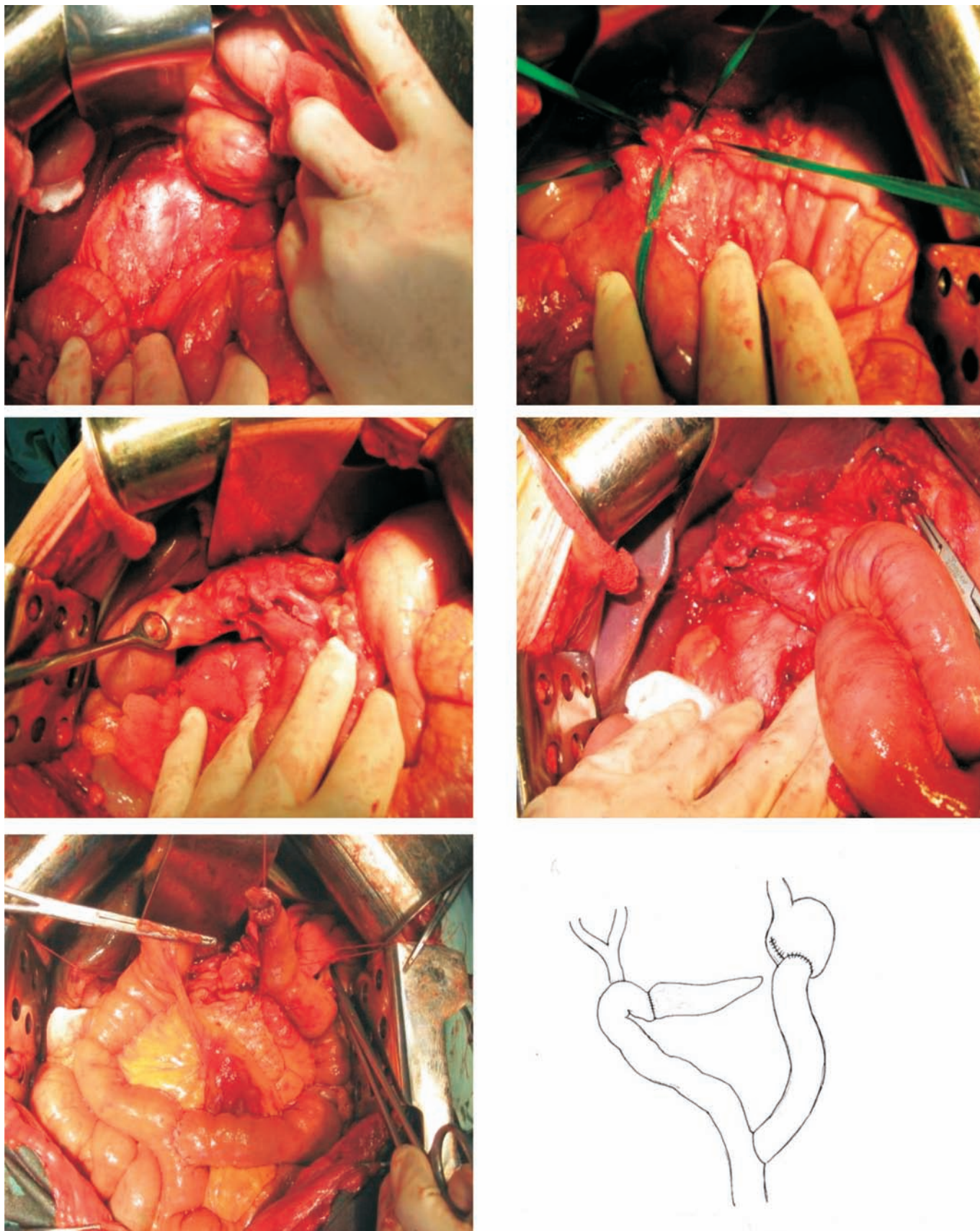


Figura 5.3. Duodenpancreatectomia cefalică cu varianta de reconstrucție Child cu drenarea gurii de anastomoză, folosind drenajul de tip Rhobson

și 5 ($4,5 \pm 2,0$, $p < 0,05$) rezecții de cale biliară purtătoare de tumoră.

Conform clasificării lui S. Pedrazzoli (1999), am efectuat 18 ($16,2 \pm 3,5$, $p < 0,001$) duodenpancreatectomiilor standarde,

8 ($7,2 \pm 2,5$, $p < 0,01$) duodenpancreatectomiilor radicale și 3 ($2,7 \pm 1,5$, $p > 0,05$) duodenpancreatectomiilor extinse.

Duodenpancreatectomia cefalică este intervenția chirurgicală cu mai multe variante tehnice, atât din punct de vedere

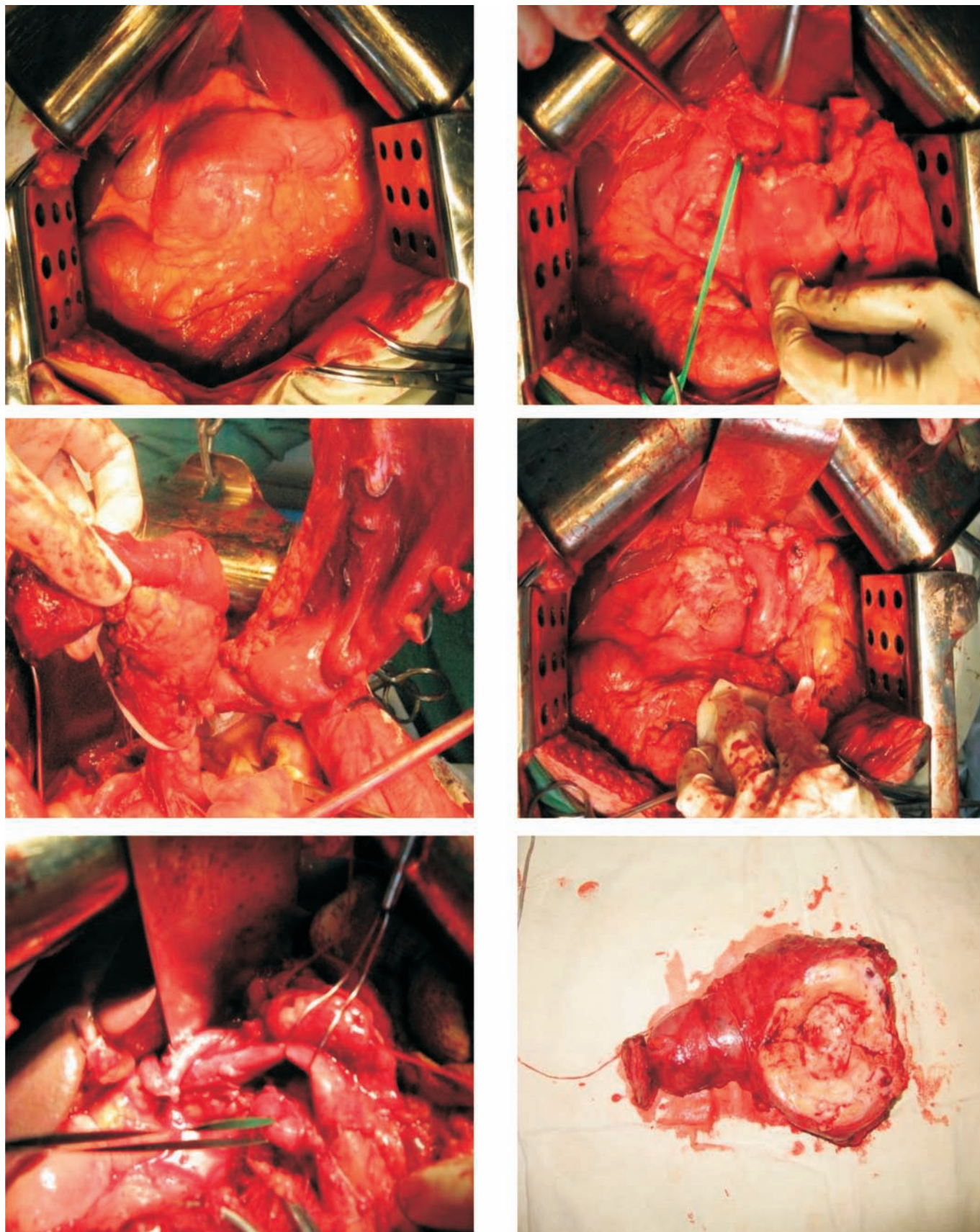


Figura 5.4. Duodenopancreatectomia prin abord posterior

al timpului de exereză, cât și al refacerii continuității tractului digestiv.

Duodenopancreatectomia clasică tip Whipple a fost efectuată la începutul studiului efectuat, fiind efectuate toate ana-

stomozele pe o ansa ceia ce considerăm că nu asigură cele mai bune rezultate imediate și la distanță.

Varianta de reconstrucție care a asigurat cele mai bune rezultate postoperatorii în lotul nostru de studiu, a fost du-

odenpancreatectomia tip Child. Această variantă tehnică o considerăm cea care asigură pasajul bilei, sucului pancreatic și pasajul alimentar separat ceea ce considerăm că are un efect funcțional superior în comparație cu celelalte variante tehnice folosite la noi în clinică.

Varianta tehnică de duodenpancreatectomie cefalică cu prezervarea pilorului a fost posibilă numai după examenul extemporaneu din limfonodulii infrapilorici este obligatorie. Dar această tehnică chirurgicală nu ne-a adus satisfacție în perioada postoperatorie precoce. Fiecare dintre pacienții operați a suferit de o gastrostază postoperatorie corijată cu dificultăți, ceea ce a mărit considerabil durata de spitalizare.

Varianta tehnica care am folosit-o la ultimii bolnavi din lotul de studiu a fost duodenpancreatectomia prin abord posterior. Considerăm că această variantă tehnică selecționează precoce intraoperator cazurile rezecabile, asigură o evidare limfoganglionară adecvată, comparativ cu tehnica standard. Asigură condiții de siguranță intraoperatorie, prin evidența și izolarea arterei mezenterice superior, cât și evitarea unor accidente intraoperatorii, ca urmare a unor eventuale variante anatomice ce au la nivelul arterei mezenterice superior.

De fiecare dată am preferat să efectuăm anastomoza pancreatojejunală într-un rând și prin invaginare, nu efectuam de rutină drenarea ductului Wirsung sau gurii de anastomoze. Anastomza biliojejunală am efectuată într-un singur plan, gura de anastomoză o drenam obligator cu dren tip Rhobson.

Rezultate

Analiza minuțioasă a perioadei postoperatorii precoce la 31 ($24,2 \pm 2,4\%$, $p < 0,001$) dintre pacienții cu megacoledoc de genă malignă a evidențiat dezvoltarea complicațiilor în perioada postoperatorie precoce.

Rata complicațiilor postoperatorii a fost diversă, depinzând de actul operator în sine în 8 ($7,2 \pm 2,5\%$, $p < 0,01$) dintre cazuri și de complicațiile care au fost cauzate de impactul icterului mecanic asupra funcției organelor vital importante. Ultimele au fost prezente în 23 ($20,7 \pm 3,8\%$, $p < 0,001$) dintre cazuri.

În lotul nostru de studiu am înregistrat 2 ($1,8 \pm 0,8\%$, $p > 0,05$) fistule pancreatice, ce se include în limitele admisibile unor centre supraspecializate în chirurgia pancreasului. Numai drenarea adecvată a cavității peritoneale ne-a permis aceste două fistule pancreatice să le corectăm conservativ.

Fistulele biliare au fost prezente la 9 ($8,1 \pm 1,6\%$, $p < 0,01$) pacienți și au fost cauzate de deficiențe tehnice. Toate fistulele biliare au fost dirijate, datorate unei drenări adecvate a zonei perianastomotice.

Rezultatele postoperatorii ale tratamentului chirurgical au fost în majoritatea cazurilor favorabile. În 108 ($97,7 \pm 0,9\%$, $p < 0,001$) cazuri a dispărut icterul mecanic și numai în 3 cazuri, când a progresat insuficiența hepatorenală acută, icterul a progresat postoperator, care s-a soldat în toate trei cazuri cu deces.

Letalitatea în perioada postoperatorie precoce ce a constituit 3 ($2,7 \pm 1,5\%$, $p > 0,05$) cazuri, este explicabilă și acceptabilă. Toate trei cazuri de deces au fost asociate de icter mecanic, angiololită și insuficiență hepatorenală acută, în toate aceste cazuri nu s-a reușit o decompresie preoperatorie și acești pacienți au fost operați în mod urgent după primirea indicilor minimi de operabilitate. Decesul a survenit pe fundalul icterului mecanic, angiololitei și insuficienței hepatorenale, la care s-a adăugat

agresiunea anestezico-chirurgicală.

În acest grup de pacienți am evaluat rezultatele analizând starea pacienților postoperator pe o perioadă care a și constituit supraviețuirea acestor pacienți, estimând starea somatică a pacientului, precum și integrarea sociofamilială și reabilitarea profesională.

Rezultatele la distanță au fost urmărite la toți pacienții care au suportat tratament chirurgical pentru megacoledoc de etiologie malignă. Starea somatică a fost apreciată în raport cu mai multe simptome. Prin anamneza bolnavilor s-au identificat unele acuze restante sau apărute în perioada postoperatorie tardivă.

De menționat că rezultatele sunt direct proporționale cu metoda chirurgicală aplicată, și deci este argumentat a diviza lotul de studii în două subgrupe:

- ✓ *prima* – pacienții care au fost operați prin hepaticojejunanoanastomoză și gastrojejunanoanastomoză pe ansa bispiculată cu sau fără splahnectomie, duodenpancreatectomie cefalică și rezecție de cale biliară principală purtătoare de tumoră;
- ✓ *a doua* – pacienții operați prin celelalte variante tehnice.

În acest lot la 34 ($69,4 \pm 6,2$, $p < 0,001$) pacienți din subgrupa doi am avut rezultate pe care le putem numi nesatisfăcătoare sau convențional nesatisfăcătoare, deoarece la toți cei 34 ($69,4 \pm 6,2$, $p < 0,001$) s-a instalat sindromul dolo, la 12 ($24,5 \pm 4,9$, $p < 0,001$) a apărut febra și frisonul. În 15 ($30,6 \pm 5,3$, $p < 0,001$) cazuri a recidivat icterul mecanic asociat cu prurit cutanat, scaune acolice și urinări hiperchrome. La 10 pacienți ($20,4 \pm 4,5$, $p < 0,001$) au apărut tulburări dispeptice și în final la 7 ($14,3 \pm 3,9$, $p < 0,01$) a apărut obstrucția duodenală. Slăbiciunea generală și astenia a fost prezentă la 34 ($65,4 \pm 6,2$, $p < 0,001$) pacienți. Aceste manifestări au necesitat la toți acești pacienți consum de medicamente. Din această grupă, 18 ($36,7 \pm 5,6$, $p < 0,001$) pacienți au fost reoperați și lichidată cauza icterului mecanic sau ocluziei duodenale. Postoperatoriu la ei a survenit îmbunătățirea stării generale, au dispărut semnele clinice ale suferinței biliare și duodenale.

Rezultate nesatisfăcătoare în acest lot de bolnavi ne-a determinat să analizăm multilateral și minuțios această situație clinică. După părerea noastră, variantele tehnice folosite anterior nu au eliminat reinstalarea icterului mecanic, ocluzia duodenală tumorală și sindromului algic. Aceste considerente ne-au determinat să implementăm exereza supraduodenală de cale biliare principală, cu hepaticojejunanoanastomoză și gastrojejunanoanastomoză pe ansa à la Roux, cu o lungime de cel puțin 80 cm, cât și duodenpancreatectomia cefalică sau rezecția de cale biliară principală în cazurile rezecabile. Conform acestor tehnici au fost operați 54 ($48,64 \pm 4,7$, $p < 0,001$) pacienți și cinci pacienți cu rezecție de cale biliară principală purtătoare de tumoră.

Variabilele care au determinat calitatea vieții la bolnavii cu cancer a zonei hepatobiliopancreatice au fost: durata supraviețuirii, creșterea tumorii, controlul efectelor secundare a terapiei, letalitatea, morbiditatea, reabilitarea postoperatorie. Conform rezultatelor obținute, după evaluarea acestor variabile, putem aprecia în ce măsură tratamentul aplicat acestor bolnavi a asigurat o calitate de viață mai bună sau doar a contribuit la prelungirea ei.

Evaluarea calității vieții a fost posibilă la fiecare dintre pacienții operați la noi în clinică.

Am studiat, în perioada postoperatorie, latura psihoafectivă a acestor pacienți. Dimensiunea psihoafectivă reprezintă modul în care bolnavul își recunoaște și își acceptă boala ca pe o realitate a existenței sale.

Dispariția practic a tuturor semnelor clinice ale suferinței biliare în prima subgrupă de pacienți, face ca după intervenția chirurgicală 29 (57,4 ± 6,1, p < 0,001) de bolnavi să devină optimiști, situație explicată prin ameliorarea condiției fizice și psihologice, cu apariția noii perspective pozitive de viață.

În a doua subgrupă de pacienți, în majoritatea dintre cazuri nu am obținut rezultate satisfăcătoare, bolnavii fiind preocupați de boală, nefiind siguri de viitor.

A fost remarcat un fapt important că după intervențiile chirurgicale, majoritatea bolnavilor devin optimiști, situație explicabilă prin îmbunătățirea condiției fizice, dispariția icterului și apariția premisei unei perspective noi de viață.

Un rol important în aprecierea rezultatelor la distanță o are calitatea relațiilor familiale, menționarea relațiilor existente și formarea unor relații noi.

În a doua subgrupă de pacienți, în 38,7±5,5% (p < 0,001) dintre cazuri au găsit un ajutor și un anturaj care îi susține, care îi face să treacă peste depresia și handicapul creat de boala respectivă. Tot în această grupă de bolnavi 17 (34,7±5,8%, p < 0,054) sunt distanțați de familie.

Bolnavii care au fost supuși tratamentului propus de noi în 57,4±7,2% (p < 0,001) (25 bolnavi), s-au reintegrat completamente sociofamilial.

Reabilitarea profesională pentru un anumit temen limitat, fost posibilă la 29 (49,15 ± 6,9%, p < 0,001) pacienți supuși exerezei de cale biliară principală, hepaticojejunoanastomoză și gastrojejunoanastomoză pe ansa bispiculată Roux, duodenpancreatectomiei cefalice sau rezecție de cale biliară principală.

Cel mai important indice în perioada postoperatorie tardivă a fost supraviețuirea. Analiza supraviețuirii, după intervențiile chirurgicale radicale și paliative, în funcție de procedeu efectuat, a permis să constatăm că după operațiile radicale pacienții au avut o calitate de viață net superioară și o supraviețuire de 28,2 ± 7,3, (p < 0,001) luni după duodenpancreatectomie cefalică și de rezecție de cale biliară principală. Beneficiul cel mai mare îl reprezintă viața cu confort relativ, pe care o au bolnavii în această perioadă cu termen lung acceptabil.

Vom nota că cea mai bună supraviețuire a fost atinsă după efectuarea intervențiilor chirurgicale radicale. Dar rezultatele ce țin de calitatea vieții au fost comparabile și satisfăcătoare numai la două subgrupe de pacienți, cei operați utilizând duodenpancreatectomia cefalică și hepaticojejunoanastomoză cu gastrojejunoanastomoză pe ansa bispiculată à la Roux com-

binată cu splahnicectomie toracoscopică. Numai aceste două tehnici chirurgicale au permis dispariția și prevenirea icterului mecanic, ocluziei duodenale, sindromului dolo-

Supraviețuirea pacienților în cadrul intervențiilor radicale a fost de 28,2 ± 7,3, (p < 0,001) luni, iar în grupa de pacienți la care s-au aplicat intervenții chirurgicale paliative supraviețuirea a fost de 13,8 ± 6,4, (p < 0,05) luni. Supraviețuirea la 1 an din prima subgrupă de pacienți a fost de 78,7 ± 6,0%, (p < 0,001), iar în subgrupa pacienților operați prin intervenții chirurgicale paliative a fost de 32,8 ± 5,9, (p < 0,001).

Rezultatul intervențiilor chirurgicale în perioada postoperatorie tardivă a depins de metoda chirurgicală aplicată. În toate cazurile de intervenții chirurgicale radicale am avut rezultate satisfăcătoare, ceea ce a fost confirmat prin dispariția și profilaxia icterului mecanic, sindromului dolo- și ocluziei duodenale, o calitate de viață bună și o supraviețuire maximă în grupul de pacienți cu megacoledoc de geneză malignă.

Concluzii

Conform rezultatelor obținute, lotul de pacienți operați paliativ îl putem diviza în două subgrupe:

1. *Prima subgrupă* – pacienții operați prin hepaticojejunoanastomoză și gastrojejunoanastomoză pe ansa bispiculată cu splahnicectomie toracoscopică, duodenpancreatectomiei cefalice și rezecție de cale biliară principală purtătoare de tumoră. Rezultatele postoperatorii le putem numi satisfăcătoare, a permis dispariția și prevenirea icterului mecanic, durerea și ocluzia duodenală;

2. *Subgrupa a doua* – pacienții operați, unde am obținut rezultate convențional nesatisfăcătoare sau nesatisfăcătoare, cu reapariția icterului mecanic, ocluziei duodenale și menținerea sau intensificarea sindromului algic.

Rezultatele obținute demonstrează corectitudinea programului propus de diagnostic și de tratament chirurgical al bolnavului cu megacoledoc de etiologie malignă ce permite reducerea considerabilă a ratei morbidității și a mortalității postoperatorii precece și tardive, cu o supraviețuire acceptabilă. Studiile aplicate ne-au permis să stabilim corelația directă dintre tratamentul aplicat și calitatea vieții postoperatorii. Rezultatele bune înregistrate ne-au demonstrat că intervențiile radicale sunt intervențiile de elecție în tratamentul cancerului de pancreas, ampular și cale biliară distală. În cazul nerezecabilității tumorii tehnica chirurgicală ce permite dispariția și prevenirea morbidității postoperatorii cu o calitate a vieții acceptabilă este hepaticojejunoanastomoză și gastrojejunoanastomoză pe ansa bispiculată Roux cu splahnicectomie toracoscopică.

Bibliografie

1. FONG Y., BRENNAN M., TURNBULL A. Gallbladder cancer discovered during laparoscopic surgery: potential for iatrogenic tumor dissemination. In: Arch Surg. 1993, vol. 128, p. 1054-1056.
2. NAKKEEB A., LILLEMÖE K.D., GROSFELD J.L. Surgical techniques for pancreatic cancer. In: Minerva Chir. 2004, vol.59, p. 151-163.
3. YEO C.J., PITT H.A., CAMERON J.L. Cholangiocarcinoma. In: Surg Clin. North Am. 1990, vol. 70, p. 1429-1447.

EFICACITATEA CLINICĂ A CVERCITINEI ÎN EVALUAREA INFARCTULUI MIOCARDIC ACUT

QUERCETIN CLINICAL EFFICIENCY IN THE ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION ASSESSMENT

Cornelia GUȚU-BAHOV¹, Corneliu CAZACU², Chiril ZUBAREV³, Petru RUSU⁴, Igor ȘTEFANEȚ⁵, Gheorghe CAZACU⁶, Victor COJOCARU⁷

¹-d.ș.m., șef secție reanimare, IMSP SCM «Sfânta Treime».

²-doctorand, Catedra Anesteziologie și Reanimatologie a FPM.

³-medic anesteziolog –reanimatolog, IMSP SCM «Sfânta Treime».

⁴-d.ș.m., conf. universitar, Clinică nr. 3 Anesteziologie și Reanimatologie a FPM, IMSP SCM «Sfânta Treime».

⁵-d.ș.m., conf. universitar, Clinică nr. 2 Anesteziologie și Reanimatologie a FPM, IMSP SCR.

⁶-d.ș.m., conf. universitar, șef Clinică nr. 3 Anesteziologie și Reanimatologie a FPM, IMSP SCM «Sfânta Treime».

⁷-d.h.ș.m., prof. universitar, șef Clinică nr. 2 Anesteziologie și Reanimatologie a FPM, IMSP SCR

Rezumat

În patologia infarctului miocardic acut, dezvoltat ca rezultat de ocluzie și stază coronariană un rol important se atribuie producerii radicalilor liberi cu activizarea proceselor de peroxidare a lipidelor cunoscut ca stres oxidativ, care dezechilibrează atât arhitectura și funcția celulară, cât și comunicarea intercelulară prin alterarea mecanismului de transducție intercelulară și ca rezultat producând lezarea cardiomiocitului. Pentru micșorarea lezării progresate a cardiomiocitelor în ultimul timp se acordă o mare atenție utilizării metodelor metabolice de citoprotecție miocardică. În articol s-a făcut analiza a 2 loturi de pacienți (A și B) cu infarct miocardic acut (IMA), cu tratament diferențiat prin includerea cvercetinei în terapia de bază la pacienții din lotul A. S-au argumentat rezultatele utilizării clinice a formei injectabile de cvercetină la pacienții cu IMA.

Summary

The important role has free radicals production with lipids peroxidation processes activation acceleration as an oxidative stress, which unbalances architecture and cellular function and intracellular communication by mechanism deterioration of the intercellular transduction resulting in the cardiomyocytes lesion in the acute myocardial infarction pathology appeared as an occlusion and coronary result.

In the last time a great attention is paid to the metabolic methods of myocardial cytoprotection using for the decrease of the progressive lesions of the cardiomyocytes. The analysis of (A and B) group of patients with acute myocardial infarction (AMI) with differentiate treatment of quercetin in the main therapy in the A group patients has been performed. The results clinical using of the injected form of quercetin in patients with AMI has been recommended.

Actualitatea temei

Letalitatea în acutizarea cardiopatiei ischemice a cordului și, în particular, în sindromul coronarian acut (SCA) cu elevarea segmentului ST rămâne destul de înaltă. Utilizarea terapiei medicamentoase binecunoscute, cu includerea β-blocantelor, anticoagulantelor directe, remediilor anti-trombotice, nitraților organice, în cele mai multe cazuri nu dau rezultate așteptate. Dezvoltarea și utilizarea în practica clinică a metodelor de recanalizare a arterei coronariene, care a indus infarctul miocardic, ca terapia trombolitică, angioplastia coronariană transluminală percutană – au făcut posibil îmbunătățirea considerabilă a rezultatelor în tratamentul pacienților cu SCA cu elevarea segmentului ST. [1, 3, 5]

Totodată, chiar și după revascularizarea primară a miocardului, rezultatele tratamentului nu satisfac clinicienii, atât și faptul că refacerea circulației poate fi însoțită de progresarea lezării miocardului, actualizează problema protecției lui de la lezări ischemice și reperfusionale. [3, 7, 12]

Altă problemă în tratamentul pacienților cu IMA cu elevarea segmentului ST este legată, cu regret, că la o mare parte de bolnavi cu IMA nu se efectuează nici măcar încercarea de a efectua revascularizarea miocardului din cauză internării târzii în clinică, când terapia trombolitică sau angioplastia percutană este inutilă, existenței contraindicațiilor pentru aplicarea terapiei trombolitice și/sau lipsa posibilităților tehnice pentru efectuarea manipulațiilor invazive. [5, 7, 9, 13]

Pentru profilaxia complicațiilor SCA este necesar de a micșora lezarea progresată a cardiomiocitelor, dereglări metabolice, apărute din primele secunde a ischemiei miocardului. Din aceste motive în ultimul timp se perfectează intensiv de către cardiologi metodele de corecție a dereglărilor metabolice, determinate de ischemie și/sau reperfuție în tratamentul formelor acute și cronice ale cardiopatiei ischemice(CI), în particular; metodele de citoprotecție miocardică. Dacă recent toate eforturile cercetătorilor se contrau asupra particularităților metabolice ale remediilor active farmaceutice, în ultimul timp tot mai multă atenție se acordă preparatelor care posedă

efecte antioxidante și membranoprotectoare, efecte de inhibiție a enzimelor catabolice. Unul din reprezentanții acestui grup de preparate farmaceutice este cvercetină – inhibitor a mai multor enzime oxidative, în special, a lipoxigenazelor, fiind un antioxidant puternic și, cum s-a stabilit în ultimul timp, prezintă un remediu medicamentos, care mărește cantitatea de NO în miocardul ischemizat [2, 6, 8, 14, 16].

Așadar, cvercetină (Corvitina) este un bioflavonoid non-toxic, care acționează asupra activității fermenților care iau parte la hidratarea fosfolipidelor, fosfolipazei, lipoxigenazei și ciclooxigenazei, influențează asupra apariției radicalilor liberi, producția, metabolismul și creșterea concentrației oxidului de azot în mușchiul miocardic, inhibă mărirea cantității ionilor de calciu intracelular în trombocite și stopează agregarea lor. Cvercetină de asemenea inhibă producerea leucotrienei B₄, micșorează concentrația leucotrienelor C₄ și E₄ care provoacă vasoconstricția circulației sangvine coronariene. [1, 4, 10, 11, 14, 15]

Obiectivele lucrării

Scopul lucrării date este analiza eficacității clinice a cvercetinei în evaluarea infarctului miocardic acut la pacienți cu maladia dată. Studiul a fost efectuat în 2 loturi de pacienți: lotul A – terapia standard + cvercetină; lotul B – terapia standard

Material și metode

În cercetări au fost incluși 192 pacienți: 98 de femei și 94 de bărbați, vârsta medie fiind de 62 ani, spitalizați în secția reanimare a IMSP SCM „Sfânta Treime” cu diagnoza „Sindrom coronarian acut”, spitalizați peste 6-12 ore de la debut. Pacienții au fost divizați în 2 loturi:

A. Un lot de 91 de pacienți cărui pe lângă terapia de bază a fost administrată cvercetină.

B. Un lot de control de 101 pacienți care au fost supuși terapiei de bază fără utilizare de cvercetină.

Metodica utilizării Cvercetinei a fost următoarea:

- Doza primară conține 0,5 gr. – 10 % de cvercetină dizolvată în 50 ml. Ser fiziologic. Timpul infuziei 30-45 min.
- Infuzia de cvercetină în aceeași doză se repetă peste 2 și 12 ore.
- La a 2-a și a 3-a zi se administrează 0,5 gr. cu intervalul la 12 ore.
- La a 4-a și a 5-a zi se administrează unimomental în doze de 0,25 gr.

Particularitățile dezvoltării tabloului clinic și dinamica formării zonei de necroză au fost determinată după următoarele criterii:

- ✓ S-a determinat activitatea creatinfosfochinazei (CFK) și fracției MB (CFK-MB) în serul sângelui venos.

- ✓ ECG cardiograma ca monitoring a dereglărilor ritmului cardiac.
- ✓ Ecocardiografia Dopler pentru determinarea fracției de ejeecție a miocardului.
- ✓ Frecvența durerilor anginoase.

Rezultate obținute și discuții

Pe parcursul tratamentului în Secția de reanimare a pacienților cu infarct miocardic acut s-a observat că cvercetină nu influențează tensiunea arterială și frecvența bătăilor cardiace, iar pacienții suportă bine administrarea intravenoasă a preparatului. Chiar din prima zi și după administrarea preparatului frecvența durerilor anginoase și recidivelor a scăzut, s-au înregistrat 15% de cazuri în lotul pacienților ce au primit terapia de bază și cvercetină, față de 32% cazuri în grupa pacienților din grupul de control. De asemenea, s-a micșorat necesitatea folosirii analgeticilor majori: s-au urmărit doar în 17% cazuri în grupul pacienților cu IMA supuși tratamentului de bază cu includere de cvercetină față de 35,1% cazuri în grupa de control a pacienților cu IMA care au primit terapia de bază. A scăzut frecvența dereglărilor de ritm (blocurilor atrioventriculare, extrasistolelor ventriculare, etc.) până la 3,9 % de cazuri în grupa pacienților supuși terapiei de bază cu includerea de cvercetină, față de 14,1 % de cazuri în lotul de control a pacienților ce au primit terapia de bază. Mai rar s-a depistat insuficiența ventriculară stângă: s-au înregistrat în 7,8% de cazuri în grupul pacienților ce au primit terapia de bază și cvercetină, față de 10,5% de cazuri în grupul de control a pacienților cu IMA ce au primit terapia de bază pe toată perioada de spitalizare.

Conform datelor determinării activității CFK și CFK-MB în serul sângelui venos periferic s-a observat o scădere considerabilă cu 5 ore mai devreme a apogeuului activității fermenților specifici în grupul pacienților supuși tratamentului de bază cu includere de cvercetină. Aproximativ cu 5 ore a scăzut de asemenea timpul eliminării fermenților cardiospecifici în lotul pacienților cu IMA, care au primit tratament de bază cu includere de cvercetină față de grupul de control. S-a înregistrat o creștere pronunțată și mai precoce a fracției de ejeecție, la a 10-a zi de 8,7% în grupul pacienților cu IMA care au primit tratament de bază cu utilizare de cvercetină față de 5,8% cazuri în lotul de control a pacienților.

Concluzii

Cvercetină sporește inițial eficacitatea terapiei complexe a infarctului miocardic acut, micșorează dilatarea cavității ventriculului stâng, contribuie la îmbunătățirea funcției de pompă a cordului, reducând considerabil în așa mod numărul complicațiilor cardiace a IMA (deces, IMA repetat, ICC).

Bibliografie

1. МАКСЮТИНА Н. П., МОЙБЕНКО А. А., ПИЛИПЧУК Л. Б. Корвитин для инъекций – кардиопротектор нового поколения // Мат-алы конф. «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической фармации» (СПб., 22-24 мая 1999 г.). – СПб., 1999 – стр. 130.
2. ПАРХОМЕНКО А. Н. Метаболический подход к лечению острых и хронических форм ишемической болезни сердца // Журн. практ. лікаря. – 1999. – 1. – стр. 22-25.
3. ШАБАЛИНА. В., НИКИТИН Ю. П. Защита кардиомиоцита. Современное состояние и перспективы // Кардиология. – 3. – стр. 4-10.
4. МОЙБЕНКО А. А. Новые технологии кардиопротекции // Журнал физиологии. – 2002. – 48, № 4. – стр. 85-87.

5. ПАРХОМЕНКО А. Н., ИРКИН О. И., КОЖУХОВ С. Н. Возможности фармакологической защиты миокарда при синдроме ишемии – реперфузии в эксперименте и клинической практике // Ліки України. – 2002. - № 7-8. – стр. 2-11.
 6. ПАРХОМЕНКО А. Н., КОЖУХОВ С. Н. Новые возможности в лечении больных с острым инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST: Корвитин для инъекций // Украинский медицинский журнал. – 2004. – № 2 (40) III – IV.
 7. ПАРХОМЕНКО А. Н., КОЖУХОВ С. Н. Эффективность внутривенной формы блокатора 5- липоксигеназы кверцетина у больных с инфарктом миокарда и синдромом острой сердечной недостаточности: возможная связь с коррекцией метаболизма оксида азота // Украинский медицинский журнал. – 2005. – № 2 (46) III – IV.
 8. В.Е. ДОСЕНКО, В.С. НАГИБИН, Л.В. ТУМАНОВСКАЯ, В.Ю. ЗАГОРИЙ, А.А. МОЙБЕНКО. Влияние кверцетина на активность очищенных 20S, 26S протеасом и протеасомную активность в изолированных кардиомиоцитах // Журнал Биомедицинская химия. – 2006. – Том 52, Выпуск 2.
 9. А.Н. ПАРХОМЕНКО, С.Н. КОЖУХОВ, А.А. МОЙБЕНКО, Т.И. ГАВРИЛЕНКО. Блокатор 5-липосигеназы корвитин: влияние на маркеры воспаления и эндотелиальной дисфункции у больных с острым инфарктом миокарда // Научно – практический журнал для врачей «Рациональная фармакотерапия». – 2008. – №8 (IX).
 10. А.П. ВИКТОРОВ. Роль препаратов витаминов в метаболической терапии поврежденных миокарда // Научно – практический журнал для врачей «Рациональная фармакотерапия». – 2008. – №8 (IX).
 11. HEARSE D. J. Myocardial injury during myocardial ischemia and reperfusion: concepts and controversies.// NY – Raven Press, 1992. p.288.
 12. GAUDRON P., EILLES C., KUGLER I., ERTL G. Progressive left ventricular dysfunction and remodeling after myocardial infarction: potential mechanisms and early predictors.// Circulation. -1993. -87.-P. 755 – 763.
 13. ZARCO P., ZARCO M. H. Biochemical aspects of cardioprotection.// Medicographia 1996.-vol. – 18. – P. 18-21.
 14. KUBLER W., HAAS M. Cardioprotection: definition, classification and fundamental principles.// Heart. – 1996. – 75. – P.330 – 333.
 15. HUK. I., BROVKOVICH V., NANOBASHVILI I. et al. Bioflavonoids quercetin scavenges superoxide and increases nitric oxide concentration in ischemic reperfusion injury: an experimental study.// Br. J. Surg. – 1998. - -85, JMo 8. – P. 1080 – 1085.
 16. ELLIS A., LITTLE T., MASUD A. et al. Early noninvasive detection of successful reperfusion in patients with acute myocardial infarction.// Circulation. – 1998. – 78. – P. 1352 – 1357.
-

PARTICULARITĂȚI HISTOLOGICE ȘI ULTRASTRUCTURALE ALE ȚESUTURILOR EXPANDATE LA BOLNAVII CU SECHELE CICATRICEALE POSTCOMBUSTIONALE

THE HISTOLOGICAL AND ULTRASTRUCTURAL PECULIARITY OF THE TISSUE EXPANSION AT THE PATIENTS WITH POSTBURN SCAR SEQUELAE

Octavian CIRIMPEI², Valentina ANDRONIC³, Ion MARIN¹, Ion BACIU², Dumitru TERTEAC⁴

¹ Catedra Traumatologie și Ortopedie, Chirurgie de Campanie, USMF „N. Testemițanu”;

² IMSP Spitalul Clinic de Traumatologie și Ortopedie;

³ Catedra Biologie, USM;

⁴ Institutul de Genetică și Fiziologie a plantelor, AȘRM

Rezumat

Expansiunea tisulară este o metodă de perspectivă în vederea reconstrucțiilor sechelelor postcombustionale, substituind defectele cicatriceale cu un țesut calitativ de aceeași structură, elasticitate, textură, culoare. Scopul studiului a fost de a analiza comparativ schimbările morfologice și ultrastructurale ale tegumentelor normale, expandate prin metode tradiționale, expandate și suplimentar expuse la lumină polarizată policromată incoerentă BIOPTRON. Pentru studiul histologic și electronmicroscopic au fost folosite țesuturi dermice neexpandate, tegumente expandate obișnuit și țesuturi expandate, dar suplimentar expuse fototerapiei. Țesuturile au fost colectate de la aceleași persoane, de pe cupolă și de la baza țesutului tensionat. Tegumentele expandate și totodată expuse fototerapiei prezintă mecanisme adaptiv-compensatorii mai accentuate ale metabolismului tisular și ale vascularizării lambourilor dermice. Caracterul schimbărilor intracelulare atestă reacții compensatorii mai pronunțate de adaptare și ameliorare a metabolismului intracelular în cazul expandării combinate cu terapie BIOPTRON comparativ cu expandarea tradițională. Rezultatele obținute denotă o accelerare a proceselor de regenerare tisulară, cicatrizare fină și rezultate funcționale și estetice mai bune în cazul terapiei adjuvante cu lumină BIOPTRON.

Cuvinte-cheie: Expandare tisulară, microscopie electronică, BIOPTRON

Summary

Tissue expansion is a perspective method in reconstruction of post burn scars, by the substitution of scar defects with a new qualitative tissue with the same structure, elasticity, texture and color. The aim of the study was the comparative analysis of the morphological changes as well as the ultra structural of the normal tissues, expanded by the traditional methods, expanded and supplementary exposed at the polarized incoherent polychromatic BIOPTRON light. For the histological and electron microscopy study the no expanded dermis tissues were used, but supplementary exposed to phototherapy. Tissues were collected from the same individuals, from the cupolas and the base of the tensioned tissue. Tissues which were expanded and at the same time exposed to phototherapy present mechanism adapt-compensate with a more accentuated tissue metabolism and vascularized of dermis flaps. The changes in intracellular changes present a better compensate reactions in adaptation and normalizing of intracellular metabolism in cases of combined expansion with BIOPTRON therapy related to traditional expansion. The results present an acceleration in tissue regeneration process, fine scaring and functional-esthetical results much better in the case of supplemental therapy with BIOPTRON light.

Key words: Tissue expansion, electron microscopy, BIOPTRON.

Introducere

Pe parcursul ultimelor decenii succesele reabilitării bolnavilor arși datorează metodelor noi de tratament: procedeele microchirurgicale, distracție cu aparate, crio-chirurgie, presoterapie, expandare tisulară, etc. [1]. Aceste metode completează metodele tradiționale: plastii cu țesuturi locale, grefări, plastii combinate, plastii prin metoda Filatov-Gillis etc. [2, 3]. Expansiunea tisulară este totuși cea mai de perspectivă metodă de reconstrucție a sechelelor postcombustionale, reducând sau înlăturând complet suprafețele cicatricelor, substituind defectele cicatriceale cu un țesut calitativ de aceeași structură,

elasticitate, textură, culoare, și ocupă un loc tot mai important în reabilitarea chirurgicală a reconvalescentului ars [3].

Totodată, fototerapia este cunoscută ca metodă de tratament încă din timpurile antice și se utilizează în diverse sfere medicale. În legătură cu motivarea acțiunii imunosupresive și procancerigene ale radiației ultraviolete o atenție sporită în ultimul timp se acordă potențialului terapeutic al spectrului solar vizibil și al radiației infraroșii, care sugerează că tratamentul cu laser de frecvență joasă și lumina polarizantă accelerează vindecarea plăgilor [4, 5]. Utilizarea benefică a laserului de frecvență joasă și a luminii polarizate în procesul de vindecare este determinată de efectul biologic al fototerapiei prin sporirea activității funcției leucocitelor, reducerea cantitativă a

citochinelor antiinflamatoare plasmatică (IL-6, IL-12, TNF- α , IFN- γ), producerea factorilor de creștere (TGF- β 1, PDGF-AB, IL-10), care duc la stimularea proliferării celulelor: keratinocite, endoteliocite, fibroblaști. Proliferarea fibroblaștilor este de mult mai puțin pronunțată decât a celulelor epiteliale [6, 7]. Mai multe studii clinice au relevat accelerarea rezolvării plăgilor, inclusiv celor postcombustionale prin sporirea epitelizării, cicatrizării fine și îmbunătățirea caracteristicilor cicatricelor ulterioare [8, 9].

Scopul lucrării

Scopul acestui studiu a fost de a face o analiză comparativă a schimbărilor morfologice și ultrastructurale ale tegumentelor normale, expandate prin metode tradiționale și suplimentar prin expunere zilnică, cu durată de 5-10 minute, la lumină polarizată policromată incoerentă BIOPTON.

Material și metode

Pentru studiul histologic și electronmicroscopic au fost folosite țesuturi dermice (lotul I – de control – tegumente fiziologice, lotul II – țesuturi expandate obișnuit, lotul III – țesuturi expandate prin metode tradiționale și suplimentar expuse la lumină polarizată policromată incoerentă BIOPTON), prelevate din zonele supuse expansiunii țesutului dermal direcționate ale locomotorului. Țesuturile au fost colectate de la aceleași persoane, de pe cupolă și de la baza țesutului tensionat. Tegumentele preexpandate au fost colectate la debutul expansiunii (etapa de implantare a expanderului); țesuturile dermotensionate – la sfârșitul expansiunii (peste 2 luni de expansiune direcționată).

Examinările histologice ale preparatelor au fost efectuate la microscop luminiscent după fixare și imersie în parafină după metodele tradiționale. Pentru examinările ultrastructurale probele au fost tăiate în cuburi de 1 mm grosime [3], împărțite în 3 părți: stratul superficial, conținând epiderma și derma papilară; stratul intermediar, conținând derma reticulară și părțile superioare a țesutului subcutanat; stratul profund, conținând țesutul subcutanat și capsula deasupra expanderului. Piesele de țesuturi au fost fixate în Glutaraldehidă de 2% pe soluție tampon cacodilat 0,1 M (pH 7,4) în decurs de 4 ore. Ulterior, au fost postfixate în decurs de 2 ore în soluție de acid de osmiu de 1%. Dehidratarea probelor a fost efectuată în serie în alcool etilic cu concentrație ascendentă (50%; 70%; 90% și 100%). Pentru contrastare prealabilă în soluția de Etanol de 70% a fost adăugat Uranilacetat de 2%. După prelucrarea probelor cu oxid de propilen erau imersionate în amestecuri de rășine epoxidice de tipul Epon (Wikli, 1976).

Secțiunile semifine și ultrafine au fost preparate la ultramicrotom UMT-4. Cu țel de contrastare, secțiunile semifine au fost prelucrate cu albastru metilen de 1%, iar cele ultrafine au fost prelucrate cu soluție apoasă de citrat de Plumb de 2% [10]. Preparatele parafinizate și cele semifine de pe blocurile eponice au fost examinate la microscopul luminiscent, iar preparatele ultrafine au fost examinate la microscopul electronic TESLA BS-500. Preparatele au fost fotografiate cu ajutorul camerelor digitale CMEX 1300 și TS-800 SCIENCLAB.

Au fost axate următoarele întrebări: Ce schimbări survin în epiderma tegumentelor expandate? Caracterul modificărilor dermice și ale țesutului subcutanat? Particularitățile fibrelor elastice și de colagen? Modificările membranei bazale?

Rezultate și discuții

Analiza preparatelor histologice relevă că în cazul expansiunii țesutului dermal se subțiază, iar epiderma nu suferă careva schimbări esențiale, dar prezintă o tendință spre îngroșare, preponderent în perioada precoce de gonflare a implantelor de latex. Peste două luni de expansiune diferențele se atenuază. Procesele reparative au fost mai pronunțate în cazul expunerii la lumină polarizată policromată incoerentă BIOPTON (Figurile 1, 2, 3).

Examinarea comparativă la nivel ultrastructural al straturilor epidermale, atât în cazul țesuturilor expandate tradițional, cât și în cazul expunerii la BIOPTON, au determinat spații

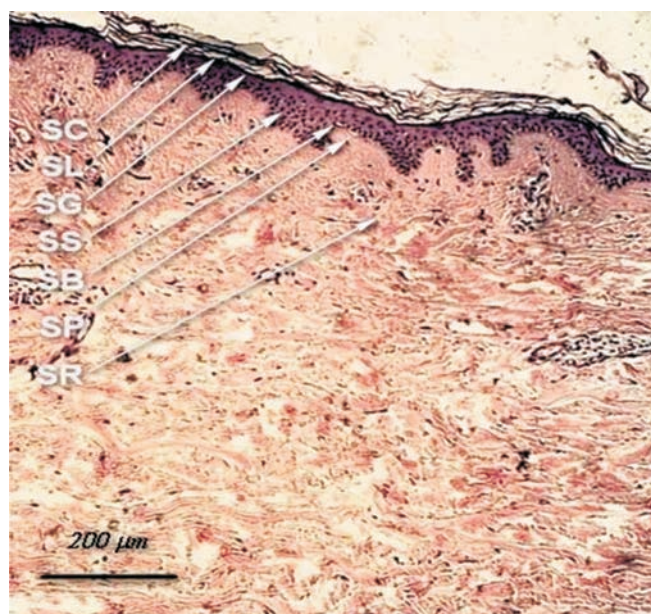


Figura 1. Tegument normal: SC – stratul cornos; SL – stratul lucid; SG – stratul granular; SS – stratul spinos; SB – stratul basal; SP – stratul papillar; SR – stratul reticular

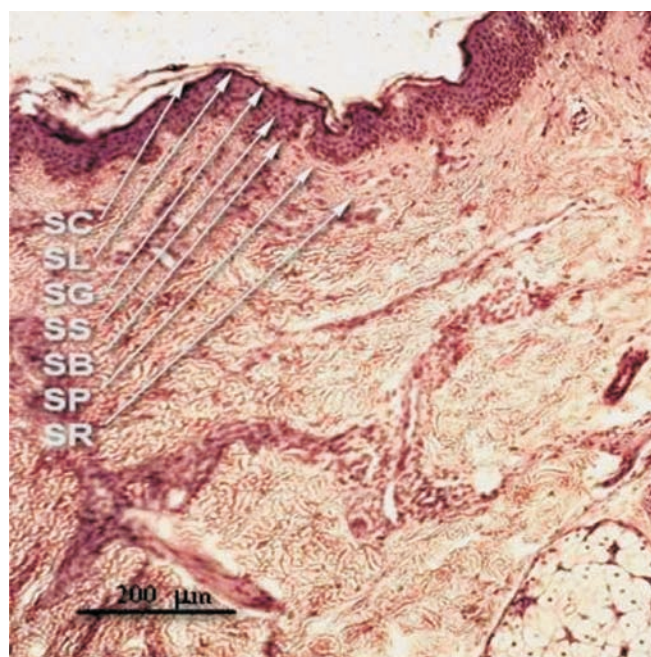


Figura 2. Tegument expandat cu durată de 2 luni: SC – stratul cornos; SL – stratul lucid; SG – stratul granular; SS – stratul spinos; SB – stratul basal; SP – stratul papillar; SR – stratul reticular

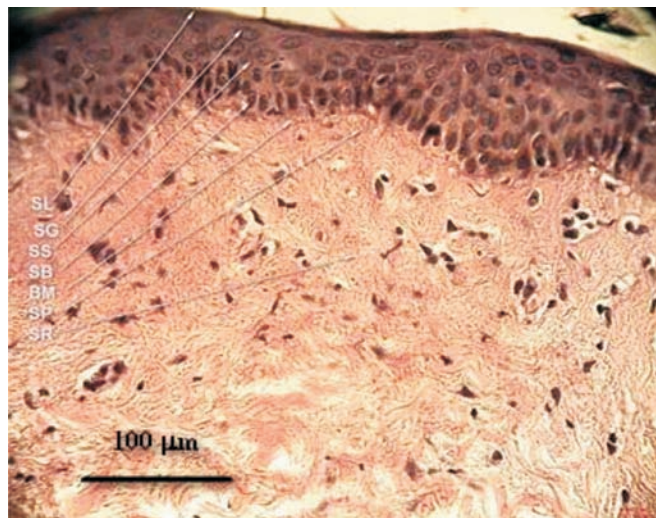


Figura 3. Tegument expandat cu durată de 2 luni și expus la lumină polarizată policromată incoerentă BIOPTON: SC – stratul cornos; SL – stratul lucid; SG – stratul granular; SS – stratul spinos; SB – stratul basal; SP – stratul papillar; SR – stratul reticular

intercelulare mult mai reduse decât în epiderma normală. În toate cazurile ultrastructura celulelor cornificate ale stratului cornos, celulele Langerhans, celulele Merkel, keratinocitele și melanocitele nu au suferit schimbări evidente.

În stratul granulos al epidermei au fost depistate organele citoplasmice cu restructurări compensator adaptative, slab pronunțate. Celulele acestui strat, mai bine conturate în lotul III, prezintă o formă romboidă cu diametrul mare orizontal, cu nucleul situat central și o cariolemă bine conturată. Pe suprafețele externă și internă a acestor celule se concentrează o rețea osmiofilă de fibre fine. Cromatina este cumulată în formă de granule dense. Nucleul în totalitate a fost bine iluminat. Într-o serie de preparate din lotul II s-au observat invaginări profunde ale membranei nucleare. Citoplasma celulară conține o cantitate abundentă de organele citoplasmice, încă funcționale, asociate unui metabolism mai activ în celulele lotului III, cu granule bazofile de keratohialină. În unele celule din lotul II se observă carențe citoplasmice care conțin membranele rețelei endoplasmice granulare, ceea ce atestă o intensificare biosintetică înaltă. În afara acestor zone rețeaua endoplasmică netedă și granulară este mai bine dezvoltată în celulele din lotul III, iar cisternele lor sunt mai dilatate și mai transparente electronic în celulele lotului II. Mitocondriile sunt mai puține, mai tumefiate, cu criste solitare preponderent în lotul II. Majoritatea mitocondriilor au o formă iregulară, cu matricea transparentă. Membranele externe au structură triplă, bine conturată în toate cazurile. Ribozomii, aderați la rețeaua membranei reticulului endoplasmatic sunt puțini la număr în lotul II, comparativ cu ribozomii citoplasmatici liberi, care uneori formează polisome în lotul III. Celulele stratului granulos conțin o cantitate relativă de tonofibrile, repartizate în toată structura citoplasmatică. Spațiile intercelulare păstrează aceeași distanță pe toată suprafața plasmalemei cu intercalări periodice de desmosomi bazofili – joncțiunile Tight, mai frecvente în cazul fototerapiei (Figurile 4, 5).

În celulele stratului spinos (zona Malpighi) din lotul III sunt depistate fenomene de activitate înaltă a proceselor sintetice. La expandarea tradițională (lotul II) s-a determinat

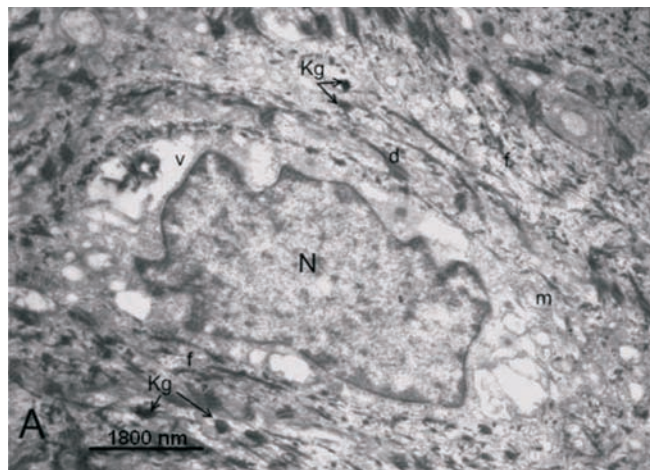


Figura 4. Fragment de celulă din stratul granular (lotul II peste două luni de expandare): N – nucleu; m – mitocondrii; f – tonofibrile; v – vacuole; Kg – keratinosome, granule de keratină; d – desmosomi; s – spații intercelulare

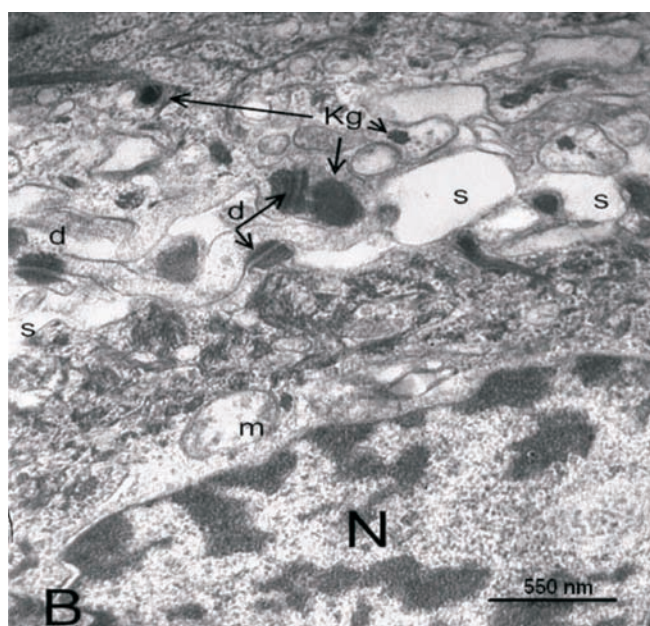


Figura 5. Fragment de celulă din stratul granular (lotul III peste două luni de expandare), ilustrând procese reparatorii mai intensive: N – nucleu; m – mitocondrii; f – tonofibrile; v – vacuole; Kg – keratinosome, granule de keratină; d – desmosomi; s – spații intercelulare

o restructurare a organitelor celulare. O parte din nucleu prezintă o formă iregulară cu invaginări ne semnificative ale membranei. Spațiile perinucleare prezintă o distanță constantă, însă pealocuri, preponderent în lotul II, prezentau dizolvarea membranei nucleare. Mitocondriile sunt semnificativ tumefiate și cu matricea mai bine luminată în lotul III. Membranele celulelor sunt mai bine conturate în lotul III. Cisternele rețelei endoplasmice sunt semnificativ dilatate, uneori chiar vacuolizate în celulele lotului II. Complexul citoplasmatic este bine dezvoltat în toate cazurile. În citoplasma celulară se vizualizează cumulări relative de tonofibrile în țesuturile expuse fototerapiei (lotul III) și cumulări considerabile în cazurile tegumentelor expandate tradițional (lotul II). Membranele celulare sunt păstrate pe toată suprafața și legate de celulele adiacente prin desmosomi repartizați regulat și uniform, dar mai pronunțat în lotul III. Regimul tradițional de dilatare a tegumentelor (lotul

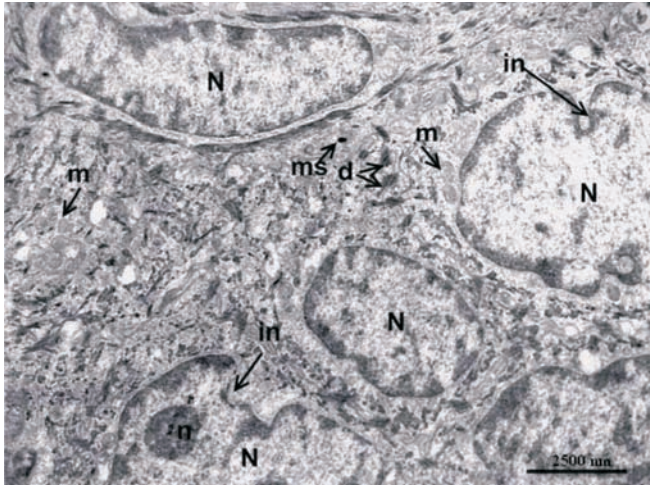


Figura 6. Fragment din celula stratului spinos (lotul III peste 2 luni de expansiune): N – nucleu; m – mitondrie; d – desmosomă; sp – spații perinucleare; Mc – fragment melanocit; ms – melanosomă

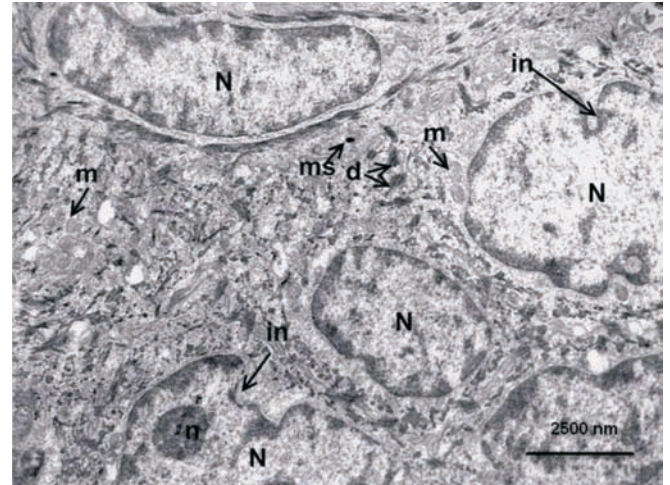


Figura 7. Fragment din celula stratului spinos (lotul II peste două luni de expansiune): N – nucleu; n – nucleol; m – mitondrie; in – invaginarea membranei nucleare; d – desmosomă; sp – spații perinucleare; ms – melanosomă

II) a generat mai multe modificări în ultrastructura stratului spinos, profunzimea și accentuarea cărora în unele celule erau aproape destructive. (Imaginile 6, 7).

Organizarea microscopică a stratului bazal depinde de regimul expansiunii tegumentare, demonstrând deviații mari de la țesuturile de control. Nucleele celulelor acestui strat la expansiunea cu terapia cu lumina BIOPTRON (lotul III) sunt polimorfe, de formă predominant cilindrică, dar o parte din celule au o formă iregulară. Membranele sunt bine conturate și se caracterizează prin densitate electronică sporită. Matricea nucleară prezintă o densitate electronică moderată, cromatina uniform situată pe toată suprafața nucleului. Spațiile perinucleare au aceeași distanță pe toată suprafața. Mitocondriile celulelor sunt mai bine conturate, cu matrice mai bine luminată, membrana celulară mai clară. În citoplasma celulelor se conține un număr mai sporit de ribozomi și polisomi liberi, tonofibrile concentrate în fascicule. (Imaginile 8, 9)

În tegumentul expansat (lotul II și lotul III), membrana bazală prezintă o iregularitate și o ondulare mai pronunțată decât în cea de control (lotul I) (Imaginile 10, 11).

Probabil, „comprimarea” epidermei și ondurea mai pronunțată a membranei bazale, observate în preparatele tegumentului expansat, sunt rezultatul accelerării activității mitotice în aceste straturi, iar expunerea la lumină polarizată policromată incoerentă BIOPTRON stimulează aceste procese.

Derma expansată, în special stratul reticular, conține multe fâșii compacte de fibre de colagen, care se grupează și se orientează cu o periodicitate mai pronunțată în lotul III. Aceste fibre de colagen au o medie de grosime cuprinsă între 200 și 350 Å, fiind mai fine în lotul II. (Figura 12). Fibrele elastice, asociate celor de colagen, nu prezintă careva schimbări evidente în structura dermei tegumentelor expansate.

În derma tegumentului expansat fibroblaștii au fost găsiți mai frecvent decât în tegumentul fiziologic. Aceste celule prezentau o activitate sporită a cisternelor rețelei endoplasmice granulare, mai ales în lotul III (Figura 13).

Sporirea numărului fibroblaștilor activi au dus la formarea fasciculelor de fibre de colagen mai compacte și mai numeroase (Figura 14).

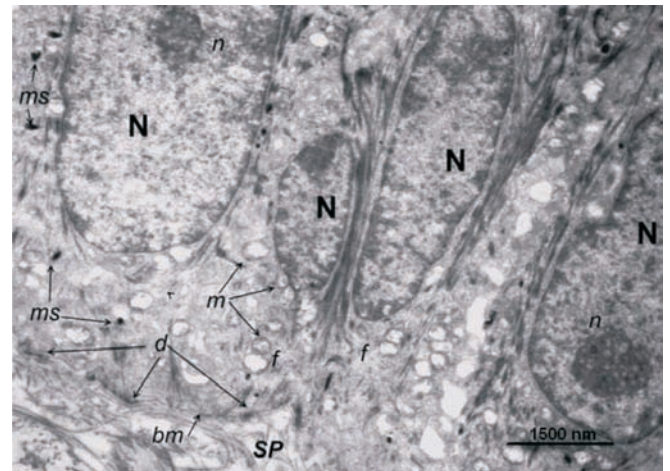


Figura 8. Epidermocyte bazale (lotul I - de control): N – nucleu; n - nucleol; m – mitondrie; d – desmosomă; ms – melanosomă; f - tonofibrilă; bm – membrană bazală; SP – strat papilar

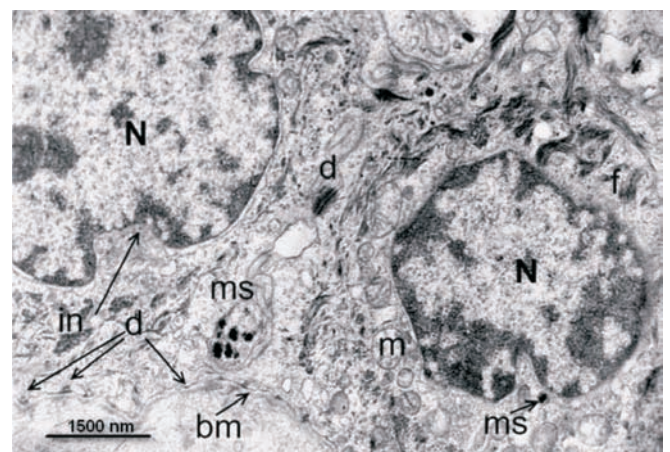


Figura 9. Epidermocyte bazale (lotul III peste două luni de expansiune): N – nucleu; n - nucleol; m – mitondrie; d – desmosomă; ms – melanosomă; f - tonofibrilă; bm – membrană bazală; SP – strat papilar; in – membrană nucleară invaginată

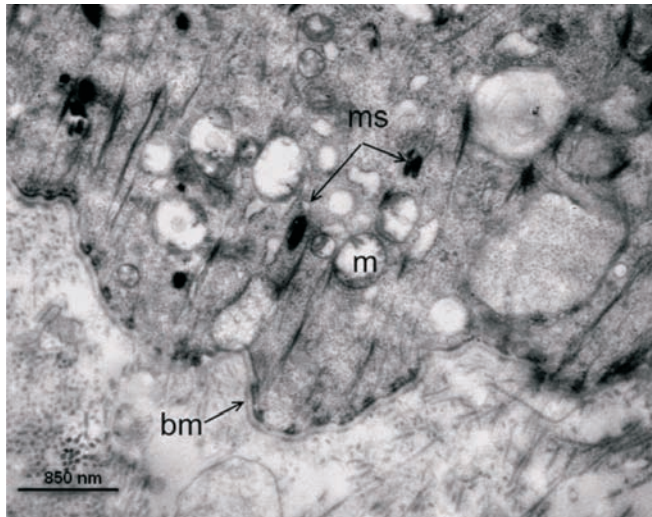


Figura 10. Ireregularitatea membranei bazale (lotul I de control): bm – membrană bazală; m – mitocondrie; ms - melanosomă

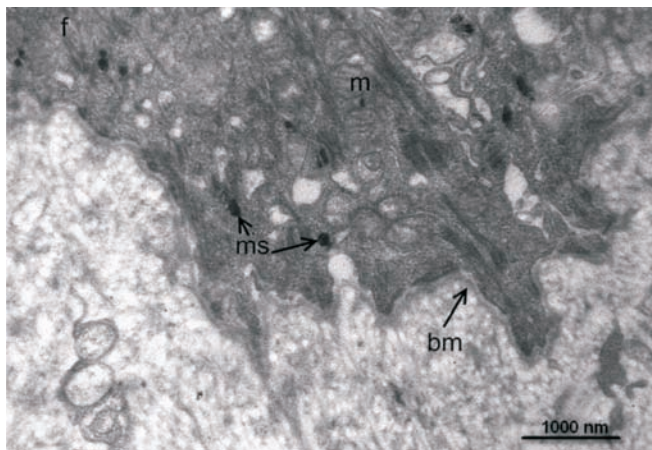


Figura 11. Ireregularitatea membranei bazale (lotul III): bm – membrană bazală; m – mitocondrie; ms – melanosomă

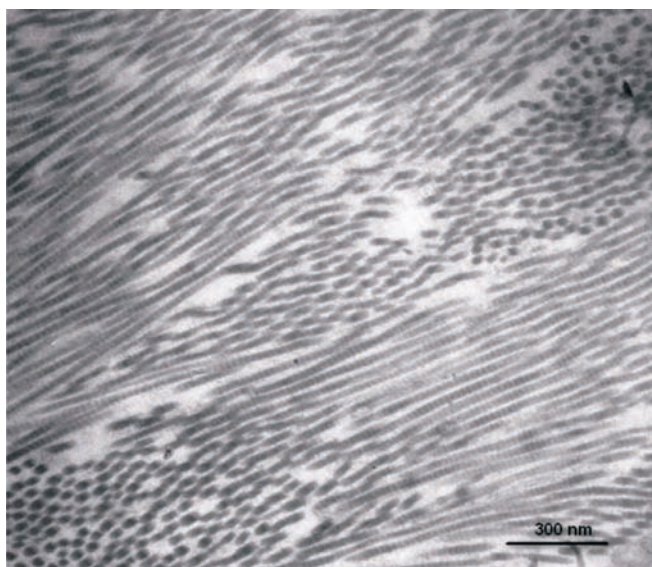


Figura 12. Secțiune oblică a fibrelor de collagen, cu grosimea de 200 și 350 Å. (lotul III după două luni de expandare)

Formarea și organizarea fasciculelor fibrelor de collagen în tegumentul expandat se datorează, probabil, efectului de tensionare tegumentară, ca urmare a extinderii expanderului de latex, iar utilizarea luminii BIOPTRON accentuează acest fenomen. În straturile mai profunde ale dermei expandate din ambele loturi (II și III) se găsesc frecvent miofibroblaști cu nuclee celulare polimorfe, citoplasme cu abundență de reticul endoplasmatic, numeroase mitocondrii și microfilamente alungite, care se agregă în grupuri, prezentând „corpuri dense” (Figura 15).

Derivatele pielii, foliculii piloși, vasele sangvine de calibru mic, capilarele, nervii nu prezintă alterări. Excepție fac vasele sangvine și capilarele, care sunt întâlnite mai frecvent în lotul II și III, manifestându-se într-o rețea mai bogată în lotul tegumentelor supuse terapiei cu lumina BIOPTRON.

O particularitate a variantei cu utilizarea luminii BIOPTRON este prezența frecventă în zonele papilară și reticulară a celulelor de tip fagocitar cu caracteristici ultrastructurale ale macrofagilor. (Figurile 16, 17).

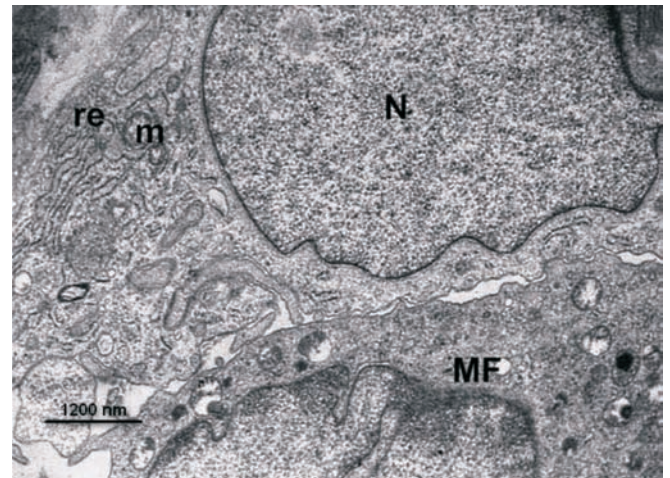


Figura 13. Fragment din fibroblast (lotul III peste două luni de la debutul expandării): N – nucleu; m – mitocondrie; re – reticul endoplasmatic granular; MF – fragment din macrofag

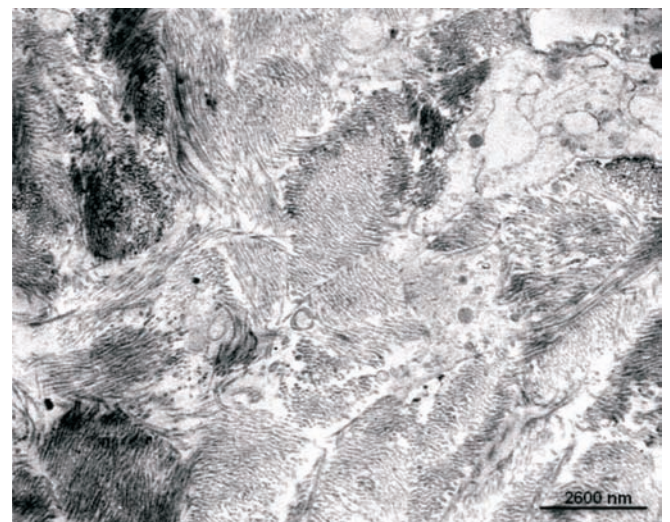


Figura 14. Fibre de collagen (lotul III peste două luni de la debutul expandării)

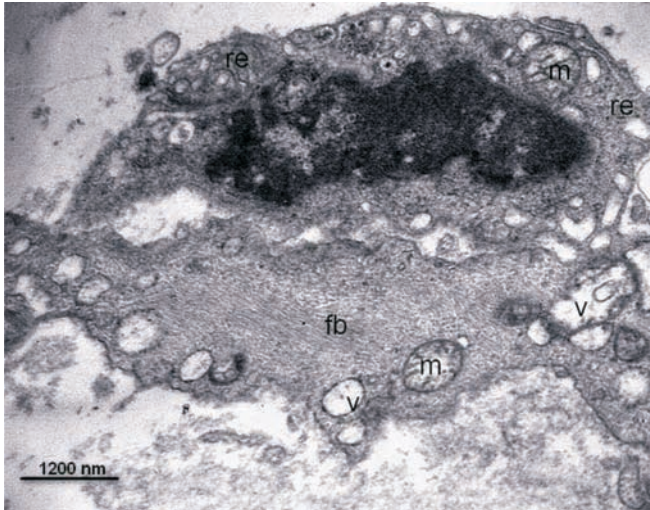


Figura 15. Fragment de miofibroblast din derma tegumentului expandat (lotul III): N – nucleu; m – mitocondrie; v – vacuolă; re – reticul endoplasmatic; fb – corp fibrilar

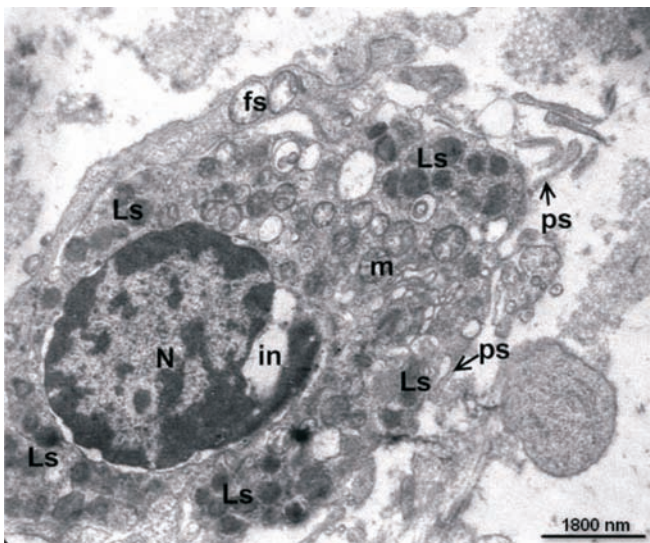


Figura 16. Macrofag din stratul papilar a tegumentului (lotul III): N – nucleu; m – mitocondrie; Ls – lizosomă; fs – fagosomă; ps – pseudopodium; in – invaginarea membranei nucleare

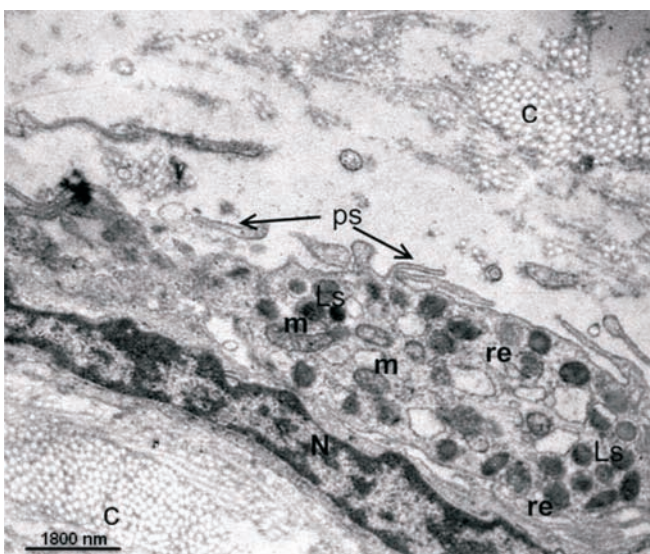


Figura 17. Macrofag din stratul reticular a tegumentului (lotul III) N – nucleu; m – mitocondrie; Ls – lizosomă; ps – pseudopodium; re – reticul endoplasmatic granular; c – fibre de collagen

Probabil, expunerea la lumină polarizată policromată incoerentă BIOPTON a tegumentului expandat intensifică activitatea macrofagilor, care asigură o activitate fagocitară, iar producerea citochinelor ameliorează funcțiile lor reglatoare și efectoare. Aceasta și explică decurgerea mai favorabilă a proceselor reparatorii în cazul fototerapiei BIOPTON.

Țesutul subcutan conține o cantitate redusă de țesut celular adipos și fibre de collagen îngroșate. Vasele acestui strat nu suferă schimbări.

Capsula reprezintă o bandă de țesut de legătură ce înconjoară expanderul. Capsula este compusă dintr-un țesut dens și compact de fibronectină cu conținut bogat de fibroblaști activi și fibre de collagen, orientate paralel suprafeței implantului. Fasciculele de fibre de collagen au dimensiuni diametrice diferite. Printre aceste fibre se depistează fibroblaști alungiți și aplatizați, cu o bogată rețea endoplasmatică și cisterne proeminente, ceea ce atestă că activitatea funcțională a lor este în creștere. Citoplasma acestor fibroblaști conțin numeroase vacuole de diferite dimensiuni, cu mai mult material osmofil capturat în cazul lotului III. Miofibroblaștii sunt adesea întâlniți în capsula țesuturilor expandate cu lumina BIOPTON. Nucleele acestor miofibroblaști demonstrează numeroase cucte și creștări. Citoplasma lor conține un număr sporit de vezicule pinocitotice. Numeroase microfilamente sunt observate în apropierea membranei celulare, preponderent în capsula lotului III. Celule inflamatorii nu au fost observate în nici o capsulă a vreunui lot examinat. Rețeaua vaselor de calibru mic și a capilarelor relevă o expresie mai intensă în cazul lotului III și evident prevalează în lotul de control.

Concluzii

Ultrastructura tegumentului expandat tradițional diferă de cel expus la lumină polarizată policromată incoerentă BIOPTON.

Procesul de diferențiere terminală – keratinizarea, în cazul terapiei cu lumina BIOPTON, creează o premisă de protecție a celulelor viabile intradermice de mediul extern.

Spațiile intercelulare păstrează aceeași distanță pe toată suprafața plasmalemei, dar cu intercalări de desmosomi, mai frecvente în cazul fototerapiei.

Regimul tradițional de dilatare a tegumentelor (lotul II) generează modificări în ultrastructura stratului spinos, profunzimea și accentuarea cărora în unele celule erau aproape destructive.

Keratinocitele bazale relevă un proces mitotic mai activ în cazul expunerii dirijate la lumină polarizată policromată incoerentă BIOPTON.

Tegumentele expandate și totodată expuse fototerapiei prezintă mecanisme adaptiv-compensatorii mai accentuate ale metabolismului tisular și a vascularizării lambourilor dermice, manifestate prin: organizarea mai clară ale ultrastructurii tisulare, sporirea numărului și diametrului vaselor noi formate, preponderent al capsulei ce înconjoară expanderul.

Astfel, în cazul expandării combinate cu terapie BIOPTON, caracterul schimbărilor intracelulare atestă reacții compensatorii mai pronunțate de adaptare și ameliorare a metabolismului intracelular, comparativ cu expandarea tradițională unde, uneori, sunt manifestări de procese degenerative instabile, caracteristice dereglării proceselor metabolice intracelulare.

Bibliografie

1. BARROSO M. DA LUZ FERREIRA - Tissue expansion in the reconstruction of burns sequelae. . Ann. of Burns and Fire Disasters, 2002, Sep., 15(3): 138-142.
 2. PASYK K.A., AUSTAD E.D., MCCLATCHEY K.D. - Electron microscopic evaluation of guinea pig skin and soft tissues "expanded" with a self-inflating silicone implant. Plast. Reconstr. Surg. 1982, 70(1): 37-45.
 3. PASYK K.A., ARGENTA L.C., HASSETT C. - Quantitative analysis of the thickness of human skin and subcutaneous tissue following controlled expansion with a silicone implant. Plast. Reconstr. Surg. 1988, 81(4): 516-523.
 4. MEENAKSHI J., JAYARAMAN V., RAMAKRISHNAN K.M., BABU M. - Ultrastructural differentiation of abnormal scars. Ann. of Burns and Fire Disasters, 2005, Jun., 18(2): 83-87.
 5. CHIOTAN N., MATUSZ P., FLORESCU I. - Cicatrizarea, biologie clinică și tratament. Editura „Național”, 1999: 826 p.
 6. SAMOILOVA K.A., OBOLENSKAYA K.D., VOLOGDINA A.V., SNOPOV S.A. AND SHEVCHENKO E.V. - Single skin exposure to visible light induces rapid modification of entire circulation blood - 1. Improvement of rheologic and immune parameters. Progress in Biomedical Optics/Proceedings of Low-Power Light on Biological Systems, 1998, IV: 90- 103.
 7. KUBASOVA T., HORVATH M., KOC SIS K. AND FENYŐ M. - Effect of visible light on some cellular and immune parameters. Immunology and Cell Biology, 1995, 73; 239-244.
 8. MONSTREY S., HOEKSEMA H., DEPUYDT K., VAN MAELE G., VAN LANDUYT K., BLONDEEL P. - The effect of polarized light on wound healing. European Journal of Plastic Surgery, 2002, 24(8): 377-382.
 9. IORDANOU P., BALTOPOULOS G., GIANNAKOPOULOU M., BELLOU P., KTENAS A. - Effect of polarized light in the healing process of pressure ulcers. International Journal of Nursing Practice, 2002, 8 (1): 49-55.
 10. REYNOLDS E.S. - The use of lead citrate at high pH as an electronopaque stain in electron microscopy. Journal of Cell Biology, 1963, 17: 208- 212.
-

REFERATE GENERALE

SINDROMUL DE INSUFICIENȚĂ INTESTINALĂ

Translocarea bacteriană. Importanța etiopatogenetică și semnificația clinică în evoluția sindromului de insuficiență intestinală și complicațiile postoperatorii. Partea III

THE INTESTINAL FAILURE SYNDROME

Bacterial translocation. Aetiopathogenetical importance & clinical significance in evolution of the intestinal insufficiency syndrome and postoperative complications. Part III

Vladimir HOTINEANU¹, Gheorghe ANGHELICI², Viorel MORARU³, Oleg CRUDU³, Sergiu SAMOHVALOV⁴

¹ dr. hab. în med., Profesor universitar, Om Emerit

² dr. hab. în med., conferențiar cercetător

³ dr. în med., conferențiar cercetător

⁴ doctorand

Rezumat

Semnificația clinică a translocării bacteriene la bolnavii chirurgicali rămân nedefinite și se asociază cu creșterea incidenței complicațiilor postoperatorii. Răspunsul sistemic inflamator, sepsisul latent, sindromul de insuficiență poliorganică rămân cauzele majore ale morbidității și mortalității pacienților chirurgicali. În acest articol se pune în revistă și se evidențiază importanța translocării bacteriene ca fenomen fiziologic important în evoluția sindromului insuficienței intestinale și complicațiilor postoperatorii la bolnavii chirurgicali.

Summary

The clinical significance of bacterial translocation in surgical patients remains unclear and is associated with an increased incidence of postoperative complications. Systemic inflammatory response, delayed sepsis, multiorgan failure syndrome remain major causes of morbidity and mortality on surgical patients. This article reviews the evidence that bacterial translocation is a physiological important phenomenon in evolution of the intestinal insufficiency syndrome and postoperative complications in surgical patients.

Reieșind din multiplicitatea mecanismelor de deteriorare a barierei intestinale la bolnavul supus tratamentului chirurgical (ischemie, supraproducere de substanțe vasoactive cu tulburări microcirculatorii, citokinemie, endotoxină, stres anestezico-chirurgical etc.) e firesc faptul, că cercetările clinico-experimentale în domeniul patofiziologiei sindromului insuficienței intestinale (SII) s-au axat și asupra fenomenului de translocare bacteriană, noțiune propusă în a.1979 de către R. Berg și A. Garlington [1].

Este cunoscut faptul că tractul gastrointestinal conține o varietate enormă a bacteriilor aerobice și anaerobice, interacțiunea cărora formează un ecosistem complex, iar fiecare compartiment gastrointestinal se caracterizează prin floră microbială individuală și mecanisme defensive proprii, ce previn pătrunderea agentului microbial în hemocirculația sistemică.

Majoritatea bacteriilor sunt distruse de conținutul gastric, concentrația cărora rareori depășește 103 cfu/ml în stomac și jejun, fiind predominantă flora gram-pozitivă, pe când în ileum distal există deja o superioritate a florei gram-negative, iar

distal de sfincterul ileocecal se atestă o creștere semnificativă a concentrației bacteriene (1012 cfu/ml) cu o prevalență net superioară a florei anaerobice. Totodată, în tractul gastrointestinal există o „microclimă”, iar denaturarea ei prin diverși factori induce o modificare a spectrului bacterian. Spre exemplu, bacteriile facultative, ce consumă oxigen asigură în acest mod un mediu favorabil pentru vitalitatea florei obligat-anaerobe, iar antibioticoterapia irațională conduce spre o perturbare a microecologiei intestinale și, în particular, spre o creștere semnificativă a concentrației Escherichia coli.

Actualmente translocarea bacteriană (TB) e definită gnosologic drept pasajul microflorei intestinale prin lamina intestinală proprie în nodurile limfatice mesenterice, urmată de migrațiune pe căile limfatice în spațiile extraintestinale sterile (cavitatea peritoneală, cavitatea pleurală, hemocirculație sistemică) [2, 3].

Acest termen se aplică frecvent și în cazul traversării barierei intestinale de particulele macromoleculare (endotoxină, peptidoglicane) pe fondal de permeabilitate intestinală crescută, totodată, terminologia de translocare bacteriană

fiind delimitată cu cea de translocare a lipopolisaharidelor (P. Van Leeuwen, 1994 [4]; P. Sedman, 1994 [5]; U. Schoeffel, 2000 [6]).

La ora actuală semnificația clinică a translocării bacteriene în evoluția insuficienței intestinale postoperatorii la bolnavul chirurgical rămâne a fi nedefinită, fiind unanim recunoscut rolul ei în instalarea răspunsului sistemic inflamator, complicațiilor septice postoperatorii sau a insuficienței organice multiple [7, 8, 9].

J. MacFie și coaut. (1997) [10], analizând o serie de 448 pacienți cu diverse patologii supuși tratamentului chirurgical prin abord laparotomic, consemnau o incidență a translocării bacteriene de 15,4 la sută cazuri. Autorii au constatat că în cazul TB complicațiile septice au evoluat la 41% bolnavi, pe când la pacienții cu culturi microbiene negative complicațiile date au fost remarcate doar în 14% observații, diferență statistic semnificativă ($P < 0.001$). În același timp drept factori de risc ai translocării bacteriene sunt menționați vârsta înaintată (> 70 ani), statutul imunitar compromis, intervențiile chirurgicale efectuate regim de urgență. Astfel, același grup de autori ulterior (2006) într-o analiză multivariată pe un lot de 927 pacienți chirurgicali, consemnau o rată de 25,4% a translocării bacteriene în cadrul intervențiilor urgente, comparativ cu 11,2% în cele electivă [11].

În alte studii se consemna o incidență contradictorie a translocării bacteriene la bolnavul chirurgical, identificată bacteriologic în nodurile limfactice examinate, cu limite de la 4% până la 25,7% și o rată medie de 15 la sută cazuri [12, 13]. În special, se indică o frecvență înaltă a TB la bolnavii supuși intervențiilor colorectale, constatându-se, că manipulațiile asupra colonului conduc spre o creștere semnificativă a ei, ajungând chiar și la valoarea de 79,6% (B. Reddy, 2006 [14]); A. Turler, 2007 [15]), concluziile studiilor clinice date fiind confirmate și de rezultatele cercetărilor experimentale anterioare [16, 17].

Totuși, e necesar de a menționa că datele obținute în cadrul investigațiilor experimentale nu pot fi extinse metodologic pe deplin și asupra celor clinice, ținând cont atât de diferența microbiotei umane și a animalelor experimentale, cât și reieșind din faptul, că modelul experimental presupune anumite condiții controlabile (agent microbial indus, absența unor restricții de prelevare a nodurilor limfatici indiferent de sediul lor), astfel la animalele studiate în experiență translocarea bacteriană depășind 90 la sută cazuri [18].

Inconsistența datelor obținute poate fi explicată fie prin lotul diferit de bolnavi incluși în studiu (intervenții realizate program sau de urgență), fie de substratul de obținere a culturilor bacteriene – noduli limfatici mesenterici cu/fără studiu bacteriologic al sângelui portal, aplicarea (da/nu) a microscopiei electronice în examinarea materialului extras.

Totodată, marea majoritate a studiilor indică că nodulii limfatici mesenterici reprezintă un substrat sigur de monitorizare a translocăției bacteriene [19, 20]. Un alt aspect discuțional, și după părerea noastră absolut logic, reprezintă limitarea etică a posibilităților de a preleva un număr suficient de noduli mesenterici spre examinare bacteriologică cu asigurarea unor condiții adecvate de sterilitate în cadrul laparotomiilor, cât și localizarea topică a nodurilor, de regulă, fiind extrași ganglionii mesenterici ai unghiului ileo-cecal (P. Sedman, 1994 [5]; F. Hernandez Oliveros, 2004 [21]).

Și totuși, în pofida mai multor semne de întrebare, progresele realizate recent în domeniul microbiologiei moleculare au deschis noi orizonturi în identificarea translocării bacteriene prin metode nonintervenționale. Astfel, izolarea consecutivă a fragmentelor ADN ale bacteriilor enterale în sângele periferic sau alte fluide organice poate servi drept confirmare obiectivă a TB, metodă ce nu necesită aplicarea unor procedee chirurgicale invazive, fapt ce permite o impulsivitate esențială a cercetărilor în domeniul dat [22, 23].

Cu toate acestea nu putem nega faptul, că actualmente acest mod de diagnosticare a translocării bacteriene rămâne a fi sofisticat, fiind disponibil doar în clinice înalt specializate, deoarece necesită, pe lângă un echipament sofisticat și costisitor, prezența unor specialiști-geneticieni versați în domeniul microbiologiei moleculare.

Din punct de vedere al evoluției insuficienței intestinale postoperatorii se indică, că translocarea bacteriană, de rând cu endotoxina provoacă o disfuncție a complexelor neuronale migratorii și induce o perturbare a motilității tractului intestinal (V. Nieuwenhuijs, 2000 [24]; S. Balzan, 2007 [25]). La rândul său, inhibiția activității intestinale motorii determină fenomenul de „colonizare” cu sporirea esențială a florei microbiene și produselor ei metabolice în intestinul subțire, în rezultat evoluând o deteriorare repetată a barierii intestinale prin defect morfo-funcțional al enterocitelor (mai ales în cazul deficienței factorilor de apărare ai mucoasei în perioada preoperatorie) și respectiv instituirea unor condiții prielnice pentru translocarea bacteriană „secundă”.

În același timp, ca reacție compensator-adaptivă survine inițierea unui răspuns inflamator funcțional local relevant, drept altă țintă de acțiune în cadrul translocării bacteriene fiind lamina musculară intestinală. Această cascadă proinflamatorie include activarea macrofagilor-rezidenți ai stratului muscular intestinal cu extravazarea ulterioară a leucocitelor plasmactice. Stimularea acestor populații celulare imunocompetente determină eliberarea substanțelor cinetice vasoactive, cum ar fi oxidul nitric sau prostaglandinele, ce mediază tulburări microcirculatorii și produc disfuncția musculaturii netede cu progresarea inflamației ei, inhibiția reflexelor sistemului nervos simpatic cu agravarea ileusului postoperator [26, 27, 28].

În plus, din punct de vedere a patofiziologiei SII, evoluția fenomenului dat e importantă și în contextul sensibilității endoteliului intestinal către hipoxemie și deficiența substanțelor nutritive, menținerea structurii epiteliale normale și a funcțiilor ei fiind la rândul lor factorul hotărâtor în prevenirea străbaterii transcelulare sau paracelulare a moleculelor largi sau a agentului microbial (L.-A. Ding, 2003 [29]).

În acest sens mai multe studii clinico-experimentale s-au axat asupra factorilor predisponibili ai translocării bacteriene, având drept scop elaborarea unor măsuri de profilaxie sau reducere a ei la bolnavul operat [30, 31]. Astfel, este confirmată amplificarea TB în cadrul patologiilor chirurgicale ale zonei hepatobiliopancreatice complicate cu icter mecanic, cât și în cazul ocluziei intestinale joase (D. Kordzaya, 2000 [32]; B. Reddy, 2006 [14]).

În general se consideră că icterul mecanic reprezintă o condiție de pronostic importantă și practic caracteristică TB, bila sau sărurile biliare eliminate având un rol protectiv asupra mucoasei intestinale [33].

J. Ding și coaut. (1993), într-un studiu experimental, au

consemnat că TB a evoluat la animalele cărora li s-a ligaturat calea biliară principală, pe când în lotul comparativ cu administrarea per os a bilei sau a acizilor biliari acest fenomen nu s-a remarcat [34]. În același context alți autori indică că expoziția biliară a bacteriilor enterale diminuează invazivitatea lor, iar absența bilei în lumenul intestinului subțire se asociază cu o creștere cantitativă esențială a microflorei, urmată de disturbanța funcțională a complexelor motorii migratorii ale tractului gastrointestinal [24, 35].

Ulterior concluziile date au fost argumentate *in vitro* prin faptul că icterul mecanic reduce funcționalitatea sistemului reticuloendotelial cu insuficiența activării celulelor Kupffer și a macrofagilor, fisionarea desmosomelor cu formarea spațiilor laterale între enterocite și deteriorarea permeabilității intestinale în cazul decompresiei biliare constatându-se o reversiune a acestor procese [36, 37, 38].

Se pune tot mai frecvent în evidență și relația translocării bacteriene cu declanșarea complicațiilor pancreatitei acute postoperatorii [39, 40], progresarea căreia determină o lezare sinergistică a barierei intestinale cu creșterea permeabilității, fiind favorizată penetrarea agenților microbieni și endotoxinei în hemocirculația centrală cu evoluția sindromului de răspuns inflamator sistemic sau a insuficienței multiple de organe [41, 42].

Conform literaturii de specialitate, un alt factor favorizant TB și evoluției SII este determinat de absența nutriției enterale, cea parenterală conducând spre sporirea proceselor de apoptoză a enterocitelor, atrofia mucoasei intestinale și creșterea permeabilității ei (D. Alpers, 2002 [43]). D. Heyland, 2005 [44]). Totodată, nu se determină o conexiune strictă între reducerea translocării bacteriene cu instituirea tratamentului enteral, unii autori negând rolul nutriției parenterale în perturbările arhitectonice ale mucoasei intestinale ca factor predisponibil al TB [45]. Concomitent, ca elemente patofiziologice, ce pot înlesni TB, sunt menționate malnutriția și stările imunologice compromise, mai ales la pacienții cu procese neoplastice ale tractului gastrointestinal [46, 47].

Reieșind din rolul fenomenului de translocare a bacteriilor și metaboliților lor de către H. Ravin și coaut. [48] a fost propusă concepția endotoxemiei sistemice drept cauză generală a patologiilor umane, în literatura vestică ipoteza dată fiind postulată de M. I. Iakovlev [49].

În conformitate cu concepțiile contemporane etiopatogenetice, ce vizează efectele și mecanismele de acțiune ale TB și a

endotoxinei în evoluarea sindromului de insuficiență intestinală, actualmente sunt distinse două faze consecutive [50, 51, 52, 53]: I) faza de agresiune endotoxică și II) faza postagresiune endotoxică.

Prima fază se desfășoară la inițierea afecțiunii chirurgicale și se caracterizează prin intoxicare endogenă, cu tulburări funcționale ale tractului gastrointestinal, în cazul endotoxemie pronunțate manifestându-se și prin perturbarea funcțiilor sistemelor vitale (insuficiență cardiorespiratorie, hepatică, renală), conducând chiar și la insuficiență poliorganică. Faza postagresiune endotoxică evoluează postoperator precoce, după efectuarea intervenției chirurgicale, și poate decurge pe fondalul restabilirii treptate a motilității intestinale cu semne clinice subiective și obiective de ameliorare a stării generale a pacientului, în același timp păstrându-se intoxicarea endogenă, disbioza intestinală, depresia sistemului reticuloendotelial.

În literatura de specialitate disponibilă nu am atestat o clasificare clinică cu descrierea completă a simptomatologiei SII, ce ar fi unanim recunoscută. Din punct de vedere a stadialității și evoluției clinice a sindromului insuficienței intestinale în cadrul afecțiunilor chirurgicale mai frecvent se aplică clasificarea propusă de T. S. Popova și coaut. (1991) [54], cu specificare a trei stadii consecutive, și anume: I) inhibiția motilității fără perturbarea funcției de digestie și resorbție; II) tulburări severe ale absorbției lichidelor, gazelor, dilatația intestinală cu congestie venoasă, multiplicarea florei cu colonizarea segmentelor proximale; III) deteriorarea microcirculatorie cu edem pronunțat a peretelui intestinal, translocarea bacteriilor și toxinelor în limfă, patul sanghin, cavitatea peritoneală, exprimarea perturbărilor metabolice.

Sumarizând datele literaturii de specialitate putem conchide, că actualmente importanța etiopatogenetică și semnificația clinică a translocării bacteriene în evoluția sindromului de insuficiență intestinală și complicațiile postoperatorii la bolnavul chirurgical, cât și factorii predisponibili acestui fenomen necesită investigații ulterioare, iar datele realizate de diferiți autori sunt adesea contradictorii. În acest sens cercetările în domeniul dat pot permite elucidarea unor aspecte patofiziologice ale SII, în final având drept scop ameliorarea rezultatelor tratamentului medico-chirurgical. Astfel analiza revistei literaturii, evaluate prin prizma caracterului potențial sever al insuficienței intestinale indică asupra necesității profilaxiei unor complicații postoperatorii eventuale cu elaborarea unor concluzii și măsuri unitare privind conduita diagnostică-curativă complexă.

Bibliografie

1. BERG RD, GARLIGTON AW. Translocation of certain indigenous bacteria from the gastrointestinal tract to the mesenteric lymph nodes and other organs in the gnotobiotic mouse model. *Infect Immun.* 1979; 23(1): 403-9
2. TAKESUE Y, SAKASHITA Y, YOKOYAMA T. Bacterial translocation. *Nippon Rinsho.* 2003; 61(Suppl.3): 280-4
3. BERG RD. Translocation of indigenous bacteria from the intestinal tract. In: *Human intestinal Microflora in health and Disease.* London: Academic Press. 1983: 333-52
4. VAN LEEUWEN PA, BOERMEESTER MA, HOUDIK AP et al. Clinical significance of translocation. *Gut.* 1994; 35(Suppl.1): S28-S34
5. SEDMAN PC, MacFIE J, SAGAR P et al. The prevalence of gut translocation in humans. *Gastroenterology.* 1994; 107(5): 643-9
6. SHOEFFEL U, PELZ K, HARING RU et al. Inflammatory consequences of the translocation of bacteria and endotoxin to mesenteric lymph nodes. *Am J Surg.* 2000; 180(5): 65-72
7. NIEUWENHUIJZEN G, DEITCH E, GORIS R. Infection, the gut and the development of the multiple organ dysfunction syndrome. *Eur J Surg.* 1996; 162(4):259-73
8. RIEDEMANN NC, GUO RF, WARD PA. Novel strategies for the treatment of sepsis. *Nature Medicine.* 2003; 9(5): 517-22
9. GUO R, RIEDEMANN N, WARD P. The enigma of sepsis. *JClinInvest.* 2003; 112(7): 460-7
10. MacFIE J. Bacterial translocation in surgical patients. *Ann R Coll Surg Engl.* 1997; 79(3): 183-9

11. MacFIE J, REDDY BS, GATT M et al. Bacterial translocation studied in 927 patients. *Br J Surg.* 2006; 93(1): 87-93
12. DIETCH EA. Simple intestinal obstruction causes bacterial translocation in man. *Arch Surg.* 1989; 124(5): 699-701
13. REED LL, MARTIN M, MANGLANO R et al. Bacterial translocation following abdominal trauma in humans. *Circ Shock.* 1994; 42(1): 1-6
14. REDDY BS, GATT M, SOWDJI R, MacFIE J. Surgical manipulation of the large intestine increases bacterial translocation in patients undergoing elective colorectal surgery. *Colorectal Disease.* 2006; 8(7): 596-600
15. TURLER A, SCHNURR C, NAKAO A et al. Endogenous endotoxin participates in causing a panenteric inflammatory ileus after colonic surgery. *Ann Surg.* 2007; 245(5): 734-44
16. AKCAY MN, CAPAN MY, GUNDOGLU C et al. Bacterial translocation in experimental intestinal obstruction. *J Int Med Res.* 1996; 24(1): 17-26
17. SAMEL S, KEESE M, KLECZKA M et al. Microscopy of bacterial translocation during small bowel obstruction and ischemia in vivo- a new animal model. *BMC Surg.* 2002; 2(1): 6-9
18. REYNOLDS JV, MURCHAN P, LEONARD N et al. Gut barrier failure in experimental obstructive jaundice. *J Surg Res.* 1996; 62(4): 11-6
19. AMBROSE NS, JOHNSON M, BURDON DW et al. Incidence of pathogenetic bacteria from mesenteric lymphodes and ileal serosa during Crohns disease surgery. *Br J Surg.* 1986; 73(2): 623-5
20. ANTEQUERA R, BRETANA A, CIRAC A et al. Disruption of the intestinal barrier and bacterial translocation in an experimental model of intestinal obstruction. *Acta Cient Venez.* 2000; 51(1): 18-26
21. HERNANDEZ OLIVEROS F, ZOU Y G et al. Critical assessment of the methods used for detection of bacterial translocation. *Pediatr Surg Int.* 2004; 20(4): 267-70
22. KANETD, ALEXANDER JW, JOHANNIGMAN JA. The detection of microbial DNA in the blood: a sensitive method for diagnosing bacteremia and/or bacterial translocation in surgical patients. *Ann Surg.* 1998; 227(1): 1-9
23. WEN L, TANG W, JIANG Z et al. Detection of bacterial DNA in blood with three pairs of primers. *Zhongguo Yi Xue Ke yuan Xue Bao.* 2000; 22(6): 592-4
24. NIEUWENHUIJS V, van DIJK JE, GOOSZEN HG et al. Obstructive jaundice, bacterial translocation and interdigestive small-motility in rats. *Digestion.* 2000; 62(3): 255-61
25. BALZAN S, De ALMEIDA QUADROS C, De CLEVA R et al. Bacterial translocation: Overview of mechanisms and clinical impact (review). *Journal of Gastroenterology and Hepatology.* 2007; 22(4): 464-71
26. LIVINGSTON E, PASSARO EP. Postoperative ileus. *Dig Dis Sci.* 1990; 35(2): 121-32
27. HOLTE K, KEHLET H. Postoperative ileus: a preventable event. *Br J Surg.* 2000; 87(4): 1480-93
28. TURLER A, MOORE BA, PEZZONE MA et al. Colonic postoperative inflammatory ileus in the rat. *Ann Surg.* 2002; 236(3): 56-66
29. DING L-A, JIE-SHOU L. Gut in diseases: Physiological elements and their clinical significance. *World J Gastroenterol.* 2003; 9(11): 2385-89
30. DAUGHERTY AL, MRSNY RJ. Regulation of the intestinal epithelial paracellular barrier. *Pharm Sci Technol Today.* 1999; 2(4): 281-7
31. SAADIA R, SCHEIN M, MacFARLANE C, BOFFARD KD. Gut barrier function and the surgeon. *Br J Surg.* 1990; 77(6): 487-92
32. KORDZAYA DJ, GODERDZISHVILI VT. Bacterial translocation in obstructive jaundice in rats: role of mucosal lacteals. *Eur J Surg.* 2000; 166(5): 367-74
33. OGATA Y, NISCHI M, NAKAYAMA H et al. Role of bile in intestinal barrier function and its inhibitory effect on bacterial translocation in obstructive jaundice in rats. *J Surg Res.* 2003; 115(1): 18-23
34. DING JW, ANDERSSON R, SOLTESZ V et al. The role of bile and bile acids in bacterial translocation in obstructive jaundice in rats. *Eur Surg Res.* 1993; 25(2): 11-9
35. WELLS CL, JECHOREK RP, ERLANDSEN SL. Inhibitory effect of bile on bacterial invasion of enterocytes: possible mechanism for increased translocation associated with obstructive jaundice. *Crit Care Med.* 1995; 23(2): 301-7
36. SHEEN-CHEN SM, CHAU P, HARRIS HW. Obstructive jaundice alters Kupffer cell function independent of bacterial translocation. *J Surg Res.* 1998; 80(4): 205-9
37. KUZU MA, KALE IT, COL C et al. Obstructive jaundice promotes bacterial translocation in humans. *Hepatogastroenterology.* 1999; 46(5): 2159-64
38. PARKS R, STUART CAMERON CH, GANNON CD et al. Changes in gastrointestinal morphology associated with obstructive jaundice. *J Pathol.* 2000; 192(6): 526-32
39. De las HERAS G, FORCELLEDO JL, GUTIERREZ JM et al. Selective intestinal bacterial decontamination in experimental acute pancreatitis. *Gastroenterol Hepatol.* 2000; 23(10): 461-5
40. SCHWARZ M, THOMSEN J, MEYER H et al. Frequency and time course of pancreatic and extrapancreatic bacterial infection in experimental acute pancreatitis in rats. *Surgery.* 2000; 127(4): 427-32
41. FURUYA T, SOENO T, KOMATSU M. Strategy for bacterial translocation in acute pancreatitis. *Nippon Shokakibyō Gakkai Zasshi.* 2004; 101(5): 502-9
42. YIN JB, XIAO JM, WANG YQ et al. Acute pancreatitis and intestinal barrier injury, bacterial translocation and endotoxemia. *Chin J Coal Ind Med.* 2005; 8(4): 317-20
43. ALPERS DH. Enteral feeding and gut atrophy. *Curr Opin Clin Nutr Metabol Care.* 2002; 5(4): 679-83
44. HEYLAND DK, DHALIWAL R. Early enteral nutrition vs. early parenteral nutrition: an irrelevant question for the critically ill? *Crite Care Med.* 2005; 33(4): 260-1
45. O'BOYLE CJ, MacFIE J, DAVE K et al. Alterations in intestinal barrier function do not predispose to translocation of enteric bacteria in gastroenterologic patients. *Nutrition.* 1998; 14(4): 358-62
46. LESCUT D, COLOMBEL JF, VINCENT P et al. Bacterial translocation in colorectal cancers. *Gastroenterol Clin Biol.* 1990; 14(4): 811-4
47. MA L, XIAO GX, LI AO. Relation between the failure in barrier functioning of the gastrointestinal tract and intestinal bacterial translocation. *Zhonghua Zheng Xing Shao Shang Wai Ke Za Zhi.* 1991; 7(3): 218-20
48. RAVIN H, ROWLEY D, JENKINS C et al. On the absorption of bacterial endotoxin from gastro-intestinal tract of the normal and shocked animal. *J Exp Med.* 1960; 112(4): 783-90
49. ЯКОВЛЕВ МЮ. Системная эндотоксинемия в физиологии и патологии человека. Автореф. дисс. докт. мед. наук. Москва. 1993, 55 с.
50. САВЕЛЬЕВ ВС, ПЕТУХОВ ВА, КАРАЛКИН АВ и соавт. Синдром кишечной недостаточности в ургентной абдоминальной хирургии: новые методические подходы к лечению. Трудный пациент. 2005; N4: 25-31
51. SOONG CV, BLAIR PH, HALIDAY MI et al. Endotoxaemia, the generation of the cytokines and their relationship to intramucosal acidosis of the sigmoid colon in elective abdominal aortic aneurysm repair. *Eur J Vasc Surg.* 1994; 81(2): 965-68
52. CZABANKA M, PETER C, MARTIN E, WALTHER A. Microcirculatory endothelial dysfunction during endotoxemia-insights into pathophysiology, pathologic mechanisms and clinical relevance. *Curr Vasc Pharmacol.* 2007; 5(4): 266-75
53. DILLER R, STRATMANN U, HELMSCHMIED T et al. Microcirculatory dysfunction in endotoxemic bowel anastomosis: the pathogenetic contribution of microcirculatory dysfunction to endotoxemia-induced healing impairment. *J Surg Res.* 2008; 150(1): 3-10
54. ПОПОВА ТС, ТАМАЗАШВИЛИ ТШ, ШЕСТОПАЛОВ АЕ. Синдром кишечной недостаточности в хирургии. М.: Медицина, 1991. С. 24-44, 240.

CHIRURGIA BARIATRICĂ: RISCURILE ȘI BENEFICIILE (Revista literaturii)

BARIATRIC SURGERY: RISKS AND BENEFITS (A review)

Sergiu BALAN

Catedra Chirurgie nr. 1, USMF „N. Testemițanu”

Rezumat

Obezitatea morbidă este o maladie cronică plurifactorială, cu o creștere spectaculoasă a incidenței în ultimii ani la nivel mondial. Tratatamentul conservativ al obezității morbide este inefficient, impunând dezvoltarea diferitor procedee chirurgicale. Intervențiile chirurgicale sunt clasificate în malabsorbitive, restrictive și malabsorbitiv-restrictive. Fiecare procedeu are avantaje și dezavantaje. În acest articol se vor examina efectul chirurgical asupra masei corporale și a comorbidităților, cât și riscurile acestor intervenții.

Summary

Morbid obesity is a multi-factorial chronic disease, with a rapidly increasing prevalence for some time past, in most countries of the world. Conservative treatment of morbid obesity is unsatisfactory and that is why several surgical methods have been developed. These are classified in three categories: malabsorptive procedures, restrictive procedures and malabsorptive-restrictive procedures. Every surgical method has advantages and disadvantages. This article examines the effect of surgery on the body weight and the comorbidities, as well as the safety of these operations.

Introducere

Termenul obezității morbide cu indicele masei corporale (IMC) > 40 kg/m² a fost propus în 1963 de chirurgul J. Howard Payne, în succesiune pentru potențialele complicații ale obezității, așteptate de companiile de asigurări de sănătate [1]. Termenul curent, cu o largă aprobare, este acela al obezității severe sau superobezității, preferabilă fiind cea de odinioară „obezitatea morbidă” [2].

Comorbiditățile care afectează pacienții obezi au fost înscrise la Institutul Național al Sănătății la Conferința Consensului în 1985 [1, 3]. Aceste comorbidități includ hipertensiunea arterială sistemică, diabetul zaharat tip II, cardiomiopatia hipertrofică, hiperlipidemia, embolismul pulmonar, procesele neoplazice, steatoza hepatică, litiaza biliară, artrita degenerativă, hipoventilația pulmonară, apneea obstructivă în somn și problemele psihosociale [4, 5, 6]. Este o dovadă convingătoare că reducerea masei corporale conduce la o descreștere a riscului, stabilizând starea de sănătate, ameliorând calitatea vieții [6, 7, 8, 9]. Timp îndelungat s-a considerat, că obezitatea este o stare inevitabilă, ce nu afectează sănătatea, care se poate rezolva prin regim dietetic și disciplină [11]. Actualmente acest concept a fost infirmat, fiind stabilit faptul că obezitatea severă este o maladie fatală, care produce agravarea patologiilor existente și scurtează viața [10, 11]. În urma analizei comparative a calității vieții pacienților cu obezitate morbidă și cu patologie oncologică N. Kuzin a demonstrat, că calitatea vieții la pacienții obezi este identică cu aceasta la pacienții afectați de cancer al sistemului digestiv în stadiul III-IV [3]. Tratatamentul conservativ a demonstrat că volumul masei corporale pierdute este inefficient, imposibil a fi susținut într-o perioadă lungă de timp. În 90-95% pacienții își redobândesc masa corporală pierdută [9, 10]. Majoritatea autorilor recunosc că diversitatea comportamentului alimentar al obezilor este cauza nemijlocită a recidivelor [13].

Actualmente, chirurgia bariatrică este singura opțiune capabilă să inducă substanțial pierderea masei corporale și să reducă comorbiditățile [12, 14, 15].

Istoricul tratamentului patogenetic al obezității severe

Conceptul de tratament chirurgical al obezității severe a apărut în urma evidenței pacienților supuși rezecțiilor gastrice și extinse de intestin, ce conduceau la o pierdere ponderală semnificativă [3]. Aceste observații au condus la dezvoltarea diferitor procedee chirurgicale bariatrice, clasificate în malabsorbitive, restrictive și combinate [16]. Primele lucrări referitor la tratamentul chirurgical al obezității severe au fost publicate în 1954, după ce în 1952 chirurgul suedez V. Henriksson a efectuat primul în lume rezecția a 105 cm de intestin subțire la o pacientă obeză [17]. Ulterior în 1953, cu rezultate satisfăcătoare în aspectul pierderii masei ponderale, același procedeu a fost folosit de R. Varco de la Universitatea Minnesota din SUA [18]. După o serie experimentală pe animale, un caz clinic a fost publicat în 1954 de A. Kremen [3].

Inițiatorul primului program clinic în tratamentul chirurgical al obezității severe a fost J. Payne care în 1956, prin aplicarea anastomozei jejunului cu colonul transvers, a obținut o pierdere rapidă și esențială a masei ponderale [19, 20]. Cu scop de a diminua diareea și complicațiile metabolice în anastomoza jeuno-colică, H. Buchwald a propus alungirea segmentului funcțional al intestinului subțire și o parte semnificativă de colon ascendent [3]. Ulterior, aceste metode de șunt entero-colic au fost abandonate din cauza instalării la majoritatea pacienților a diareii profuze, dereglărilor hidro-electrolitice și apariția semnelor de insuficiență hepatică. Aceste manifestări erau datorate segmentului scurt de intestin păstrat în tranzit cu dereglarea absorbției proteinelor, factorilor lipotropi, acizilor grași esențiali și vitaminelor [18]. Astfel, Payne a demonstrat că excluderea excesivă a intestinului subțire din tranzit conduce la instalarea dereglărilor metabolice severe [16, 17].

Cu scopul scăderii incidenței complicațiilor survenite, Payne și DeWind au implementat anastomoza jejunale-terminală la 35 cm de jejunul proximal cu 10 cm de ileonul distal, cu mortalitate operatorie acceptabilă și pierdere ponderală suficientă [17].



Figura 1. Bypass jejunale-terminal

Deși existau multiple modificări, până la mijlocul anilor '80 ai sec. XX majoritatea chirurgilor foloseau procedeul Payne-DeWind, datorită ratei scăzute de complicații comparativ cu anastomoza jejunale-terminală și modificările anastomozei jejunale-terminale [16].

Rezultatele nefavorabile ale intervențiilor utilizate pe intestin au condus la implementarea operațiilor restrictive pe stomac, ce se soldau cu diminuarea aportului alimentar din contul scăderii volumului gastric și duceau la stabilirea senzației de sațietate precoce [3]. J. Le Fave și J. Alden au propus suturarea transversală a stomacului pe toată tranșa, cu extragerea ulterioară a trei agrafe, aceasta rezultând cu prezența unei comunicări înguste între pungea proximală și segmentul distal [3].

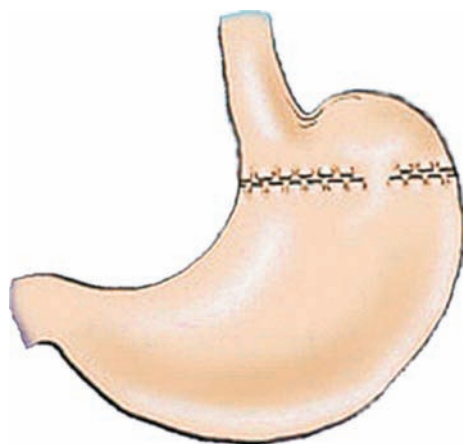


Figura 2. Gastroplastia orizontală

Scopul scontat a fost în reținerea bolului alimentar în segmentul proximal cu instalarea precoce a senzației de sațietate. W. Pace a modificat acest procedeu prin suturarea transversală a stomacului pe toată tranșa cu gofrarea în regiunea suturii și montarea unei anastomoze de calibrul mic între ambele segmente [16]. Rezultatele inițiale au fost încurajatoare, însă la distanță restabilirea ponderală a survenit în 70-80% cazuri, ca rezultat a recanalizării și dilatării pungei gastrice. Cu scopul prevenirii

complicațiilor din partea segmentului distal deconectat din tranzit, în 1971 E. Mason a propus menținerea comunicării gastrice a ambelor segmente prin păstrarea tranzitului dinspre curbura mare [3]. Pe parcursul procedurii s-a dovedit a fi ineficient datorită dilatării pungei gastrice dinspre curbura mare cu redobândirea ponderii.

Aproape la fiecare 2-3 ani procedeele propuse de Mason erau modificate, ceea ce denotă rezultatele insuficiente ale acestor procedee [3]. Ultima modificare Mason a propus-o în 1982 – gastroplastia verticală bandajată (VBG), ce a constat în sutura mecanică transversală de-a lungul micii curburii gastrice, cu formarea unui rezervor de 14 ml și montarea unei fâșii de marlex, pentru profilaxia dilatării orificiului de ieșire [16, 18]. La sfârșitul anilor '80 ai sec. XX gastroplastia verticală era vizată ca fiind standardul de aur în chirurgia obezității [17]. Momentul negativ al acestor intervenții a rămas să fie complicațiile stenotice și recanalizarea suturii mecanice la distanță [3]. Folosirea inelului reglabil de către V. Frerling (1996) în VBG a condus la ameliorarea rezultatelor în vederea pierderii ponderale și rata complicațiilor la distanță, deși a fost descrisă carența semnificativă a vitaminei B₁ cu dezvoltarea encefalopatiei Wernicke [3].

În 1966 E. Mason și C. Ito au propus suturarea transversală a stomacului, cu crearea unui rezervor de 50-60 ml și anastomozarea acestuia cu intestinul subțire pe curbura mare [16]. În 1977 J. F. Alden a propus montarea anastomozei între segmentul proximal suturat al stomacului, fără transecția ulterioară și ansa intestinală. Însă, procedeul era soldat de o rată ridicată a refluxului biliar [16]. Analizând aceste date, W. Griffen a modificat acest procedeu și a propus montarea anastomozei între pungea gastrică proximală și ansa intestinală exclusă după Roux [21]. În 1984 E. Flickinger a publicat rezultate încurajatoare la 210 pacienți supuși bypass-ului gastric (BG) prin procedeul Greenville, care consta în formarea unei punge gastrice de 30-40 ml cu ajutorul suturii mecanice și montarea anastomozei gastrojejunale în Roux [3]. Scopul majorității chirurgilor era formarea unei punge gastrice mici în regiunea cardiacă cu montarea unei anastomoze de minim 10-12 mm la ieșire [17, 18].

În 1976 L. H. Wilkinson a implementat bandajul gastric, inițial folosind proteză sintetică vasculară, ca ulterior, în 1978, să utilizeze plasă marlex pentru formarea unui rezervor gastric proximal în volum de 50 ml, aspectul final al stomacului obținând forma de „clepsidră” [16]. Intervenția dată purta un caracter pur restrictiv, efectul limitându-se la diminuarea aportului alimentar, în lipsa dereglării mecanismului de absorbție. Avantajul acestui procedeu era lipsa necesității aplicării suturii mecanice și montării anastomozelor, păstrarea tranzitului natural, participarea în digestie a tuturor compartimentelor stomacului, lipsa necesității în aportul de suplimente în perioada postoperatorie și recuperarea rapidă [3].

În 1980 M. Molina a folosit pentru bandaj plasă din dacron [21]. Același procedeu l-a folosit și K. Kolle în 1981, dar și acest procedeu implica unele dificultăți tehnice intraoperatorii [3] ca de exemplu formarea tunelului retrogastric, ce deseori se solda cu hemoragii și traumarea peretelui posterior al stomacului. Lipsa unei metode optime de formare adecvată a pungei gastrice se răsfrângea asupra pierderii adecvate a masei ponderale [17, 18]. Altă inconveniență era dificultatea calibrării orificiului stomal, ce rezulta în montarea orificiului de peste 12 mm sau stenozarea acestuia în perioada postoperatorie tardivă [3].

Procedeu a obținut ascensiune în 1983, când L. Kuzmac a implementat inelul de silicon [16, 17, 18].

Derivația biliopancreatică (DBP) descrisă de Nicola Scopinaro în 1976 ca una dintre cele mai efective procedee în tratamentul obezitității morbide [3], astfel pierderea ponderală fiind menținută la distanță, cu păstrarea ingestiei confortabile și în volumele inițiale. DBP a rezolvat problemele derivației jejuno-ileale referitor la „ansa oarbă”.

Tehnici chirurgicale moderne de tratament al obezitității severe

Procedeele chirurgicale bariatrice contemporane, ce modifică anatomia și fiziologia tractului digestiv cu obiectivul de reducere a capacității gastrice și/sau a malabsorbției parțiale a alimentelor, au devenit în ultimii ani tratamentul de elecție în obezitatea morbidă, demonstrând eficacitatea acestora în obținerea unei pierderi ponderale semnificative, menținută la distanță și ameliorarea comorbidităților, cu prezența unei morbidității joase, beneficiul psihologic favorizând integrarea socială a pacienților [13].

Indiscutabil, alături de beneficiile remarcabile, chirurgia bariatrică prezintă un risc de complicații tehnice, nutriționale și psihiatrice potențial grave, ceea ce impune o selectare adecvată a pacienților și a procedurii chirurgicale [3].

Actualmente, tehnicile chirurgicale bariatrice sunt clasificate în procedee malabsorbitive, restrictive și mixte, care comportă un component restrictiv în asociere cu derivație gastro-jejunală [17].

Tabelul 1

Clasificarea intervențiilor chirurgicale bariatrice

Caracterul intervenției	Tipul intervenției
Malabsorbitive	Bypass jejuno-ileal
Combinate: restrictive și malabsorbitive	Bypass gastric Derivație biliopancreatică Derivație biliopancreatică cu DS
Restrictive	Bandaj gastric vertical Bandaj gastric laparoscopic ajustabil Sleeve gastrectomie
Gastric pace-maker*	

* Gastric pace-maker este în fază experimentală

Criteriile contemporane de selectare a procedurii bariatric sunt bazate pe valorile indicelui masei corporale. În dependență de aceste valori obezitatea este clasificată în câteva grade [18].

Tabelul 2

Clasificarea obezitității după IMC

IMC	Clasificare
18,5-24,9	Normoponderabilitate
25-29,9	Suprapondere
30-34,9	Obezitate gr. I
35-39,9	Obezitate gr. II
≥ 40	Obezitate morbidă
≥ 50	Superobezitate
≥ 60	Super-superobezitate

Selectarea adecvată a pacienților și a procedurii chirurgicale necesită evaluare multidisciplinară de către o echipă

integră de specialiști, care include: chirurgul, endocrinologul, psihiatrul, psihologul, având la bază criteriile de selectare, cu includerea indicațiilor și contraindicațiilor medicale și/sau psihiatrice, protocoale de evaluare pre- și postoperatorie [21]. Evaluarea psihiatrică preoperatorie este un aspect mult mai important – psihopatiile și prezența dereglărilor de comportament alimentar măresc riscul de complicații, crescând rata rezultatelor nesatisfăcătoare [3].

Tehnicile chirurgicale bariatrice au evoluat în funcție de rezultatele de securitate și eficacitate la distanță [9, 21]. Astfel, entuziasmul inițial în folosirea bypass-ului intestinal Payne, a cedat poziția procedurilor restrictive pure, indicația cărora este minimalizată actual [21]. Tehnicile bariatrice efective conduc la diminuarea securității și viceversa, intervențiile mai simple obțin rezultate mai puțin satisfăcătoare la distanță, cu repercusiuni în vederea calității vieții, iar procedeele mixte, complexe, cu prezența unei rate crescute de complicații, prezintă rezultate satisfăcătoare la distanță și o calitate superioară a vieții [9].

Criteriile actuale către intervenția chirurgicală sunt reversibilitatea, mortalitatea < 1%, prezența unei bune calități a vieții și o menținere de pierdere a masei ponderale de 50% în 70% de cazuri la distanță [3]. Oricare procedeu corect efectuat, oferă rezultate net superioare tehnicilor conservative [14]. Majoritatea chirurgilor dedicați chirurgiei bariatrice posedă o singură metodă, dar este clar că fiecare pacient poate necesita un procedeu restrictiv, hipoabsorbativ sau mixt, în dependență de tipul obezitității, comportamentul alimentar, nivelul socio-cultural, tarele asociate [3]. Obezitatea morbidă este o patologie cronică incurabilă, tratamentul chirurgical este unica armă și rezultatul final este dependent de folosirea corectă a fiecărui procedeu în parte [22].

Chirurgia bariatrică a trecut prin diferite etape, mulți ani fiind considerată ca chirurgie inutilă, periculoasă și contraindicată, dar cu timpul a fost diminuat pericolul, la care erau supuși pacienții, cum ar fi complicațiile și morbiditatea [8]. Actualmente, procedeele chirurgicale bariatrice comportă o rată joasă de morbiditate, comparabile cu alte tehnici chirurgicale complicate [17]. Datorită intervenției chirurgicale, la individul cu obezitate severă se ameliorează evoluția comorbidităților grave, ca hipertensiunea arterială, hiperglicemia, hiperlipidemia, inclusiv insuficiența cardiacă, insuficiența respiratorie, steatoza hepatică [3, 4, 14].

Cele relatate accentuează că chirurgia bariatrică mărește calitatea vieții pacientului obez [12]. Fiecare pacient cu patologia sa și stil individual de viață trebuie expus unui procedeu adecvat [23]. Ideal, echipa chirurgicală trebuie să posede majoritatea procedurilor, inclusiv selectarea pacienților pentru montarea balonului intragastric [6]. Dacă selecția riguroasă și accesul multidisciplinar al pacientului este definită, calitatea deciziei algoritmice aruncă practicantul într-o oarecare confuzie [3].

În prezent nu există criterii stabilite pentru selectarea în parte a procedurii chirurgicale, de aceea intervenția trebuie efectuată de o echipă experimentată în chirurgia bariatrică, să cunoască riscurile și beneficiile fiecărui procedeu [23]. În realitate, la moment nu există procedee absolut sigure, chiar în prezența tehnologiilor moderne [3].

Montarea balonului intragastric

În 1980 a fost implementat primul balon intragastric din poliuretan în volum de 200-500 ml [3]. Dar, incidența înaltă

a complicațiilor survenite a impus abandonarea acestuia, iar specialiștii în domeniu au concluzionat necesitatea studiilor în vederea perfecționării caracteristicilor acestui sistem. Netezimea, durabilitatea și radio-opacitatea erau criteriile principale; rămânând nerezolvate forma, mediul de umplere și volumul balonului [25].

F. C. Gau a propus în 1986 pentru tratamentul obezității morbide montarea unui balon de silicon în stomac [3].



Figura 3. Balon intragastral

Metoda propusă se caracteriza prin simplitate, atraumatism și posibilitatea pierderii ponderale fără deosebite eforturi din partea pacientului [3]. Esența acestui procedeu constă în montarea endoscopică în cavitatea stomacului a balonului și umplerea ulterioară a acestuia cu soluție sterilă izotonică, colorată preventiv cu albastru de metilen în proporție de 50:1 [26].

Această metodă este indicată pentru pierdere ponderală la pacienții cu obezitate redusă în ineficiența tratamentului conservativ [3]. Procedeu poate fi folosit la pacienții cu obezitate severă în calitate de pregătire preoperatorie [26]. Montarea balonului intragastral conduce la reducerea lumenului gastric și apariția senzației de sațietate la ingerarea unei cantități mici de alimente [6].

Astfel, la baza mecanismului patogenetic stă crearea bezoarului artificial [24]. O pierdere mai intensivă a masei corporale se atestă în primele 1,5-2 luni, ulterior ea încetinește [3]. După stabilizarea masei corporale și extragerea balonului masa corporală se restabilește în cazul nerespectării regimului alimentar [26].

Utilizarea balonului intragastral este argumentată deoarece induce pierdere ponderală la pacienții cu grad redus de obezitate sau preoperator la pacienții cu superobezitate în scopul descreșterii mortalității și morbidității caracteristice acestor intervenții [6]. Cele mai contemporane relatări sunt utilizarea balonului intragastric din silicon, umplut cu lichid. Totuși, acest balon cu lichid este frecvent asociat pe parcursul primelor săptămâni după montarea intragastrică de grețuri și vome [25]. Aceste simptome de intoleranță digestivă pot fi relatate în utilizarea baloanelor de diferite dimensiuni [3]. În acest context, pentru ameliorarea toleranței digestive, a fost implementată o metodologie nouă, cu înlocuirea lichidului cu aer, puntea externă a balonului fiind compusă din silicon biocompatibil și radioopac [27]. Durabilitatea a fost majorată prin utilizarea mai multor straturi în combinație cu materiale cu diferite proprietăți [6].

Cu toate că majoritatea pacienților își redobândesc masa corporală la un an după extragerea balonului la 30% se menține 10% din pierderea ponderală inițială [3].

Bandajul gastric ajustabil

În 1986 L. Kuzmac utilizează inelul de silicon ajustabil, care făcea legătura printr-un tub cu rezervorul („portul”), amplasat în stratul subcutanat [16].



Figura 4. Bandaj gastric ajustabil

În 1985 un sistem similar de inel reglabil a fost propus de D. Hallberg și P. Forsell [3]. Neajunsul acestui procedeu era rata înaltă a dislocației inelului cu dilatarea pungii gastrice [28]. Spre deosebire de alte procedee bariatrice bandajul gastric ajustabil poartă un șir de contraindicații, cum ar fi: prezența reacției alergice la silicon, hernia hiatală, prezența varicelor esofagiene, boala Osler, vasculitele, maladiile ce necesită tratament permanent cu antiinflamatoare nesteroidiene, boala ulceroasă, dereglările motorii ale esofagului [3].

L. Kuzmac (1995) a demonstrat superioritatea bandajului ajustabil față de cel neajustabil, în vederea pierderii masei ponderale și diminuarea complicațiilor legate de orificiul stomal [3]. Un rol important în succesul rezultatelor aparține dimensiunii pungii gastrice, deoarece porțiunea fundică a stomacului este predispusă la dilatare pe parcurs datorită pereților subțiri din regiunea dată, iar păstrarea funcției secretorii induce la instalarea esofagitei de reflux [12].

Bandajul gastric laparoscopic ajustabil (LAGB) este o procedură pur restrictivă, fondată pentru a induce pierderea masei corporale și o reducere bună în comorbidități, cu o rată de mortalitate foarte joasă [5, 12]. Părerile autorilor despre eficacitatea bandajului gastric ajustabil diferă [8, 12, 28]. În prezența pierderii satisfăcătoare a masei ponderale se atestă lipsa anemiei, dereglărilor metabolice. Însă, rezultatul acestei proceduri este variabil și absența pierderii ponderale sau redobândirea masei pierdute poate avea loc postoperator la distanță [28]. Diferența în succesele LAGB este în corelație cu caracteristicile pacienților, cum ar fi sexul și ponderea [7, 12]. A fost propusă ipoteza, că succesul LAGB nu este în funcție doar de procedeu chirurgical, ci este în legătură și cu practicarea efortului fizic. Circumstanțele sociale și familiale, de asemenea, joacă un rol important în realizarea și menținerea pierderii ponderale la distanță [3].

Cu apariția tehnicii laparoscopice, bandajul gastric fiind un procedeu nontraumatic, ce nu conține intersectări de stomac și anastomoze, devine superior procedeele din trecut [8].

Bypass-ul gastro-jejunal

E. Mason este fondatorul chirurgiei bariatrice moderne și primul care a dus la popularizarea bypass-ului gastric, ca procedeu sigur în SUA [3]. Bypass-ul gastric (BG) a fost inițial descris de Mason în 1969, însă actualmente nu mai este utilizat în varianta inițială fiind modificat cu timpul. Ultima modificare este relatată de Fobi și Cappela [1].

În 1977 Alder și Terry au ajuns la concluzia că există o corelație indirectă între pierderea ponderală și volumul pungii gastrice [16]. Bazându-se pe aceste date, autorii au propus ca punga gastrică să nu depășească 30 ml. În aceeași perioadă, Alden a propus formarea pungii gastrice cu sutură mecanică, fără divizarea stomacului pentru prevenirea fistulelor gastrice [16]. Totuși, recanalizarea frecventă a zonei de sutură a forțat revenirea la varianta inițială [16].

În 1977 Griffen a implementat bypass-ul gastric în ansa Roux, excluzând refluxul bilei în stomac, scăzând factorul de tensiune pe ansa jejunală și asociind componentul malabsorbțiv [3, 17, 18].

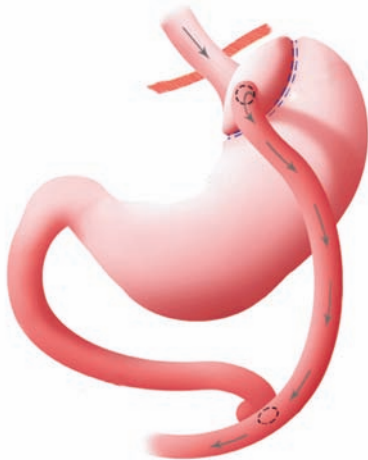


Figura 5. Bypass gastric

M. Fobi în 1992 a propus modificarea bypass-ului gastric prin rezecția oblică a stomacului de la curbura mică spre unghiul Hiss și anastomoza cu ansa jejunală exclusă în Roux de 60 cm, aplicarea superior de anastomoza gastro-jejunală a unui inel de silastic cu diametru de 6 cm pentru profilaxia dilatării pungii gastrice [3]. Intervenția era finisată prin aplicarea unei gastrotome pe segmentul exclus din tranzit cu scopul decompresiei și alimentației în perioada postoperatorie precoce. În 1999 Higa descrie modernizarea procedurii prin folosirea staplerelor mecanice în montarea anastomozelor cu diminuarea incidenței fistulelor anastomotice [16].

În 1994 Wittgrove și Clark au implementat bypass-ul gastric laparoscopic (BGL) [18]. Pe un studiu de 500 pacienți autorii au obținut pe parcursul a șase ani o pierdere ponderală de 80%. În creștere este rata intervențiilor prin abord laparoscopic, cu rezultate similare în vederea pierderii ponderale, dar fiind avantajate de risc minor de eventrații și supurații de plagă, recuperarea postoperatorie mai rapidă, sindrom algic mai puțin pronunțat, complicații pulmonare minore, o durată de spitalizare redusă și o revenire precoce la viața activă [31].

Actualmente BG constituie un echilibru major între rezultate, complicații și calitatea vieții, existând dubii în vederea eficacității la pacienții superobezi [9]. Unii autori susțin beneficiul BG pe ansă superlungă la pacienții superobezi, dar

necesită o selecționare adecvată pentru prevenirea sechelelor malabsorbitive [30]. Se pare, că este rezonabil și potrivit de a le da pacienților superobezi un „jump start” în masa lor corporală pierdută, cu condiția că operația făcută prevede acest ajutor în context cu riscul neadițional [29]. Sindromul dumping poate favoriza anorexia postoperatorie și intoleranța pentru glucide, de care suferă mulți pacienți supuși bypass-ului gastric și de care într-o oarecare măsură depind rezultatele superioare față de procedeele restrictive [3].

Două procedee, BG și DBP, sunt cele mai efective în tratamentul diabetului zaharat, în comparație cu alte procedee și determină concentrația normală a glucozei serice, insulinei și hemoglobinei glicolizate la 80-100% din pacienții obezi [18].

Este evident că la momentul actual nu există procedee bariatrice absolut sigure, mai ales în prezența unui pacient obez afectat de sindromul metabolic [3]. Scopul chirurgului bariatric constă în obținerea unui rezultat clinic maxim prin utilizarea unui procedeu mai puțin agresiv, având drept scop minimalizarea complicațiilor postoperatorii [3].

Derivația biliopancreatică cu „duodenal switch”

În 1976 N. Scopinaro a implementat derivația biliopancreatică (DBP), care constă din rezecția gastrică după Polya, cu excluderea din tranzit a duodenului și anastomoza gastro-jejunală în Roux, pentru facilitarea pasajului bilei și sucului pancreatic, finalizarea procedurii constând în aplicarea anastomozelor jejunale la 50-100 cm de la valvula ileocecală [21].

Avantajul acestui procedeu față de bypass-ul intestinal constă în lipsa ansei intestinale oarbe excluse, malabsorbția selectivă a componentelor alimentare, ce depinde de lungimea ansei păstrate în tranzit, posibilitatea de a varia lungimea ansei digestive, stabilirea euglicemiei practic în 100% la pacienții cu diabetul zaharat tip II și hipercolesterolemie, lipsa restricțiilor alimentare [3, 14].

În 1988 D. S. Hess și W. Hess au modificat DBP, substituind rezecția gastrică orizontală cu rezecția gastrică verticală cu păstrarea în tranzit a porțiunii incipiente a duodenului, astfel micșorând incidența ulcerului anastomotoc [16, 17, 18].



Figura 6. Derivație biliopancreatică cu DS

Rezecția gastrică propusă este în volum de 70-80% dinspre curbura mare de la antrum până la unghiul Hiss [3]. Astfel, derivația biliopancreatică cu „duodenal switch” (DS) constă în

rezeția verticală subtotală a stomacului cu păstrarea pilorului și montarea anastomozei gastro-jejunale [32]. „Duodenal switch” este o varietate a DBP, unde multiplele complicații și reacțiile adverse caracteristice ultimei au fost minimalizate sau supuse unui control facilitat [3].

Inițial acest procedeu a fost descris de DeMeester pentru tratamentul refluxului duodeno-gastric patologic [32]. Procedul este efectiv în pierderea ponderală, cât și în hipercolesterolemia familială [3]. Acest procedeu a diminuat semnificativ rata instalării ulcerelor anastomotice, a înlăturat meteorismul și complicațiile frecvent întâlnite în DBP [32].

Majoritatea autorilor susțin că rezoluția diabetului de tip II este superioară în derivația biliopancreatică (97,9%), comparativ cu bypass-ul gastric (83,8%), hipertensiunea arterială (81% în DBP și (75,4%) în BG, rezoluția hipercolesterolemiei (99,7%) și hipertrigliceridiei (100%) caracteristice DBP [32]. Malabsorbția selectivă pentru lipide reduce semnificativ colesterolul total și fracția LDL, pe când fracția HDL rămâne nemodificată [29]. Diminuarea rezervorului gastric cu prezervarea pilorului este factorul preponderent în pierderea ponderală, iar rezeția gastrică economă induce pierderea ponderală insuficientă [32]. La pacienții supuși DS se observă instalarea sațietății precoce, în contrast cu pacienții supuși DBP, fapt datorat diminuării secreției grelinei cauzate de rezeția subtotală a stomacului [33].

În cazul pacienților cu risc înalt chirurgical și prioritar cu IMC, superior de 60 kg/m², se poate utiliza intervenția în doi timpi propusă de Gagner, inițial efectuându-se gastrectomia verticală – intervenție de timp scurt și cu o rată joasă de morbiditate, ulterior la pierderea semnificativă a masei ponderale - montarea derivației intestinale [3]. Această tactică a dus la diminuarea semnificativă a mortalității [32]. Unii autori indică DS ca procedeu final în chirurgia bariatrică [33].

Ca un factor pozitiv al DBP se poate relata rata înaltă de rezoluție a tarelor asociate obezității morbide [29]. Modificările la nivelul incretinilor (inhibiția GIP și stimularea GLP-1) sunt responsabile de rezoluția diabetului tip II la o distanță postoperatorie precoce, până la instalarea unei pierderi ponderale semnificative [29].

Având la bază o mortalitate mai mare și o morbiditate importantă DBP, DS și BG, algoritmul teoretic rămâne dificil de stabilit [3].

Sleeve gastrectomia

Sleeve gastrectomia (SG) sau rezeția tubulară derivă din derivația biliopancreatică cu DS și constă în rezeția verticală a 80% din stomac, cu prezervarea pilorului [32]. Marceau a descris acest procedeu în 1993 ca fiind un component restrictiv a DBP cu DS [3]. LSG ca o parte a altei operații bariatrice, a fost inițial stabilit în BPD-DS, descrisă de Hess [35].

SG constă în rezeția tubulară a stomacului a 70-80% cu crearea unui tub cu o capacitate de 80-150 ml [21]. Această procedură restrictivă poate fi văzută ca o nouă dezvoltare al gastroplastiei verticale bandajate (VBG) sau ca procedura lui Magenstrasse și a lui Mill (M&M), ca o gastroplastie verticală nebandajată [35]. După VBG persistă o rată înaltă al reoperației (între 14% și 80%) ce poate fi raportată pentru dislocarea liniei capsei sau a stenozei stomacului bandajat, cu o masă corporală inadecvată pierdută sau a intoleranței la alimente [35].



Figura 7. Sleeve gastrectomia

SG a fost implementată ca prima etapă la pacienții cu superobezitate, cu folosirea ulterioară a „duodenal switch” sau bypass-ului gastric, iar unii autori în unele cazuri îl folosesc ca procedeu definitiv [16].

În 2006 Silecchia a raportat experiența utilizării SG ca etapă primară la pacienții cu superobezitate, ce suferau de mai mult de două comorbidități [21]. La doi ani distanță la peste 50% din pacienți a avut loc compensarea comorbidităților. Sleeve gastrectomia laparoscopică (LSG) a fost descris ca primul pas al etapei în bypass-ul gastric laparoscopic (BGL) sau BPD-DS, la pacienții super-super obezi, totodată și ca unica procedura bariatrică pentru riscul înalt la pacienți superobezi [3]. Comparativ cu BG sau BPD-DS, tractul gastrointestinal superior rămâne complet accesibil pentru endoscopie după LSG [35].

Recent, Baltasar a relatat rezultatele a 31 de pacienți supuși LSG, în special pentru un IMC foarte înalt sau al riscului operator, dar rezultatele evaluate sunt precoce [36]. Un raport recent al LSG-ului la 60 de coreeni obezi, a evidențiat 83% EWL la 12 luni, cu un singur pacient, solicitând a doua operație (duodenal switch) [35]. În seriile relatate de Almogy, sleeve gastrectomia laparotomică a fost efectuată la 21 pacienți superobezi cu risc hemodinamic și risc înalt neacceptabil pentru BPD-DS [33].

Prin urmare, SG poate să servească ca o unealtă inițială pentru o procedură malabsorbțivă și în același timp o operație bariatrică definitivă [36]. Reducerea continuă a masei corporale poate fi explicată de măsura gastrectomiei, deoarece se rezeacă un volum esențial gastric, reducând volumul spre o îngustare a curburii tubului inferior de 48 Fr [35]. Astfel, un diametru mai mic al sleeve gastrectomiei este realizat și comparat cu celelalte serii, rezultând într-un grad mai înalt al restricției [33,35].

Informații referitor la complicațiile posibile pe termen lung al SG nu sunt pe deplin cunoscute [36]. Dilatarea gastrică a fost relatată pentru sleeve gastrectomie ca parte a BPD-DS [33]. Totuși, pacienții ar trebui să fie informați despre posibile dilatări și că a doua etapă a operației poate deveni necesară în cazul masei inadecvate pierdute sau în recăștigul masei corporale [35].

Riscul operator și complicațiile intervențiilor chirurgicale

Obezitatea este cauza ce contribuie la apariția frecventă a complicațiilor [14]. Aceste riscuri sunt predominant anestetice și nu sunt dependente de anatomie, cât de fiziologia și farmacologia pacienților obezi [37]. Obezitatea morbidă este asociată de consecințe fiziologice la nivel respirator, necesitatea în O₂, producția de CO₂ și ventilația alveolară sunt mărite în

comparație cu o persoană normoponderală, deoarece indicele metabolic este proporțional cu masa corporală [37].

Chirurgia digestivă la pacienții superobezi este din punct de vedere tehnic dificilă din cauza limitei expunerii, hepatomegalia corespunzătoare cu steatoză hepatică, creșterea țesutului adipos omental și mezenteric, mezenterul scurt etc. [3]. Incidența mare al complicațiilor chirurgicale la pacienții obezi deja este cunoscut [1]. Limitele cuprinse sunt de la infecția plăgii până la dehiscența de anastomoză, stenoze, ulcer anastomotoc, tromboza venoasă, ocluzia intestinală [38].

Frecvența ocluziei intestinale după BGL oscilează în limitele 0,2-4,5% și se poate instala peste luni sau ani de la intervenție [39]. Cauza comună a ocluziei intestinale este hernia internă în breșa mezocolică și în spațiul Petersen [40]. Semnul comun prezent în acest caz este durerea vagă abdominală [38]. Severitatea nu este întotdeauna în concordanță cu semnalmentele clinice prezente [40], iar absența semnelor clinice obiective și de obstrucție nu poate exclude ocluzia intestinală [38]. Radiografia abdominală simplă este puțin informativă pentru stabilirea diagnosticului [38]. Tomografia computerizată este utilă în stabilirea diagnosticului, cu o acuratețe de 80% [40]. Totuși, în unele cazuri tomografia nu poate exclude invaginația [38]. Este interesant, că majoritatea pacienților la care este prezentă invaginația după BG, au în anamneză o pierdere ponderală semnificativă și rapidă [22].

O cauză a ineficienței pierderii ponderale este recanalizarea suturii mecanice în cazul folosirii tehnicii netransectante. Această complicație se întâlnește în 2-29% de cazuri [16]. Odată cu implementarea procedurii de dividere a stomacului, această complicație s-a redus la 0-6%, în schimb s-a mărit incidența insuficienței suturii mecanice a zonei transectate, cu instalarea peritonitelor, fiind o complicație potențial letală [18]. Mortalitatea curentă este în jur de 1%, cu complicații postoperatorii imediate, rata fiind între 3-20%, ca cele mai grave complicații să survină în primele 30 de zile [38]. Frecvența complicațiilor majore cu dehiscență de anastomoză și peritonită variază între 0,5% și 3,9%, instalându-se mult mai frecvent la pacienții de vârstă înaintată și cu distribuția androidă a grăsimii [1].

În 50% de cazuri, pacienții supuși BG, în special femeile în perioada fertilă, suferă de anemie ferodetică prin excluderea din tranzit al duodenului; deficit de vitamina B₁₂ prin insuficiența factorului intrinsec în 35% de cazuri și, rareori, de malabsorbție de calciu și alte microelemente ușor controlate prin suplimente specifice, în lipsa instalării malnutriției proteice [14]. Majoritatea complicațiilor sunt reversibile prin modificări dietetice și suplimente adecvate [8, 28].

BG poate produce „dumping sindrom” ca rezultat al eliberării rapide a pungi gastrice direct în jejun și/sau provoacă o hipoglicemie reactivă peste 90-120 minute de la ingestia de dulciuri, cu o incidență de 20% [16]. Stenoza gastroenteroanastomozei este o complicație tardivă, raportată în literatură în limite variabile de 3-27%, incidența actuală fiind în funcție de acuratețea diagnosticului, de tehnica operatorie și experiența chirurgului [31]. Mai des se atestă în BGL, fiind cauza utilizării aparatelor mecanice de sutură [31].

Este evident că procedeele malabsorbitive dețin un risc major în instalarea malnutriției proteice, anemiei feriprive, deficienței de calciu și zinc, acizi grași esențiali, vitamine lipo-

solubile [32]. Malabsorbția de calciu, fier și vitamine liposolubile, este responsabilă de principalele complicații metabolice, inclusiv anemiei feriprive și hiperparatiroidismului secundar caracteristice DBP [32]. Un alt deficient al acestui procedeu este instalarea diareei și steatoreii [3]. Prezența de flatulență cu miros putrid sunt cauzate de proliferarea bacteriană în ansa biliopancreatică lungă, ce induce la formarea de gaze și apariția colicilor intestinale [3].

Dintre procedeele restrictive, bandajul gastric laparoscopic ajustabil (LAGB) este procedeu cel mai utilizat la nivel mondial [21, 28]. Acest procedeu este dovedit sigur și efectiv în Europa și Australia [12]. Unul din importanțele avantaje ale LAGB este ajustarea dimensiunii stomei [16, 17]. Deși LAGB nu este ferit de complicații, ea poate fi rareori periculoasă [5]. Cele mai des întâlnite complicații după bandajul gastric ajustabil este dilatarea pungi gastrice și alunecarea bandei gastrice - „band slippage” [12, 21, 28]. Adesea există confuzii în interpretarea acestor diferite entități sau păreri diferite referitor la tratament [12]. Incidența raportată în literatură oscilează în limitele de 1-21% [28].

Dilatarea pungi gastrice cuprinde conceptul de dilatare concentrică a pungi în lipsa obstrucției complete, de aceea nu este considerată ca urgență chirurgicală [12]. Factorii determinați de pacient este supraalimentarea și consumul cronic de apă gazoasă [3].

„Band slippage” este o entitate aparte cu patofiziologie diferită, cu ideea de alunecare a peretelui gastric sub bandă, alături de alunecarea consecutivă a bandei [12]. Deoarece în toate cazurile se asociază cu obstrucția completă a stomei, poate evalua până la ischemie și necroză gastrică [14], este considerată o urgență chirurgicală [3, 28]. Printre factorii implicați în „band slippage” este tehnica chirurgicală, obstrucția alimentară și vomelile [12]. Opțiunea chirurgicală este re poziționarea bandei cu reducerea prolapsului gastric sau extragerea bandei [3, 12, 28].

Altă complicație periculoasă este penetrarea bandei în stomac de etiologie discutabilă, presiunea bandei asupra peretelui gastric cu perforarea acestuia sau posibil în rezultatul vomelilor sau la ingestia unui bolus mare de alimente [28]. Această complicație gravă este caracterizată prin pierdere minimă de masă corporală și nu pune viața în pericol, deoarece perforația gastrică este cronică și nu se complică cu peritonită [3]. Tehnica utilizată pentru extragerea bandei este chirurgia laparoscopică [12]. Alți autori descriu extragerea bandei endoscopic [28]. Unii autori relatează prezența intoleranței psihologice la banda gastrică, care poate necesita extragerea ulterioară [3].

Referitor la intoleranța la balonul intragastric, ea se poate instala în 40-90% de cazuri cu posibilitatea instalării deshidratării sau dereglărilor electrolitice [3]. De asemenea, au fost relatate instalarea ocluziei intestinale, ulcerului hemoragic și perforației gastrice după montarea balonului intragastral cu lichid [25, 26].

În creștere este rata intervențiilor prin abord laparoscopic cu rezultate similare în vederea pierderii ponderale, dar fiind avantajate de riscul minor de eventrații și supurații de plagă, recuperarea postoperatorie mai rapidă, sindromul algic mai puțin pronunțat, complicații pulmonare minore, o durată de spitalizare redusă și o revenire rapidă la viața activă [30]. Laparoscopia este tehnic dificilă, necesită experiență și comportă o curbă de învățare, cu o rată de conversie de până la 20% [3].

Concluzii

Obesitatea este un component important al sindromului metabolic, ce induce instalarea unor patologii cronice incurabile, potențial letale. Chirurgia bariatrică oferă rezultate satisfăcătoare în vederea pierderii ponderale, menținute la

distanță, și ameliorarea evoluției comorbidităților preexistente. Actualmente nu există criterii certe de selectare a procedurii chirurgicale în scopul obținerii pierderii ponderale suficiente, care ar asigura corecția maximă a tarelor asociate și o calitate superioară a vieții în prezența riscului chirurgical minim.

Bibliografie

- MARTINS-FILHO E. D., et al. Evaluation of risk factors in superobese patients submitted to conventional Fobi-Capella surgery. *Arq Gastroenterol* 2008; 45 (1): 3-10.
- DIETEL M. Overweight and obesity worldwide now estimated to involve 1.7 billion people. *Obes Surg* 2003; 13: 329-30.
- СЕДЛЕЦКИЙ Ю. И. Современные методы лечения ожирения. СПб.: „ЭЛБИ-СПб”, 2007. -416 с.: илл.
- GHIHIRIM GH., CONȚU GH. Chirurgia bariatrică. *Curierul medical*; 1998 (3): 34-36.
- ABU-ABIED S., KEIDAR A., SZOLD A. Resolution of chronic medical conditions after laparoscopic adjustable silicone gastric banding for the treatment of morbid obesity in the elderly. *Surg. Endosc* 2001; 15: 132-134.
- ALLISON C. Intra-gastric balloons: a temporary treatment for obesity. *Issues Emerg Health Technol* 2006; 79: 1-4.
- BUSETTO L., et al. Outcome predictors in morbidly obese recipients of an adjustable gastric band. *Obes Surg* 2002; 12: 83-92.
- CORDERO R. A., et al. Evaluacion de tres tecnicas quirurgicas para el tratamiento de la obesidad severa. *Asoc Mexic Cir Endosc* 2002; 3 (4): 149-154.
- DIEZ-DEL-VAL I., et al. Tratamiento quirurgico de la obesidad morbida. *Gac Med Bilbao* 2005; 102 : 3-9.
- CORICA F., et al. Metabolic syndrome, psychological status and quality of life in obesity: the QUOVADIS Study. *International Journal of Obesity* 2008; 32: 185-191.
- DIXON J. B., et al. Smaller hip circumference is associated with dyslipidemia and the metabolic syndrome in obese women. *Obes Surg* 2007; 17: 770-777.
- BUETER M., et al. Short - and long-term results of laparoscopic gastric banding for morbid obesity. *Langenbecks Arch Surg* 2008; 393: 199-205.
- ALASTRUE A., et al. Estado actual del tratamiento quirurgico de la obesidad morbida. *Med Clin (Barc)* 2002; 119: 140-4.
- BRETON J. O., et al. Eficacia y complicaciones de la cirugía bariátrica en el tratamiento de la obesidad morbida. *Nutr Hosp* 2005; 20 (6): 409-414.
- CAREL W LE ROUX, BLOOM S. R. Editorial: why do patients lose weight after Roux-en-Y gastric bypass. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90 (1): 591-592.
- SABER A. A., ELGAMAL M. H., McLeod M. K. Bariatric Surgery: the past, present, and future. *Obes Surg* 2008; 18: 121-128.
- PARDELA M., et al. The progress in bariatric surgery. *J of Physiol and Pharmac* 2005; 56 (6): 35-44.
- TANYI M., et al. Surgical treatment of morbid obesity. *Chirurgia* 2007; 102 (2): 131-141.
- BENDEZU R., et al. Certain metabolic consequences of jejunioileal bypass. *Am J Clin Nutr* 1976; 29: 366-370.
- BRAY G. A., et al. Intestinal bypass surgery for obesity decreases food intake and taste preferences. *Am J Clin Nutr* 1976; 29: 779-783.
- DIETEL M. A Synopsis of the development of bariatric operations. *Obes Surg* 2007; 17: 707-710.
- GRACIA J. A., et al. Obesity surgery results depending on technique performed: long-term outcome. *Obes Surg* 2009; 19: 432-438.
- LUJAN J. A., PARRILLA P. Selección del paciente candidato a cirugía bariátrica y preparación preoperatoria. *Cir Esp* 2004; 75 (5): 232-235.
- HÂNCU N. Obesitatea și dislipidemiile în practica medicală. *Infomedica*. București 1998; pag. 244.
- AL-MOMEN A., EL-MOGY I. Intra-gastric balloon for obesity: a retrospective evaluation of tolerance and efficacy. *Obes Surg* 2005; 15: 101-105.
- ALFALAH H., et al. Intra-gastric balloon for preoperative weight reduction in candidates for laparoscopic gastric bypass with massive obesity. *Obes Surg* 2006; 16: 147-150.
- FORESTIERI P., et al. Heliosphere bag in the treatment of severe obesity: preliminary experience. *Obes Surg* 2006; 16: 635-637.
- ALLISON D. B., et al. Annual death attributable to obesity in the United States. *JAMA* 1999; 282: 1530-8.
- BROLIN R. E. Weight gain after short-and long-limb gastric bypass in patients followed for longer than 10 years. *Ann Surg* 2007; 246 (1): 163-164.
- CARVAJAL-BALAGUERA J., et al. Bypass gástrico en el tratamiento de la obesidad morbida y la superobesidad: estudio comparativo. *Nutr Hosp* 2007; 22 (5): 607-611.
- LUJAN J. A., et al. Laparoscopic versus open gastric bypass in the treatment of morbid obesity. *Annals of Surgery* 2004; 239 (4): 433-437.
- LIBANORI H. T. Biliopancreatic bypass with longitudinal gastrectomy and pyloric preservation. *Einstein* 2006; 1: 91-96.
- IANNELLI A., et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy for morbid obesity. *World J Gastroenterol* 2008; 14 (6): 821-827.
- SCOPINARO N., et al. A comparison of a personal series of biliopancreatic diversion and literature data on gastric bypass help to explain the mechanisms of resolution of type 2 diabetes by the two operations. *Obes Surg* 2008; 18: 1035-1038.
- LANGER F. B., BOHDJALIAN A., FELBERBAUER F. X. Does gastric dilatation limit the success of sleeve gastrectomy as a sole operation for morbid obesity? *Obes Surg* 2006; 16: 166-171.
- BALTASAR A., et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy: a multi-purpose bariatric operation. *Obes Surg* 2005; 15: 1124-1128.
- MARIA VIEITO AMOR, et al. Morbimortalidad anestésica-quirúrgica en 60 pacientes intervenidos de cirugía bariátrica. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 2002; 49: 365-372.
- ZAINABADI K., RAMANATHAN R. Intussusception after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg* 2007; 17: 1619-1623.
- BOCKER J., et al. Intussusception: an uncommon cause of postoperative small bowel obstruction after gastric bypass. *Obes Surg* 2004; 14: 116-119.
- STEEG K. V. Retrograde intussusception following Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg* 2006; 16: 1101-1103.

SELECTAREA PACIENȚILOR – CANDIDAȚI PENTRU MANAGEMENTUL NONOPERATOR AL TRAUMATISMELOR ÎNCHISE HEPATICE ȘI LIENALE (Revista literaturii)

SELECTION OF THE PATIENTS CANDIDATES FOR NONOPERATIVE MANAGEMENT WITH BLUNT HEPATIC AND LIENAL TRAUMA (A review)

Radu GURGIȘ

cercetător științific

Laboratorul Chirurgie hepato-pancreato-biliară, Catedra chirurgie nr. 1 „N. Anestiadi”, USMF „Nicolae Testemițanu”

Rezumat

Cu toate că sunt criterii documentate pentru inițierea managementului nonoperator al leziunilor lienale și hepatice închise, nu au fost, încă, stabilite criteriile specifice, ce ar constata care pacient este predispus să dezvolte instabilitate hemodinamică după un traumatism abdominal. Eșecul tratamentului nonoperator ce poate avea un rezultat nefavorabil, de obicei, conduce la intervenție chirurgicală la pacienții ce continuă să necesite transfuzii sau au semne vitale alterate. Iată de ce se caută criterii de severitate atât clinice, cât și imagistice ce ar asigura reușita opțiunii terapeutice selectate.

Summary

Although there are definite criteria for initiating nonoperative management of liver and spleen blunt lesions, the specific criteria that would determine which patient is prone to develop hemodynamic instability after an abdominal injury are not yet established. Failure of nonoperative treatment usually leads to surgery for patients that continue to require transfusions or have altered vital signs and may have an adverse result. That is why the search for both clinical and imaging criteria of severity that would ensure successful therapeutic option continues.

Introducere

Succesul chirurgical în prezervarea țesutului lienal și rata înaltă a complicațiilor postoperatorii în leziunile hepatice au favorizat abordarea nonoperatorie în rezolvarea traumatismelor abdominale închise ale organelor parenchimotoase, ca o practică obișnuită cu rate de succes de la 85% la 94% [1, 2, 3, 4, 5]. Deși, intervenția chirurgicală urgentă rămâne a fi standardul acceptat pentru pacienții cu hemodinamică instabilă după traumatisme hepatice (TH) și lienale (TL) închise, în ultima decadă a crescut rata tratamentului nonoperator (TNO). Managementul nonchirurgical a devenit acum strategia preferată la traumatizații cu leziuni închise ale organelor parenchimotoase și hemodinamică stabilă. Studii recente, efectuate în centre de traumatism bine organizate, demonstrează că 71-89% dintre toți pacienții cu leziuni închise sunt supuși TNO [1-7]. Majoritatea autorilor abordează nonoperator traumatismele închise izolate ale organelor parenchimotoase, excluzând pacienții cu condiții extraabdominale, în particular cei cu statut neurologic precar [1-5].

Deplasarea notabilă de la tratamentul chirurgical de rutină, la cel nonchirurgical, poate fi atribuită mai multor factori: 1) 50-70% din leziunile hepatice nu hemoragiază în momentul laparotomiei [8]; 2) utilizarea tomografiei computerizate (TC) în determinarea severității leziunii organului, cuantificarea gradului hemoperitoneului și a structurilor retroperitoneale [9]; 3) stabilirea criteriilor pentru inițierea TNO bazate pe stabilitatea hemodinamică și absența altor semne de leziuni viscerale asociate [1-10]. Evident, că pacienții cu hemodinamică

instabilă și cu semne clinice certe de peritonită nu pot fi luați în considerare pentru TNO și inevitabil, trebuie să fie supuși laparotomiei exploratorii. Majoritatea pacienților cu traumatisme abdominale închise nu au prezente sindroamele de mai sus și, de aceea, pot fi selectați pentru TNO, utilizându-se în evaluarea abdomenului examinarea clinică repetată, ultrasonografia (USG), tomografia computerizată (TC) și lavajul peritoneal diagnostic (LPD) la necesitate. Selectarea pacienților este determinantă pentru opțiunea nonoperatorie, însă, până în prezent, nici un criteriu de selecție nu poate prezice care pacienți vor necesita laparotomie [11-14]. Acest review este axat pe tendințe, criterii de selecție și riscuri ale opțiunii nonoperatorii la pacienții cu TH și TL închise.

Tendințe

Sunt cunoscute criteriile de inițiere ale TNO: 1) stabilitatea hemodinamică a pacientului; 2) absența semnelor de iritare peritoneală, a pneumoperitoneului; a sindromului infecțios sau a altor semne de leziuni abdominale asociate; 3) integritatea neurologică a pacientului ce permite examinare în dinamică; 4) posibilitatea supravegherii clinice și imagistice ce ar evidenția stabilizarea sau ameliorarea leziunii [8, 9, 15], dar se caută criterii de selecție ce ar orienta care pacient va necesita o laparotomie terapeutică.

Hawkins et al. [16] de la Colegiul Medical din Georgia, SUA au cercetat incidența TNO al leziunilor hepatice și splenice pe o perioadă de trei ani, interesul autorilor fiind orientat spre screening-ul chirurgical. În acest studiu frecvența leziunilor este aceeași pe parcursul a două perioade (1991-1993 și

1994-1996), fiind aproximativ de 55 la 1000 de traumatisme abdominale închise spitalizate. Însă, procentajul pacienților abordați nonoperator a crescut de 5 ori, de la 10% în prima perioadă, la 54% în perioada a doua. Concomitent, aplicarea LPD și rolul laparotomiei terapeutice sau nonterapeutice scade semnificativ: de la 26% la 2% pentru LPD, de la 48% la 11% pentru laparotomia nonterapeutică și de la 85% la 74% în cazul celei terapeutice.

Scorul traumatismului hepatic stabilit de AAST permite definirea corectă a severității leziunilor și este unanim acceptat că leziunile organelor parenchimoase de gradele I-III pot fi soluționate nonoperator, fără rate de eșec. Criteriul AAST, însă, nu poate fi absolut pentru selectarea modalității de tratament [8], chiar, dacă a fost raportat ca fiind adecvat pentru prognozarea necesității unei intervenții chirurgicale [17], hemoragia activă fiind luată în considerație, iar hematomul rupt cu hemoragie activă fiind clasificat la gradul IV [8]. Cu toate acestea, sunt studii mari, documentate mai târziu, ce raportează TNO reușit și în gradele IV-V (AAST) de leziune [4, 11, 18]. Într-un raport din Taiwan [19] se constată aplicarea TNO, în calitate de management inițial, pentru leziunea hepatică și lienală severă (gr. IV-V AAST), chiar și la pacienții cu un hemoperitoneu marcant, care necesitau transfuzii urgente. Procentajul eșecurilor a fost mic și a demonstrat necesitatea inițierii mai precoce a transfuziilor de sânge în prezența mai multor leziuni asociate. De menționat că vârsta, tensiunea arterială inițială, frecvența contracțiilor cardiace și necesitatea în hidratare în secția ATI nu pledează în favoarea intervenției chirurgicale. Aceste observații sunt similare și altor relatări, unde se stipulează faptul că administrarea unor cantități de lichide și transfuzii fără operație au rezultate pozitive în 80-90% cazuri [4, 11, 19]. Mai mult ca atât, aceste studii arată că nici vârsta înaintată, nici gravitatea leziunii separat nu reprezintă indicatori ai intervenției chirurgicale.

Actualmente, mai există controverse în privința evitării laparotomiei inutile prin intermediul TNO impus și, în același timp, apariția unor complicații prin temporizarea unor intervenții timpurii [4, 20]. De aici, necesitatea stabilirii altor factori, în afara stabilității hemodinamicii ce ar dicta oportunitatea tratamentului chirurgical [21].

Statutul neurologic precar și managementul nonoperator

Majoritatea studiilor au pus la îndoială oportunitatea TNO la traumatizații cu statut neurologic precar. O retrospectivă a TL a sugerat că candidații pentru TNO „trebuie să fi suferit un traumatism izolat și minim de traumatisme” [22]. Însă, acest fapt rămâne discutabil din cauza frecvenței crescute a afectării cerebrale cu alterarea funcției mintale în cazul politraumatizaților. Archer et al. [14] efectuează un studiu pe 30 de politraumatizați, cu traumatism abdominal închis și statut neurologic precar, care aveau indicații pentru TNO a TH și TL. Acest grup a prezentat leziuni cerebrale apreciate după Glasgow Coma Scale ≤ 14 puncte, nivele semnificative de alcoolemie sau patologie cerebrală organică. Cu toate că numărul pacienților cu grad avansat al comei (GCS < 10) a fost mic și statutul mintal a fost înregistrat pe o perioadă de minim 12 ore de la începutul evaluării, s-a demonstrat că procentul mortalității și morbidității nu s-a deosebit în acest grup față de pacienții cu statut mintal nealterat. Într-un studiu asemănător Keller [23], folosind datele din registrul pediatric al traumei, confirmă faptul că mai mult de 80% dintre pacienți mai tineri de 20 ani

pot fi tratați nonoperator, în pofida prezenței leziunii cerebrale concomitente. Deci, se pare că statutul neurologic precar în cadrul politraumatismelor nu contrazice oportunitatea TNO. Atât Archer [14], cât și Coburn [5] au demonstrat aceeași rată a succesului și morbidității la pacienții cu traumatisme multiple și asociate. Opțiunea de excludere a pacienților politraumatizați a fost dictată de incapacitatea efectuării examinărilor fizice de încredere, însă, motivul convertirii TNO în cel operator, în studiile de mai sus, a fost deteriorarea hemodinamică și scăderea hematocritului, modificările examinărilor fizice jucând un rol mic în hotărârea tacticii, USG sau TC repetată fiind neconcludente în situațiile respective [5, 6, 14]. Sunt raportate situații clinice la politraumatizați cu hemodinamică precară unde LPD fiind pozitiv au fost supuși laparotomiei, cu toate că intraoperator s-a constatat hemoperitoneu până la 500 ml și leziuni de gr. II-III, care ar fi putut fi soluționate nonoperator [6, 7]. De aici, necesitatea efectuării TC la politraumatizați, preferențial LPD, pentru sporirea ratelor de MNO a TH și TL și evitarea laparotomiilor nonterapeutice (~14-25%) [24, 25], atunci când indicațiile pentru intervenție sunt bazate pe examinarea fizică și/sau LPD.

Asocierea leziunilor organelor cavitate

Prezența semnelor peritoneale, a pneumoperitoneului sau a altor semne de leziuni viscerale este, indiscutabil, indicație absolută pentru intervenție chirurgicală la un pacient cu traumatism abdominal închis. Mulți dintre chirurghi s-au ciocnit cu faptul nediagnosticării leziunilor organelor cavitate la pacientul traumatizat la etapele inițiale a spitalizării și, doar, la apariția peritonitei și sindromului infecțios s-a intervenit chirurgical. Riscul managementului nonoperator constă în a trece cu vederea leziunile organelor cavitate, iar acestea diagnosticate tardiv sunt asociate cu o morbiditate și mortalitate semnificativă, mai ales la politraumatizați. Problema ține nu de efectuarea laparotomiei ca metodă sigură și optimă de tratament a leziunilor cavitate, dar de identificarea cu acuratețe a pacienților cu risc de ruptură viscerală, laparotomia de rutină cu scop de excludere a leziunilor cavitate în cazul pacienților cu leziuni cerebrale purtând riscuri exagerate. Incidența leziunilor viscerale sunt raportate variabil de la 0,7% la 26% [26]. Prezența pneumoperitoneului, a aerului retroperitoneal sau întreruperea continuității intestinului ce corelează direct cu leziunea viscerală, cu părere de rău, nu întotdeauna sunt prezente și, astfel, diagnosticarea tomografică devine imposibilă [27]. Veridicitatea scăzută a CT în detectarea leziunilor viscerale se explică prin logistica traumatismului, majoritatea scanărilor efectuându-se în scurt timp de la traumatism și schimbările caracteristice leziunii în abdomen încă nu sunt prezente [27]. Nance et al. [28] au efectuat un studiu retrospectiv, în baza datelor registrului din Centrul de Stat de Traumatisme, SUA, încercând să determine incidența veridică a leziunilor viscerale, în baza tipului, numărului și severității leziunii. S-au analizat pacienți cu AIS < 2 și s-a încercat precizarea leziunii viscerale la prezența leziunilor organelor parenchimoase. Incidența leziunilor viscerale s-a stabilit de 9,6% și s-au observat unele modele semnificative: 1) creșterea severității leziunii parenchimoase specifice nu corelează cu frecvența leziunilor cavitate, 2) cu cât este mai mare numărul organelor parenchimoase lezate, cu atât este mai mare probabilitatea leziunii viscerale, 3) unele asocieri de leziuni parenchimoase cu leziunea pancreasului au corelat cu indici înalți de leziune a organelor cavitate. În general, s-a deter-

minat că dacă sunt lezate trei organe parenchimotoase prezența leziunii cavitare este de 6-7 ori mai probabilă, decât la afectarea unui singur organ, iar la asocierea leziunii pancreasului cu alte organe parenchimotoase frecvența leziunii cavitare a crescut cu 33% [28]. Cu toate că studiul este unic și sunt anumite rezerve se poate, totuși, de concluzionat că asocierea a 2-3 leziuni parenchimotoase la CT și/sau leziunea pancreasului majorează semnificativ indicele de suspectare a leziunii cavitare, de aici, necesitatea scanării abdominale repetate.

Volumul hemoperitoneului

Detectarea lichidului peritoneal este prima etapă în evaluarea traumatismului abdominal închis. Hemoperitoneul este mai des observat în TL, decât în TH izolat [26]. Clasic, un hemoperitoneu maxim de 250-500 ml, constatat la TC, reprezintă un argument sigur pentru TNO al leziunilor parenchimotoase închise [1-5, 15]. Un hemoperitoneu mai mare de 500 ml nu exclude această atitudine dacă pacientul este stabil hemodinamic [7, 19, 21]. Estimarea volumetrică cantitativă a hemoperitoneului (morfologic) a constatat: hemoperitoneu minim (250 ml) la prezența lichidului liber subfrenic sau subhepatic, hemoperitoneu moderat (250-500 ml) la detectarea lichidului perihepatic, paracolic drept sau stâng și hemoperitoneu apreciabil (> 500 ml) lichid prezent perihepatic, paracolic, subfrenic și pelvis [4,29]. USG este instrumentul cel mai rapid, neinvaziv, transportabil și utilizat în majoritatea cazurilor în evaluarea inițială a pacienților cu traumatisme abdominale [30]. Sensibilitatea USG în detectarea hemoperitoneului este de 67% [30], aproximativ echivalentă cu diagnosticarea TC – 66-80% [11]. Una dintre principalele inconveniențe ale USG este că leziunea parenchimotoasă, uneori relevantă, este imposibil de evidențiat ecoscopic, poate fi prezentată fără lichid peritoneal și poate necesita terapie chirurgicală sau embolizare [31]. Detectarea hemoperitoneului la USG necesită examen CT ulterior, iar absența acestuia nu exclude definitiv leziunea organului parenchimos, sensibilitatea USG s-a constatat ca fiind 51-80% pentru leziunile hepatice de gr. I-II și 98% pentru cele de gr. III [32, 33]. Observarea clinică asociată cu

USG sunt relevante în monitorizarea pacienților supuși TNO. Constatările ecoscopice negative și examenul repetat la 12 ore permit, virtual, excluderea unui traumatism abdominal [33]. Controversele tactice sunt dictate de viteza sângerării și intervalul de timp „traumă-examen TC”. La omogenizarea acestor factori s-a constatat că doar un hemoperitoneu în 6 compartimente este un factor predictiv al intervenției, depistând pacienți cu hemoragie activă care au necesitat procedee hemostatice chirurgicale [21].

Gradul anemiei și necesarul în transfuzii

Controversată rămâne problema necesității și volumului transfuziilor de sânge la politraumatizații supuși TNO, eșecul fiind asociat cu gradul hemoperitoneului, cel al traumatismului și necesarul de transfuzii [14, 22], ultimul fiind raportat ca un factor forte de risc [34]. La Hb ≤ 80g/L – două unități de masă eritocitară în primele 2 ore de spitalizare limitează TNO al TH sau TL închis izolat. TNO poate fi continuat la pacienții politraumatizați ce necesită volum mai mare de transfuzii, doar dacă se poate stabili că acestea sunt necesare pentru leziunile asociate [6]. Necesarul în transfuzii poate fi estimat conform scării generale: fractură de femur – 2 unități; fractură de tibie – 1; fractura de membru superior – 1; fracturi multiple ale scheletului facial – 1; fracturi de bazin – 2; fracturi multiple de coaste cu hemotorace – 2; traumatism lienal – 2 [4].

Deși TNO al pacienților cu TH și TL închise cu hemodinamică stabilă a cucerit popularitate, alegerea inițială a managementului chirurgical sau nonchirurgical rămâne o dilemă [11-14, 35]. Această este atribuită, de fapt, unor rate de eșec încă înalte, 10-13% pentru TH [1,11] și 15-25% pentru TL [17], precum și omiterii potențiale a altor traumatisme intraabdominale ce ar necesita laparotomie [36]. Eșecul TNO, practic, conduce la intervenție chirurgicală pacienții ce continuă să necesite transfuzii sau au semne vitale alterate și poate avea un rezultat nefavorabil. Iată, de ce se caută criterii de severitate atât clinice, cât și imagistice, ce ar asigura reușita opțiunii terapeutice selectate, selecția candidaților pentru TNO este, de facto, „cheia succesului” acestei abordări.

Bibliografie

1. MALHOTRA A.K., FABIAN T.C., CROCE M.A. et al. Blunt hepatic injury: a paradigm shift from operative to nonoperative management in the 1990s. *Ann Surg* 2000; 231:804-813.
2. RICHARDSON D.J., FRANKLIN G.A., LUKAN J.K. et al. Evolution in the management of hepatic trauma: a 25-year perspective. *Ann Surg* 2000; 232:324-330.
3. MILLER P.R., CROCE M.A., BEE T.K. et al. Associated injuries in blunt solid organ trauma: implications for missed injury in nonoperative management. *J Trauma* 2002; 53:238-244.
4. CROCE M.A., FABIAN T.C., MENKE P.G. et al. Nonoperative management of blunt hepatic trauma is the treatment of choice for hemodynamically stable patients: results of a prospective trial. *Ann Surg* 1995; 221:744-755.
5. COBURN M.C., PFEIFER J., DELUCA F.G. Nonoperative management of splenic and hepatic trauma in the multiple injured pediatric and adolescent patients. *Arch Surg* 1995; 130:332-338.
6. KIRSHTEIN B., ROY-SHAPIRA A., LANTSBERG L. et al. Nonoperative management of blunt splenic and liver injuries in adult polytrauma. *Indian J Surg* 2007; 69:9-13.
7. MATTHES G., STENGEL D., SEIFERT J. et al. Blunt liver injuries in polytrauma: results from a cohort study with the regular use of whole-body helical computed tomography. *World J Surg* 2003; 27:1124-1130.
8. MOORE E.E., COGBILL T.H., JURKOVICH G.J. et al. Organ injury scaling: spleen and liver (1994 revision). *J Trauma* 1995; 38:323-324.
9. MIRVIS S.E., WHITLEY N.O., VAINWRIGHT J.R. et al. Blunt hepatic trauma in adults: CT-based classification and correlation with prognosis and treatment. *Radiology* 1989; 171:27-32.
10. SCHWAB W.C. Selection of nonoperative management candidates. *World J Surg* 2001; 25:1389-92.
11. MEREDITH J.W., YOUNG J.S., BOWLING J. et al. Nonoperative management of blunt hepatic trauma: the exception or the rule? *J Trauma* 1994; 36:529-535.
12. CUFF R.F., COGBILL T.H., LAMBERT P.J. Nonoperative management of blunt liver trauma: the value of follow-up abdominal computed tomography scans. *Am Surg* 2000; 66:332-336.
13. PACTER H.L., KNUDSON M.M., ESRIG B. et al. Status of nonoperative management of blunt hepatic injuries in 1995: a multicenter experience with 404 patients. *J Trauma* 1996; 40:31-38.

14. ARCHER L.P., ROGERS F.B., SHACKFORD S.R. Selective nonoperative management of liver and spleen injuries in neurologically impaired adult patients. *Arch Surg* 1996; 131:309-315.
 15. MEYER A.A., CRASS R.A., LIM R.C. et al. Selective nonoperative management of blunt liver injury using computed tomography. *Arch Surg* 1985; 120:550-554.
 16. HAWKINS M.L., WYNN J.J., SCHMACHT D.C. et al. Nonoperative management of liver and/or splenic injuries: effect on resident surgical experience. *Am Surg* 1998; 64:552.
 17. OCHSNER M.G. Factors of failure for nonoperative management of blunt liver and splenic injuries. *World J Surg* 2001; 25:1393-1396.
 18. FABIAN T.C., CROCE M.A., STANFORD G.G. et al. Factors affecting morbidity following hepatic trauma: a prospective analysis of 482 liver injuries. *Ann Surg* 1991; 213:540-548.
 19. GOAN Y., HUANG M., LIN M. Nonoperative management for extensive hepatic and splenic injuries with significant hemoperitoneum in adults. *J Trauma* 1998; 45:360.
 20. HIATT J.R., HARRIER D., KOENIG B.V. et al. Nonoperative management of major blunt liver injury with hemoperitoneum. *Arch Surg* 1990; 125:101-3.
 21. FANG J.F., WONG Y.C., LIN B.C. et al. The CT risk factors for the need of operative treatment in initially hemodynamically stable patients after blunt hepatic trauma. *J Trauma* 2006; 61:547-54.
 22. RAPPAPORT W., MCINTYRE K.E., CARMONA R. The management of splenic trauma in the adult patient with blunt multiple injuries. *Surg Gynecol Obstet* 1990; 170:204-208.
 23. KELLER M.S., SARTORELLI K.H., VANE D.W. Associated head injury should not prevent nonoperative management of spleen or liver injury in children. *J Trauma* 1996; 41:471.
 24. MILLER F.B., CRYER H.M., CHILIKURI S. et al. Negative findings on laparotomy for trauma. *South Med J* 1998; 81:1231.
 25. DAVIS J.J., COHN I., NANCE F.C. Diagnosis and management of blunt abdominal trauma. *Ann Surg* 1976; 183:672
 26. WISNER D.H., CHUN Y., BLAISDELL F.W. Blunt intestinal injury. *Arch Surg* 1992; 127:687
 27. MIRVIS S.E., GENS D.R., SHANMUGANATHAN K. Rupture of the bowel after blunt abdominal trauma: diagnosis with CT. *A.J.R.* 1992; 159:1217
 28. NANCE M. L., PEDEN G.W., SHAPIRO M.B. et al. Solid viscus injury predicts major hollow viscus injury in blunt abdominal trauma. *J Trauma* 1997; 43:618
 29. CIUREA S. Traumatismele ficatului // Sub redacția Irinel Popescu. *Chirurgia ficatului*. București 2004; P. 287-319.
 30. DOLICH M.O., MCKENNEY M.G., VARELA J.E. et al. 2576 ultrasounds for blunt abdominal trauma. *J Trauma* 2001; 50:108-112.
 31. TAS F., CERAN C., ATALAR M.H. et al. The efficacy of ultrasonography in hemodynamically stable children with blunt abdominal trauma: a prospective comparison with computed tomography. *Eur J Radiol* 2004; 51:91-96.
 32. POLETTI P.A., MIRVIS S.E., KILLEEN K.L. et al. CT criteria for management of blunt liver trauma: correlation with angiographic and surgical findings. *Radiology* 2000; 216:418-427.
 33. BROWN M.A., CASOLA G., SIRLIN C.B. et al. Blunt abdominal trauma: screening US in 2693 patients. *Radiology* 2001; 218:352-358.
 34. VELMAHOS G.C., TOUTOUZAS K., RADIN R. et al. High success with nonoperative management of blunt hepatic trauma. *Arch Surg* 2003; 138:475-81.
 35. ROJNOVEANU GH., GHIDIRIM GH., TUCEAC CAROLINA, CONAREV M. Criterii clinico-imagistice în aprecierea tacticii non-chirurgicale în leziunile traumatiche ale ficatului. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei*. 2007; 5(14):199-202.
 36. TODD S.R., ARTHUR M., NEWGARD C. et al. Hospital factors associated with splenectomy for splenic injury: a national perspective. *J Trauma* 2003; 57:1065-1071.
-

B | BRAUN

SHARING EXPERTISE

ИНФУЗИОННАЯ ТЕРАПИЯ В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ (обзор литературы)

INFUSION THERAPY IN THE PERIOPERATIVE PERIOD (A review)

С.Г. РЕШЕТНИКОВ, А.В. БАБАЯНЦ, Д.Н. ПРОЦЕНКО, Б.Р. ГЕЛЬФАНД

*Кафедра анестезиологии и реаниматологии ФУВ РГМУ,
Городская клиническая больница №7, Москва*

Исследования по качеству инфузии и концепция сбалансированной инфузионной терапии.

Основные аргументы в пользу выбора того или иного раствора должны основываться на правильной интерпретации различных показателей, характеризующих данную клиническую ситуацию, и сопоставимость с ней физико-химических свойств препарата. Вопреки более чем 20 годам исследований на животных и людях, оптимальная жидкость для реанимации в клинической ситуации остается не выявленной (88).

Во время длительных хирургических вмешательств инфузионная терапия в основном состоит из кристаллоидных и синтетических коллоидных препаратов. В некоторых случаях (большая кровопотеря), если требуется, переливают компоненты крови (СЗП, эритроцитарная масса). Однако, соотношения кристаллоидов и коллоидов по данным литературы неодинаковы. Существуют так называемые “американская” и “европейская” модели инфузионной терапии, которые подразумевают доминирование кристаллоидных или, напротив, коллоидных растворов. Дискуссия о приоритетности того или иного подхода ведется по сей день. После публикации двух мета-исследований по использованию коллоидов в American College of Surgeons Advanced Trauma Life Support Guidelines, стало очевидно, что устойчивые рекомендации могут быть сделаны только после дальнейших исследований (89). В ряде руководств, в основном американских, солевые растворы названы - объемозамещающими (90).

Спор между сторонниками коллоидных и кристаллоидных инфузионных сред достиг своего максимального накала более 20 лет назад, затем постепенно стих. Противоречия были вновь разожжены несколько лет назад в связи с опубликованием группой анализа Кохрейна двух систематических обзоров доступных в литературе рандомизированных работ. Schierhout и Roberts (91) провели анализ результатов 26 исследований, 19 из которых включали данные по летальности, а также сравнение эффектов от применения кристаллоидов и коллоидов. Авторы обнаружили, что применение коллоидных инфузионных сред сопровождается повышением летальности на 4% и в связи с полученными результатами пришли к заключению о нецелесообразности дальнейшего использования коллоидов. Последовали комментарии, указывающие на наличие в анамнезе изъязвлений, в частности, связанных с раз-

личием типа проанализированных в обзоре исследований. Несколько позже, Кохрейновская группа по исследованию альбумина (51) сосредоточила на данном препарате свое пристальное внимание и провела систематический анализ 30 рандомизированных клинических исследований, включающих суммарно 1419 пациентов. Суммарный относительный риск летального исхода был выше при назначении альбумина больным, находящимся в состоянии гиповолемии, пациентам с ожогами и гипоальбуминемией и в среднем составил 1,68 при интервале достоверности от 1,26 до 2,23. Полученные выводы были вновь подвергнуты критике в связи с гетерогенностью включенных работ (92).

Применительно к периоперационному периоду использование синтетических коллоидов имеет некоторые преимущества перед кристаллоидами. При сравнении коллоидов и кристаллоидов, первые оказались более эффективны: в проспективном слепом исследовании у больных, подвергающихся большим, плановым, несердечным операциям, включая абдоминальные операции, влияния кристаллоидов или коллоидов на основе стратегии замещения объема, было оценено в отношении тошноты и рвоты, а также по восстановлению больного после операции (93). Пациенты получали Рингер-лактат ($n = 30, 5946 \pm 1909$ мл) или препараты ГЭК (6% ГЭК 450/0,7, $n = 30; 1301 \pm 1079$ мл). Больные в группе коллоидов имели значительно меньшую частоту тошноты и рвоты, меньшее применение противорвотных препаратов, менее выраженную боль, меньший периорбитальный отёк. При сравнении с режимом замещения на основе кристаллоидов, интраоперационная инфузионная терапия с помощью коллоидов была оценена для улучшения качества послеоперационного восстановления.

Замещение внутрисосудистого объема препаратами ГЭК третьего поколения со средним молекулярным весом (ГЭК 6% 130/0,4, (*Venofundin*)) улучшает тканевую оксигенацию у больных, подвергающихся большим абдоминальным операциям (удаление пищевода, комплексная операция на кишечнике) (94). Тканевая оксигенация (pt O₂) измерялась в течение 24 часов на мышцах предплечья с помощью небольшого имплантируемого полярографического датчика тканевого кислорода. pt O₂ значительно повышалась у больных, пролеченных ГЭК, в то время как

назначение Рингер-лактата (n=21) было связано со значительным снижением напряжения кислорода в тканях, несмотря на подобные показатели системной гемодинамики (среднее АД, ЧСС, ЦВД).

Существуют исследования подтверждающие, что использование большого количества солевых растворов может привести к негативным последствиям. У больных, подвергающихся большим абдоминальным операциям, интраоперационное использование только кристаллоидов (лактата Рингера, средний объем 3850 мл) приводило к интерстициальному накоплению жидкости в кишечнике, что отсутствует у больных, у которых назначались коллоиды (например, 10% ГЭК 200/0,5, средний объем: 1358 мл) (95).

У пациентов среднего возраста (96), а также у пожилых больных (97), подвергающихся большим абдоминальным операциям, маркеры воспаления (например, уровни ИЛ-6 и ИЛ-8 в плазме) и маркеры эндотелиального повреждения или активации (плазменные уровни сцепленных молекул) проспективно исследованы в двух рандомизированных группах: одна группа получала только Рингер-лактат (n = 21), в то время как другая получала в дополнение современные препараты ГЭК (6% ГЭК 130/0,4, n = 21) для поддержания ЦВД в пределах 8 и 12 мм рт.ст. в течение 24 часов. Степень воспаления и эндотелиальной активации были значительно выше в группе кристаллоидов, чем при применении ГЭК, ослабляющего воспалительную реакцию.

По данным литературы кристаллоиды приводили к следующим проблемам:

1. Повышение воспаления и эндотелиальной активации (95).
2. Тошнота и рвота, большой болевой синдром (96).
3. Снижение оксигенации тканей (97).

Указанные негативные свойства солевых растворов, вполне объяснимы. Объем распределения солевых растворов включает внеклеточную жидкость (плазма и интерстиций). Это означает, что количество введенных кристаллоидов должно быть достаточно большим чтобы поддержать необходимый ОЦК и сердечный выброс, т.к. 75% введенного объема остается в интерстиции. Наводнение интерстициального пространства, приводит к гидравлической компрессии капилляров и нарушению микроциркуляции, создает условия для развития дыхательной и сердечной недостаточности. Кроме того, большинство используемых в повседневной практике солевых растворов являются не физиологичными, а значит, в больших объемах могут приводить к водно-электролитным и кислотно-щелочным нарушениям.

Наиболее распространенный в повседневной практике физиологический раствор, на самом деле, не является физиологичным, т.к. содержит по 154 ммоль/л натрия и хлора, т.е. создаются условия для развития гиперхлоремического ацидоза.

Использование гипотонических растворов вызывает споры. Такие растворы как Рингер-лактат, ацесоль, дисоль могут вызывать клеточную гипергидратацию и отек головного мозга. Было подсчитано, что 15000 случаев детской смертности в год в США происходит вследствие послеоперационной гипонатриемии, вызванной инфузией гипотонических растворов (98). В нейротравматологии таких гипотонических растворов, как Рингер-лактат, следует избегать вследствие возникновения риска увеличения церебрального отека (99). Кроме того есть достаточно много негативных свойств Рингер-лактата. Лактат нельзя

использовать в случаях печеночной недостаточности, поскольку его метаболизм происходит преимущественно в печени, и введение раствора содержащего лактат, может привести к метаболическому ацидозу (100, 101, 102, 103, 104, 105). Лактат нельзя использовать в случаях шока, сопровождающегося гиперлактатемией или лактатным ацидозом (106, 107, 108, 109, 110, 111). Существуют так же исследования указывающие, что лактат может вызвать интерстициальный отек головного мозга и повышать агрегацию тромбоцитов и эритроцитов (112, 113, 114).

Негативные свойства этих растворов привели к разработке сбалансированных электролитных растворов, таких как "Плазмалит-148", "Ионостерил", "Стерофундин", содержащих еще и донаторы резервной щелочности. Названные растворы могут иметь электролитный состав, аналогичный составу плазмы, но, далеко не все имеют физиологическую осмоляльность и (или) вызывают повышенное потребление O₂ в процессе метаболизма носителей резервной щелочности.

Например, сбалансированный инфузионный раствор "Плазмалит -148", имеющий аналогичный электролитный состав плазме, обладает избытком потенциальных оснований (BE pot), равным +26. Источником резервной щелочности в это растворе являются ацетат и глюконат. Оба вещества в организме преобразуются в бикарбонат, однако потребность в кислороде на это преобразование составляет 4,0 (л O₂/л). Существуют мнения, что глюконат обладает практически нулевым ощелачивающим эффектом (115,116).

Избыток оснований в растворе при больших объемах инфузии в периоперационном периоде могут привести к метаболическому алкалозу. Эти же негативные свойства в некоторой мере присущи солевому раствору "Ионостерил", с той лишь разницей, что он не содержит глюконата.

В последнее время все большую популярность приобретает сбалансированный электролитный раствор "Стерофундин изотонический".

Стерофундин изотонический имеет следующей отличительные особенности:

1. Максимально приближен по электролитному составу к плазме
2. Является изотоничным по отношению к плазме
3. Содержит ацетат/малат вместо лактата
4. Обеспечивает сбалансированный потенциальный избыток оснований (BEpot = 0 ммоль/л)
5. Поддерживает метаболические затраты (расход O₂) на низком уровне.

Входящие в состав изотонического Стерофундина малат и ацетат полностью метаболизируются в эквивалентное количество гидрокарбоната в течении 1-1,5 часов, при этом требуется в 2 раза меньше кислорода, чем при метаболизме лактата (117, 118, 119).

Существуют исследования подтверждающие преимущества использования изотонического Стерофундина в паре с Венофундином, перед "традиционной" инфузией.

Эффективность сбалансированного режима восполнения объема кровопотери, включающего в себя Стерофундин Изотонический как кристаллоидный компонент и 6% коллоид ГЭК 130/0,42 (Венофундин), сравнили с традиционным (несбалансированным) жидкостным режимом, состоящим из изотонического раствора хлорида натрия (0,9% NaCl) как кристаллоида, и 6% HES 130/0,42 (Венофундин) как коллоида в проспективном, рандомизированном, двойном слепом исследовании параллельных групп (120).

Тридцать пациентов (16 мужчин, 14 женщин), подвергшихся радикальным операциям, были привлечены к участию в исследовании. Одни из них находились на сбалансированном режиме (15 человек), а другие - на несбалансированном режиме (15 человек), начиная с вводной анестезии до утра первого послеоперационного дня в целях лечения гиповолемии и поддержания гемодинамической стабильности.

Кислотно-основной баланс был установлен как основная конечная цель исследования (120). Средний объем вливаемого кристаллоида составлял 6967 ± 1202 мл для группы со сбалансированным режимом и 6333 ± 1063 мл для группы с несбалансированным режимом. Между сбалансированным и несбалансированным режимами произошли различия в отношении периоперационного поведения значений хлора сыворотки, рН, избытка оснований и концентрации натрия в сыворотке. В то время как в группе с несбалансированным режимом возникла гиперхлоремия и ацидоз, этого не наблюдалось ($p < 0,005$) у пациентов, в режим которых входили сбалансированные растворы Стерофундин изотонический плюс коллоиды. Подобным же образом избыток оснований резко снизился при режиме, основанном на 0,9% NaCl во время операции, в то время как режим, основанный на применении Стерофундина Изотонического, обеспечивал превосходящий гомеостаз избытка оснований во время всего операционного и послеоперационного периода ($p < 0,0001$). Также и гомеостаз концентрации натрия сыворотки поддерживался значительно лучше ($p < 0,05$) у пациентов, находившихся на сбалансированном режиме, чем у пациентов, получавших изотонический хлорид натрия как кристаллоид и коллоид.

В отличие от режима восполнения объема, основанного на 0,9% растворе NaCl в качестве кристаллоида и коллоидного компонента, инфузионная терапия, использующая кристаллоидные и коллоидные растворы, основанные на Стерофундине Изотоническом, помогает избежать гиперхлоремии, ацидоза, гипернатриемии и снижения избытка оснований и обеспечить оптимальный электролитный и кислотно-основной баланс.

Валетова В.В. и соавт. (121) оценивали качество интраоперационной терапии с использованием ГЭК 130/0,42 и изотонического Стерофундина у пострадавших с травмами живота.

Было исследовано 112 мужчин с травмами живота осложнившимися кровопотерей 41-70% ОЦК. Исследовали наиболее значимые показатели гемодинамики (АДм, сердечный индекс, индекс общего периферического сопротивления), кислородного бюджета и адекватности тканевой оксигенации (газы артериальной и венозной крови, транспорт и потребление кислорода, лактат артериальной крови) до начала операции, после хирургического гемос-

таза и после завершения операции. Уже после инфузии 940 +/- 19 мл Венофундина и 549 +/- 15 кристаллоидов удавалось стабилизировать системную гемодинамику во время операции, и минимизировать кислотно-щелочные нарушения в послеоперационном периоде: рН повысился до $7,332 \pm 0,01$, ВЕ составило $-2,9 \pm 0,46$ ммоль/л, лактат артериальной крови снизился до $3,6 \pm 0,3$ ммоль/л. Общий объем инфузии составил 5636 ± 61 мл (реинфузия 980 ± 56 мл, СЗП-858 +/- 44 мл).

Авторы пришли к выводу, что быстрая стабилизация гемодинамики, отказ от использования симпатомиметиков у большинства больных и уменьшение метаболических изменений доказывают эффективность сочетания ГЭК 130/42 (Венофундин, В. Braun) и Стерофундина изотонического (В. Braun) у пациентов с травмами живота осложненными геморрагическим шоком.

Эффективность и безопасность использования Венофундина подтверждена в исследованиях группы Сандера (Sander et al.). В исследовании сравнивали влияние на гемодинамику и гемостаз двух препаратов ГЭК - Венофундина (ГЭК 130/42) и HES (6% ГЭК 200/0.5). Было выявлено, что Венофундин обладает таким же гемодинамическим эффектом, что и 6% HES, однако влияние первого на гемостаз было минимальным (65).

К разряду комбинированных препаратов ГЭК так же относится "Тетраспан". Это раствор 6% ГЭК 130/42, растворителем которого является сбалансированный электролитный раствор изотонического Стерофундина. В сравнении с другими растворами ГЭК, Тетраспан является наиболее физиологичным и безопасным препаратом. Все известные растворы ГЭК (Рефортан, Стабизол, Инфукол, Венофундин, Волювен и т.д.) имеют в своем составе изотонический раствор натрия хлорида. Это означает, что при высокообъемной инфузии коллоидов, так же как при инфузии изотонического хлорида натрия потенциально возможно развитие гиперхлоремического ацидоза. Тетраспан лишен этих отрицательных свойств.

Резюме

Состав инфузионной терапии должен включать в себя как кристаллоиды так и синтетические коллоиды (ГЭК). Использование только одной группы растворов может привести к водно-электролитному и кислотно-щелочному дисбалансу и нарушениям в системе гемостаза.

Современные сбалансированные электролитные растворы (Стерофундин) и препараты гидроксипропилированного крахмала (Венофундин, Тетраспан) являются высокоэффективными и достаточно безопасными препаратами, которые могут использоваться в достаточно большом объеме с минимальным воздействием на гомеостаз.

Литература

1. ФРАНКЕ Р. Восполнение объема циркулирующей крови с использованием коллоидных растворов. Анестезиология и реаниматология. - 1999. - 3. - С. 70-76.
2. ARTURSON G., THORENT L. Fluid therapy in shock. World J. Surg. - 1983. - Vol. 7. - 573-580.
3. САВЧЕНКО В.П., САВЧЕНКО Т.В. Терапия критических состояний. Стратегия и тактика. - Москва, 2004.
4. ГУМЕНЮК Н.И., КИРКИЛЕВСКИЙ С.И. Инфузионная терапия. Теория и практика. "Книга плюс" - 2004
5. HOFF F. Klinische. Physiologie und Pathologie. G. Thieme. Stuttgart, 1962
6. РЯБОВ Г.А. Синдромы критических состояний. "Медицина" - 1994, с.368
7. BLACK D.A.K. Essentials of fluid balance. Blackwell scientific publication, Oxford, 1964
8. ХАРТИГ В. Современная инфузионная терапия. Парентеральное питание. "Медицина", 1982.
9. МАЛЫШЕВ В.Д. Интенсивная терапия острых водно-электролитных нарушений. "Медицина", 1985, 191 с.
10. ЗИЛЬБЕР А.П. Клиническая физиология в анестезиологии и реаниматологии. - Медицина, 1984.

STUDII CLINICE

INFLUENȚA OZONULUI ȘI A BIO-R ASUPRA INDICILOR PEROXIDĂRII LIPIDICE LA BOLNAVII CU ULCER CORNEAN

THE INFLUENCE OF OZONE AND THE DRUG BIO-R ON THE PARAMETERS OF THE LIPID PEROXIDATION IN PATIENTS WITH CORNEAL ULCER

Cornelia CEBAN

IMSP Spitalul Clinic Republican, Clinica oftalmologie nr. 1

Rezumat

Scopul studiului a fost de a studia influența ozonului și a preparatului Bio-R asupra parametrilor peroxidării lipidice și a activității antioxidante totale a serului la pacienții cu ulcer cornean. Studiul a inclus 60 de pacienți (60 de ochi) cu ulcere corneene de diversă etiologie. Pacienții au fost randomizați în 3 loturi: lotul I – 20 de pacienți (20 de ochi) care au administrat colir antibacterian și soluție de Bio-R în sacul conjunctival; lotul II – 20 de pacienți (20 de ochi) care au suplimentat terapia de bază cu infuzii și injecții subconjunctivale cu soluție ozonată; lotul III – 20 de pacienți (20 de ochi) care au primit doar terapia de bază. Studiul a demonstrat că pe fundalul tratamentului administrat, simptomele inflamației, sindromul cornean și doloșorul a dispărut mai rapid – de 1,7; 1,5 și 1,5 ori, respectiv, în lotul I și de 1,9; 1,6 și 1,5 ori, respectiv, în lotul II versus lotul III, care a administrat doar tratamentul de bază. De asemenea s-a stabilit că atât soluția ozonată, cât și preparatul Bio-R au redus de 3 ori numărul complicațiilor ulcerelor corneene, au diminuat activitatea citokinelor proinflamatorii, au crescut potențialul antioxidant al serului sanguin, mobilizând mai eficient rezervele organismului.

Summary

The aim of the study was to study the influence of ozone and the drug Bio-R on the parameters of the lipid peroxidation and the total antioxidant activity of the serum in patients with corneal ulcers. The study included 60 patients (60 eyes) with corneal ulcers of diverse etiology. The patients were randomized in 3 lots: the 1st – 20 patients (20 eyes) which added solution of Bio-R to the antibiotic eye drops; the 2nd – 20 patients (20 eyes) which added ozonized physiological solution in intravenous infusion and subconjunctival injections to the basic therapy; the 3rd – 20 patients (20 eyes) which took only the basic therapy. The study revealed that on the background of the administered treatment, the disappearance of symptoms of inflammation, corneal and pain syndromes occurred faster 1,7; 1,5 and 1,5 times respectively in group I and 1,9; 1,6 and 1,5 times - in group II compared with group III, which has taken only the basic therapy. It was also established that both ozonized solution and Bio-R reduced the number of complications of the corneal ulcers 3 times, diminished the activity of the pro-inflammatory cytokines and improved the antioxidant activity of the blood serum, increases the effective mobilization of body reserves.

Introducere

În pofida succeselor considerabile în tratamentul patologiilor inflamatorii ale globului ocular, elaborarea metodelor noi de tratament patogenetic este una din direcțiile principale ale oftalmologiei contemporane.

Ulcerul cornean rămâne să fie una dintre problemele actuale ale oftalmologiei contemporane datorită frecvenței sale și evoluției severe, ce cauzează scăderea dramatică a acuității vizuale (în 6,3-23,2 % cazuri), sau chiar pierderea ochiului [5, 6]. Frecvența complicațiilor ulcerelor corneene (descemetocel, perforarea, abscedarea corneei, endoftalmită și panoftalmită) variază între 9% și 37,9% în ulcerelor de origine bacteriană, între 19% și 32% – de origine imunologică, perforarea corneei are loc în 21-76% a ulcerelor de origine combustională [5, 6, 7]. În prezent sunt certe nu doar efectele pozitive, dar și cele negative ale antibioticoterapiei tradiționale: dezvoltarea disbacteriozei și

asocierea infecției micotice, majorarea numărului tulpinilor de microorganisme antibioticorezistente [4], dezvoltarea reacțiilor alergice [7]. Dificultăți în tratamentul ulcerului cornean apar în mare parte din cauza faptului că aproximativ în 50% cazuri nu se poate determina agentul patogen și se aplică terapia empirică adaptată la tabloul clinic al bolii. Descoperirea și elaborarea metodelor terapeutice patogenetice noi ale ulcerului cornean sunt o problemă actuală a oftalmologiei contemporane. A fost stabilit că o influență pozitivă enormă o au preparatele cu acțiune citoprotectoare. În ultimii ani, în practica medicală se utilizează preparatul Bio-R, eficiența căruia a fost demonstrată în diverse patologii ale organelor interne. Referitor la acest fapt, în literatura mondială de specialitate sunt date despre eficiența înaltă a preparatului citoprotector Bio-R în diverse patologii. Însă, nu am găsit lucrări care ar descrie eficiența preparatului Bio-R în practica oftalmologică și acest fapt a

servit drept argument pentru efectuarea studiului respectiv. Un component nou al terapiei imunostimulatoare contemporane este administrarea soluției fiziologice ozonate, atât în infuzii sistemice, cât și în injecții locale. În literatura oftalmologică nu sunt publicate date științifice despre utilizarea ozonului în tratamentul ulcerelor corneene, de aceea am studiat această metodă în studiul dat [13].

Scopul studiului

Studierea influenței ozonului și a preparatului Bio-R asupra indicilor peroxidării lipidice și ai activității antioxidante totale în serul sanguin al pacienților cu ulcer cornean.

Material și metode

În studiu au fost incluși 60 de bolnavi (60 de ochi) cu ulcer cornean (34 bărbați, 26 femei), cu vârsta medie – $56,4 \pm 2,8$ ani. Ulcerele corneene erau de etiologie diversă: posttraumatică – 65%, neurotrofică – 10%, imună – 5%, postcombustională – 5%, iar în 15% cazuri factorul patogenetic al ulcerelor corneene nu a putut fi stabilit.

La majoritatea bolnavilor (45 ochi, 75%) ulcerale erau situate în centrul corneei sau pe 2/3 din suprafața ei. Marginile ulcerelor erau infiltrate sau edemate, dimensiunile zonei infiltrate variaua între 2 și 6 mm. Dimensiunea medie a ulcerelor corneene constituia 4 ± 2 mm.

Bolnavii cu ulcere corneene au format 3 loturi comparabile. Lotul I a inclus 20 de bolnavi (20 de ochi) cu ulcer cornean, la 7 (35%) dintre ei procesul patologic avea evoluție severă, la 13 (65%) – severitate medie. Adicional, la terapia conservativă de bază (administrarea sistemică sau/și locală a preparatelor antibacteriene antiinflamatoare și desensibilizante, cât și preparate dezintoxicante și de stimulare a regenerării) pacienții lotului dat au administrat în sacul conjunctival colir de antibiotic combinat cu Sol.Bio-R 0,5% de 5-6 ori pe zi pe durata tratamentului, paralel s-au administrat injecții subconjunctivale 0,5 ml timp de 1 săptămână. Bio-R prezintă un remediu cu proprietăți citoprotectoare și regeneratoare, ce stabilizează membranele lisosomale și celulare. Aminoacizii, microelementele Mn, Fe, Zn, Cu, Se, Cr și oligopeptidele, care intră în componența sa, stimulează procesele de regenerare ale țesuturilor și influențează pozitiv asupra imunității celulare și umorale. Lotul II a inclus 20 de pacienți (20 de ochi) care, suplimentar la tratamentul de bază, au administrat soluție fiziologică ozonată cu concentrația ozonului 2-4 mg/l. Soluția ozonată se administrează intravenos de 2-3 ori pe săptămână și în injecții subconjunctivale 1 ml. Dintre pacienții acestui lot la 10 (50%) procesul patologic avea evoluție moderată și la 10 (50%) – evoluție severă. Lotul III a inclus 20 de pacienți (20 de ochi) cu ulcer cornean, care au primit doar farmacoterapia tradițională. Dintre aceștia la 8 (40%) procesul patologic avea evoluție severă, la 12 (60%) pacienți – severitate medie. La pacienții din toate trei loturi a fost evaluată concentrația de citokine în serul sanguin folosind metoda imunofluorescentă cu ajutorul test-sistemelor de diagnostic ale firmelor «Протеиновый контур» și «Цитокин» (Sanct-Peterburg) conform metodologiei descrise de producător [10]. Pentru referință, concentrația de citokine și statutul imunologic au fost examinate la 10 persoane condiționat sănătoase.

Caracterul și evoluția procesului ulceros, cât și eficiența tratamentului aplicat, au fost apreciate conform următoarelor semne clinice: lipsa reacției inflamatorii, termenii de început și

finali ai epitelizării, gradul de opacifiere a corneei, prezența în corneea a neovascularizării, termenii de însănătoșire, numărul și tipul complicațiilor.

Cercetarea indicilor microcirculației s-a efectuat prin metoda neinvazivă fluometria LASER-Doppler cu ajutorul instalației ЛАКК-01 (НПП «ЛАЗМА», Россия).

Pentru aprecierea cantitativă a gradului de opacifiere a corneei s-a utilizat scala de 5 puncte elaborată de Vovc: 5 – opacifierea severă a corneei cu dezvoltarea rețelei vasculare ramificate; 4 – opacifiere gravă cu acoperirea câmpului de vedere, ocupând de la $\frac{1}{2}$ până la $\frac{1}{4}$ din suprafața corneei și vascularizare accentuată; 3 – opacifiere de intensitate medie, acoperind o parte din câmpul de vedere, ocupând o suprafață nu mai mare de $\frac{1}{4}$ din corneea și neovascularizare la periferie; 2 – opacifiere neînsemnată, semitransparentă, ocupând o parte minoră din câmpul de vedere, cu neovascularizare cu 2-3 mm de la regiunea limbală în 1-2 cadrane; 1 – corneea practic transparentă cu vase singulare în regiunea limbală.

Termenii de adresare din ziua debutului procesului a pacienților din ambele loturi au fost de 5-7 zile. Toți bolnavii au fost examinați fiind efectuate visometria, biomicroscopia segmentului anterior cu determinarea sensibilității corneei, proba cu fluoresceină, Bengal-Roz și fotoînregistrarea, examenul ocular ecobiometric transpalpebral, cercetarea frotiurilor conjunctivale. Severitatea cheratitelor ulceroase s-a determinat conform scalei Parmar [1].

Tabelul 1

Scala Parmar de apreciere a severității cheratitelor ulceroase

Indicele	Descrierea	Scorul în puncte
1. Caracteristica defectului ulceros: Localizarea	- Periferică	1
	- Paracentrală	2
	- Centrală	3
Dimensiunile	- până la 2 mm	1
	- 2,1-5 mm	2
	- 5,1-7 mm	3
	- mai mult de 7 mm	4
Profunzimea defectului	- până la 1/3 din grosimea corneei	1
	- 1/2-2/3 din grosimea corneei	2
	- mai mult de 2/3 din grosimea corneei	3
Prezența complicațiilor	- neovascularizare, hipertensiune oculară, formarea sinechiilor, tamponarea ulcerului cu iris, cataractă complicată;	1
	- descemetocele, perforarea corneei	2
	- decolarea tunicilor, endoftalmită, panoftalmită	3
2. Reacția inflamatorie în camera anterioară a ochiului	- 5-10 celule în câmpul de vedere	1
	- până la 50 de celule în c/v, opalescență, precipitate	2
	- mai mult de 50 de celule în c/v, bride fibrinoase, hipopion	3
TOTAL		16

Drept criterii ale evoluției pozitive s-au considerat dispariția sindromului cornean, resorbția maselor necrotice și a infiltrării stromei corneene, resorbția hipopionului, epitelizarea corneei, creșterea acuității vizuale.

Prelucrarea statistică a fost efectuată prin utilizarea programului Statistica cu aprecierea anterioară a indicelui de disociere și prin utilizarea criteriului t-Student.

Rezultate și discuții

Tabloul clinic al ulcerului cornean, descris la momentul spitalizării, era practic identic la toți pacienții din toate trei loturi din studiu, fără diferențe majore, fiind prezente sindromul cornean pronunțat, infiltrat stromal cu ulcer, înconjurat de edem cornean și reacție inflamatorie moderată sau severă în camera anterioară.

Evoluția ulcerului cornean în dependență de terapia administrată este prezentată în Tabelul 2.

Analiza comparativă a rezultatelor (Tabelul 2) arată că tratamentul complex suplimentat cu soluție ozonată și Bio-R la bolnavii cu ulcer cornean este semnificativ mai eficient în comparație cu cel de bază, iar terapia cu ozon, la rândul ei, este mai eficientă decât cea cu Bio-R, deși ne semnificativ. Astfel, perioada de curățire a ulcerului de mase necrotice în lotul I a fost de 2 ori ($p < 0,05$), iar în lotul II – de 2,1 ($p < 0,05$) ori mai mică decât în lotul III, dispariția edemului perifocal și a infiltrării stromei s-a produs la ziua $5,8 \pm 0,14$ ($p < 0,001$) în lotul I și la ziua $5,4 \pm 0,13$ ($p < 0,001$) în lotul II, în timp ce la pacienții din lotul III același indice a fost de $9,2 \pm 0,14$ zile. Epitelizarea completă a defectului cornean a avut loc mai rapid la pacienții din lotul I (ziua $6,3 \pm 0,14$; $p < 0,001$) și la cei din lotul II (ziua $5,9 \pm 0,13$; $p < 0,001$) în comparație cu lotul III (ziua $11,8 \pm 0,17$). Resorbția hipopionului, de asemenea, s-a accelerat de 1,6

și 1,7 ori în loturile I și II, încetând după $3,8 \pm 0,14$ ($p < 0,001$) și $3,5 \pm 0,15$ ($p < 0,001$) zile, respectiv, în timp ce în lotul III procesul dat a luat sfârșit peste $6,1 \pm 0,15$ zile. Pe fundalul tratamentului administrat, dispariția simptomelor inflamației, a sindromului cornean și a sindromului dolo au avut loc mai rapid de 1,7; 1,5 și 1,5 ori, respectiv, în lotul I și de 1,9; 1,6 și de 1,5 ori – în lotul II în comparație cu lotul III, care a administrat terapia de bază.

Includerea Bio-R în tratamentul complex al ulcerelor corneene a permis reducerea semnificativă a complicațiilor în urma patologiei date. Pe parcursul studiului, ulcerul a progresat până în profunzimea corneei, formând descemetocele doar la 2 (10%) pacienți care primeau tratamentul complex suplimentat cu Bio-R. Alte complicații, ca perforarea corneei, endoftalmită și panoftalmită, nu s-au depistat la acești pacienți.

Administrarea soluției ozonate a permis reducerea complicațiilor în perioada de convalescență la pacienții din lotul II. Astfel, descemetocele s-au dezvoltat la 1 (5%) pacient, fiind unica complicație înregistrată la pacienții din lotul dat.

În lotul III, perioada postterapeutică s-a complicat cu descemetocele la 3 (15%) pacienți, iar la alții 2 (10%) pacienți a avut loc perforarea corneei și la 1 (5%) – endoftalmită, care a necesitat intervenții chirurgicale de urgență (conjunctivoplastie, amnionoplastie, blefarorafie).

Astfel, trebuie de menționat că includerea Bio-R și a soluției ozonate în tratamentul complex al pacienților cu ulcere corne-

Tabelul 2

Indicii eficacității clinice în dependență de terapia administrată la pacienții cu ulcer cornean

Semnul clinic	Lotul de bolnavi		
	Lotul I (n = 20)	Lotul II (n = 20)	Lotul III (n = 20)
Epitelizarea corneei, zile:	$6,3 \pm 0,14^{***}$	$5,9 \pm 0,13^{***}$	$11,8 \pm 0,17$
Resorbția infiltrării, zile:	$5,8 \pm 0,14^{***}$	$5,4 \pm 0,13^{***}$	$9,2 \pm 0,14$
Resorbția hipopionului, zile:	$3,8 \pm 0,14^{***}$	$3,5 \pm 0,15^{***}$	$6,1 \pm 0,15$
Rezolvarea inflamației, zile:	$8,9 \pm 0,15^{***}$	$8,0 \pm 0,16^{***}$	$15,1 \pm 0,14$
Dispariția sindromului cornean, zile:	$8,2 \pm 1,04^{***}$	$7,9 \pm 1,01^{***}$	$12,4 \pm 1,1$
Dispariția sindromului dolo, zile:	$9,1 \pm 1,03^{***}$	$8,7 \pm 1,04^{***}$	$13,2 \pm 1,21$

Notă: *** - $p < 0,001$ – diferența statistică între datele loturilor I și II și datele lotului III.

Tabelul 3

Evoluția în dinamică a concentrației citokinelor pe parcursul studiului ($M \pm m$)

Indice	Loturile de pacienți		
	Lotul I (n = 20)	Lotul II (n = 20)	Lotul III (n = 20)
IL-1 β , pg/ml			
inițial	$99,4 \pm 6,3$	$98,5 \pm 5,9$	$95,4 \pm 5,8$
după 7 zile	$76,3 \pm 4,1^{***}$	$72,6 \pm 4,2^{***}$	$82,8 \pm 6,1^{***}$
după 14 zile	$21,3 \pm 5,8^{***}$	$18,5 \pm 3,7^{***}$	$49,4 \pm 4,9^{***}$
TNF, pg/ml			
inițial	$87,1 \pm 4,3$	$87,9 \pm 5,0$	$88,5 \pm 5,6$
după 7 zile	$62,9 \pm 5,4^{***}$	$59,3 \pm 5,1^{***}$	$71,2 \pm 4,8^{***}$
după 14 zile	$18,4 \pm 5,1^{***}$	$15,6 \pm 4,0^{***}$	$31,3 \pm 5,3^{***}$
IL-8, pg/ml			
inițial	$112,3 \pm 5,3$	$110,9 \pm 6,1$	$110,4 \pm 5,3$
după 7 zile	$81,9 \pm 4,9^{***}$	$79,3 \pm 4,8^{***}$	$92,8 \pm 4,7^{***}$
după 14 zile	$45,7 \pm 6,0^{***}$	$40,8 \pm 5,5^{***}$	$70,8 \pm 6,0^{***}$

Notă: *** $p < 0,001$ – diferența statistică comparativ cu datele inițiale.

ene a determinat reducerea numărului de complicații grave de 3 ori în comparație cu utilizarea doar a terapiei de bază.

Opacifierea corneei în consecința ulcerului cornean a avut loc semnificativ mai intens în lotul III în comparație cu loturile I și II. Cu atât mai mult, opacifierea depășea limitele defectului cornean cu 1,5-2 mm la majoritatea pacienților din lotul III (13 persoane, 65%).

Ulcerul corneean a determinat majorarea nivelului de citokine proinflamatorii în serul sanguin al bolnavilor. Evoluția în dinamică a concentrației citokinelor sub influența diferitelor scheme de tratament este prezentată în Tabelul 3.

Astfel, s-a constatat (Tabelul 3) că sub influența terapiei suplimentate cu Bio-R, concentrația interleukinei-1 β (IL-1 β) în ser s-a micșorat de la 99,4 \pm 6,3 până la 76,3 \pm 4,1 pg/ml (cu 23,2%, $p < 0,001$) la a7-a zi de tratament, la a 14-a zi – de 4,7 ori, atingând nivelul mediu de 21,3 \pm 5,8 pg/ml ($p < 0,001$). În pofida micșorării veridice a IL-1 β , concentrația acestei citokine a rămas în continuare majorată în comparație cu nivelul ei la persoanele condiționat sănătoase (8,6 \pm 1,5 pg/ml). Simultan cu acest fapt a fost stabilit că pe fundalul tratamentului cu Bio-R a diminuat activarea factorului necrozei tumorale- (TNF) de la 87,1 \pm 4,3 până la 62,9 \pm 5,4 pg/ml (cu 27,8%, $p < 0,001$) la ziua a 7-a și până la 18,4 \pm 5,1 pg/ml la ziua a 14-a, fiind însă de aproximativ 2,6 ori mai mare în comparație cu persoanele condiționat sănătoase (7,1 \pm 1,1 pg/ml). La finele tratamentului cu Bio-R, nivelul interleukinei-8 (IL-8) s-a micșorat de la 112,3 \pm 5,3 până la 45,7 \pm 6,0 pg/ml sau de 2,5 ori ($p < 0,001$) în comparație cu datele inițiale.

În lotul II, care a administrat soluție ozonată, influența terapiei suplimentate a fost mai evidentă comparativ cu loturile I și III: concentrația interleukinei-1 β (IL-1 β) în ser s-a micșorat de la 98,5 \pm 5,9 până la 72,6 \pm 4,2 pg/ml (cu 26,2%, $p < 0,001$) la a7-a zi de tratament și de 5,3 ori la ziua a 14-a, atingând nivelul mediu de 18,5 \pm 3,7 pg/ml ($p < 0,001$), însă concentrația acestei citokine a rămas în continuare majorată în comparație cu nivelul ei la persoanele condiționat sănătoase. Activarea factorului necrozei tumorale- (TNF) de la 87,9 \pm 5,0 până la 59,3 \pm 5,1 pg/ml (cu 32,5%, $p < 0,001$) la ziua a 7-a și până la 15,6 \pm 4,0 pg/ml la ziua a 14-a, fiind însă de aproximativ 2,2 ori mai mare în comparație cu persoanele condiționat sănătoase. La finele tratamentului cu soluție ozonată, nivelul interleukinei-8 (IL-8) s-a micșorat de la 110,9 \pm 6,1 până la 40,8 \pm 5,5 pg/ml sau de 2,7 ori ($p < 0,001$) în comparație cu datele inițiale.

La bolnavii lotului martor, care administrau doar terapia de bază, de asemenea s-a înregistrat micșorarea concentrațiilor tuturor citokinelor proinflamatorii: IL-1 β a scăzut de la 95,4 \pm 5,8 până la 82,8 \pm 6,1 pg/ml (cu 13,2%, $p < 0,001$) la ziua a 7-a de tratament și până la 49,4 \pm 4,9 pg/ml ($p < 0,001$) la ziua a 14-a, adică de 1,9 ori. Paralel, s-a înregistrat scăderea nivelului

de activare a TNF spre ziua a 7-a de la 88,5 \pm 5,6 până la 71,2 \pm 4,8 pg/ml (cu 19,5%, $p < 0,001$) și până la 31,3 \pm 5,3 pg/ml la ziua a 14-a de tratament, totodată fiind de 4,4 ori mai majorat comparativ cu persoanele condiționat sănătoase (7,1 \pm 1,1 pg/ml). La finele studiului, la pacienții lotului martor IL-8 s-a micșorat de la 112,3 \pm 5,3 până la 45,7 \pm 6,0 pg/ml sau de 2,5 ori ($p < 0,001$) în comparație cu datele inițiale.

Valorile indicelui fagocitar (IF), al numărului fagocitar (NF) și al concentrației de imunoglobulinelor la ziua a 5-a de tratament sunt prezentate în Tabelul 4.

În ziua a 5-a de tratament, concentrația IgA a fost cu 17,3% mai mare în lotul I și cu 25,7% mai mare în lotul II decât în lotul III, concentrația IgG – cu 10,9% și 15%, respectiv, iar nivelul IgM era cu 42,8% și cu 66,7%, respectiv, mai mic decât în lotul III. Indicele fagocitar al neutrofililor a fost semnificativ mai mare în lotul II, pe fundalul tratamentului cu soluție ozonată – cu 42,3% și mai mare în lotul I (cu 36,4%) decât în lotul III, iar NF – cu 38,7% și 33,8%, respectiv.

Asocierea preparatului Bio-R la tratamentul complex al pacienților cu ulcer cornean a influențat pozitiv asupra acuității vizuale. Astfel, până la începerea studiului, acuitatea vizuală a pacienților tuturor trei loturi era în medie 0,02 \pm 0,01. La finele tratamentului, acuitatea vizuală a pacienților lotului I a atins media 0,2 \pm 0,01, în lotul II – 0,15 \pm 0,01 pe când în lotul III – doar 0,09 \pm 0,01. În același timp, creșterea acuității vizuale până la 0,4-0,5 s-a înregistrat în 45% cazuri (9 persoane) din lotul I, 55% cazuri (11 persoane) din lotul II și în 25% (5 persoane) cazuri din lotul III.

Tratamentul administrat a determinat micșorarea perioadei de spitalizare a pacienților din lotul I cu 5,7 \pm 0,2 zile-pat, din lotul II – cu 5,0 \pm 0,1 zile-pat, ceea ce are o importanță majoră în aspect medico-social. Astfel, perioada de spitalizare a pacienților din lotul I a constituit 12,5 \pm 0,5 zile-pat, 10,8 \pm 0,4 zile-pat – din lotul II în comparație cu 18,0 \pm 0,4 zile-pat în lotul III ($p < 0,001$).

Sub influența Bio-R s-a înregistrat majorarea veridică a indicelui microcirculației de la 4,29 \pm 0,32 până la 5,23 \pm 0,28 un. perf. ($p < 0,001$), a fost înregistrată tendința de majorare a coeficientului de variabilitate și a indicelui microcirculației. Soluția ozonată a influențat microcirculația mai semnificativ decât terapia cu Bio-R și tratamentul standard; indicele microcirculației în acest lot a crescut de la 4,28 \pm 0,30 până la 5,41 \pm 0,31 un. perf. ($p < 0,001$) cu păstrarea tendinței de majorare a coeficientului de variabilitate și a indicelui microcirculației. În lotul de bolnavi care au administrat tratamentul de bază indicele microcirculației s-a majorat de la 4,33 \pm 0,38 până la 4,51 \pm 0,29 un. perf. ($p > 0,1$) și a fost înregistrată tendința de majorare a coeficientului de variabilitate și a indicelui microcirculației, însă datele erau statistic neveridice.

Tabelul 4

Valorile indicelui fagocitar, al numărului fagocitar și al concentrației imunoglobulinelor sub influența diferitor scheme de tratament la ziua a 5-a de tratament

Indicii	Lotul I (n = 20)	Lotul II (n = 20)	Lotul III (n = 20)
Ig G, g/l	2,1 \pm 0,12*	2,2 \pm 0,11*	1,87 \pm 0,01
Ig A, g/l	0,52 \pm 0,01*	0,58 \pm 0,01*	0,43 \pm 0,03
Ig M, g/l	0,07 \pm 0,01*	0,06 \pm 0,01*	0,1 \pm 0,015
IF, %	84,1 \pm 0,72*	92,8 \pm 0,81*	53,5 \pm 2,1
NF	8,8 \pm 0,05*	9,5 \pm 0,04*	5,82 \pm 0,06

Notă: * $p < 0,05$ – diferența statistică între datele loturilor de bază și celui martor.

Terapia aplicată a influențat pozitiv starea microcirculației sistemice. Astfel, la 75%, 80% și 20% cazuri din loturile I, II și III respectiv, s-a înregistrat normalizarea completă a tabloului microcirculației, procentajul dereglărilor microcirculatorii severe a diminuat de la 70% până la 20% cazuri, de la 75% până la 10% cazuri și de la 70% până la 50% cazuri în loturile I, II și III, respectiv, iar partea dereglărilor microcirculatorii medii s-a majorat de la 10% până la 30%, de la 10% până la 45% și de la 15% până la 20% cazuri în loturile I, II și III, respectiv. În pofida remisiunii clinice semnificative a indicelui microcirculației conjunctivale în lotul II, care a administrat soluția ozonată, trebuie menționat că acesta rămânea mai pronunțat decât la persoanele condiționat sănătoase ($15,4 \pm 0,33$ puncte).

În ultimii ani au fost publicate date despre rolul citokinelor în reglarea proceselor inflamatorii și regenerării din țesuturile ochiului. Citokinele formează un sistem unic și integrat de control al stării de homeostază a organismului în cazul pătrunderii agenților patogeni sau dereglarea integrității țesuturilor. Citokinele controlează intensitatea și durata răspunsurilor inflamator și imun, datorită cărui fapt acestea se secretă tranzitoriu și posedă un timp de înjumătățire scurt. Aceste substanțe biologice active au un efect scontat în concentrații foarte mici (circa 10-15 M), interacționând cu receptorii înalt sensibili de pe suprafața celulelor-țintă [12].

Citokinele reglează, mai întâi de toate, desfășurarea reacțiilor locale de apărare din țesuturi, implicând în proces multiple celule sanguine și endoteliale ale țesutului conjunctiv

Distrucția locală a țesuturilor, ca rezultat al leziunii, provoacă procese de proteoliză locală cu formarea metaboliților secundari ai descompunerii proteice; aceștia la rândul lor stimulează migrarea neutrofililor și a mononuclearelor în focarul inflamator. Contactul cu excitantul reprezintă un semnal de sinteză a citokinelor proinflamatorii pentru celulele de tip monocitar-macofagal: interleukinelor – IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF, cât și -interferonului (γ -INF). Totalitatea acestor citokine formează un sistem de protecție nespecifică antibacteriană și antivirală. Ca rezultat al stimulării autocrine, se induce sinteza radicalilor de superoxid și nitroxid, prostaglandine și leucotriene. Însă, în urma efectului paracrin asupra endotelocitelor vaselor sanguine, se majorează expresia moleculelor cu adezivitate înaltă pentru neutrofile, monocite și limfocite, care permit migrarea transendotelială a acestor celule și mobilizarea lor în focarul de leziune. Totodată, aceleași citokine activează în focarul inflamator proprietățile leucocitelor polimorfonucleare (PML): fagocitoza, explozia oxigenică și degranularea.

Paralel cu sinteza și secreția citokinelor proinflamatoare, ca răspuns la inducerea excitantului de către lipopolizaharid, mononuclearele produc și citokine antiinflamatorii, care controlează strict activitatea celulelor-efectoare ale inflamației și împiedică lezarea masivă a celulelor și țesuturilor organismului. Printre aceste citokine cel mai bine sunt studiate IL-4, IL-10 și factorul- ρ de transformare a creșterii. Mecanismele lor de efect antagonist sunt diferite: inhibarea expresiei genelor citokinelor proinflamatorii, inducția prin alegere a sintezei citokinelor IL-4, IL-10 sau reglarea expresiei receptorilor celulari ai IL-1 β și TNF.

În acest fel, datorită prezenței sistemelor de citokine pro- și antiinflamatorii, se produce reglarea atât benefică, cât și malefică a funcțiilor celulelor-efectoare ale inflamației din focarul patologic. Sensul fiziologic al reglării de acest tip este legat în

primul rând de necesitatea de tranziție a infiltrării neutrofilice a focarului lezional în infiltrarea monocitar-macofagală pe parcursul evoluției bolii, cât și de evitarea hiperactivării neutrofililor cu istovirea posibilităților lor funcționale și dezvoltarea stărilor imunopatologice.

Nimerind în focarul inflamator, mononuclearele sunt supuse influenței a multipli factori locali, printre care se află atât agentul cauzal al inflamației (de exemplu microorganismul), cât și flogogenii endogeni – componenții complementului, prostaglandinele ș.a. Ca rezultat, are loc activarea mononuclearelor, care multiplică capacitatea bactericidă și potențialul citotoxic al celulelor-efectoare ale inflamației. Putem presupune că administrarea preparatului Bio-R în sacul conjunctival și a soluției ozonate intravenos și parabolbar în ulcerele corneene conduce la crearea în focarul inflamator a unei concentrații ridicate de celule din populația dată, accelerând procesul exudativ-distructiv și influențând procesul patofiziologic la diferite etape. Astfel, spre exemplu, datorită acțiunii citokinelor proinflamatorii are loc recrutarea adițională a PML în focarul inflamator cu dezvoltarea ulterioară a exploziei respiratorii, stimulării degranulării, inducției sintezei și secreției enzimelor lizozomale și a factorilor bactericizi, formării căii autocrine de reglare celulară [14]. Posibil că, în rezultatul funcționării cooperante a fagocitelor polinucleare migrate în focarul inflamației exudativ-distructivă sub influența Bio-R, se produce accelerarea curățirii de mase necrotice, ceea ce s-a demonstrat prin obținerea rezultatelor cercetării clinice prezentate în Tabelul 2 și transformarea procesului inflamator-distructiv într-un proces regenerativ.

Este necesar de accentuat că procesul fibroplastic, mersul căruia este controlat de multiple mecanisme, apare în profunzimea infiltratului celular din focarul inflamator și depinde atât de caracteristicile morfo-funcționale ale fibroblaștilor, cât și de cascadele complexe de interacțiuni intercelulare care apar în acest proces. Printre acestea, un rol important îl are activitatea tandemului celular „macofag-fibroblast” și triada „limfocit-macofag-fibroblast”.

Datorită sintezei factorilor stimulatori ai funcției fibroblastice, mononuclearele mediază unul dintre principalele mecanisme de includere a fibroblaștilor în procesele reparative și reprezintă veriga de legătură dintre fibrogenază și homeostază. În plan morfologic, interacțiunile macofago-fibroblastice conduc la migrarea și accelerarea proliferării fibroblaștilor, diferențierea lor și producerea componentelor matricei extracelulare, ceea ce determină închiderea defectului ulceros cu țesut conjunctiv și formarea opacității mai mult sau mai puțin accentuate în sechelele maladiei. Însă, în dependență de alternarea stărilor pe parcursul procesului inflamator, din contul enzimelor colagenice și a altor hidrolaze, mononuclearele pot, de asemenea, să participe la resorbția substanței interstițiale, să secrete factori care stimulează producerea colagenazei în fibroblaști și a factorilor care accelerează fagocitoza fibrelor de către fibroclaști. Probabil, migrarea adițională a celulelor mononucleare în focarul inflamator determină includerea mecanismelor de inhibare a producerii excesive de țesut conjunctiv, conturând limita dintre procesele de distrucție și regenerare. O mare parte dintre fibroblaști diferențiază în fibrociții puțin activi sub influența stimulilor umorali și a factorilor microambianței. Concomitent are loc accelerarea procesului de fibroclazie, care determină remodelarea și involuția țesutului fibros nou-format.

Toate aceste particularități condiționează formarea opacităților corneene cu o suprafață mai mică.

Rezultatele studiului efectuat și datele literaturii indică la faptul că includerea Bio-R și a soluției ozonate în tratamentul complex al ulcerului cornean favorizează convalescența mai rapidă a pacienților și minimalizează complicațiile în comparație cu tratamentul de bază.

Concluzii

1. Includerea ozonului și a preparatului Bio-R în componența farmacoterapiei de bază a ulcerului cornean determină diminuarea duratei și a intensității manifestărilor inflamatorii, ale edemului stromal, disconfortului ocular subiectiv, ceea ce îmbunătățește calitatea vieții pacientului.

2. Administrarea locală în complex a preparatului Bio-R și a soluției ozonate, în cazul ulcerului cornean, accelerează tranziția procesului inflamator în faza de regenerare, astfel contribuind la epitelizarea mai precoce și formarea opacității corneene de o suprafață și intensitate mai mică.

3. Metoda de tratament al ulcerului cornean cu administrarea Bio-R și a soluției ozonate reduce de 3 ori numărul complicațiilor patologiei date și se caracterizează prin lipsa reacțiilor adverse la preparatul respectiv.

4. Includerea ozonului și a preparatului Bio-R în complexul tratamentului standard al ulcerului cornean manifestă efect pozitiv asupra peroxidării lipidice, potențează sistemul antioxidant și mobilizarea mai eficientă a rezervelor organismului.

Bibliografie

1. REPOSE I.S., FEIGENBAUM S.R. Am. J. Ophthalmol. 2007; 1: 39-47.
 2. АВЕТИСОВ С.Э., ПЕТРОВ С.Ю., БУБНОВ И.А., АВЕТИСОВ К.С. Современные методы диагностики и лечения заболеваний роговицы и склеры. М. 2007; 240-242.
 3. Введение в методы культуры клеток, биоинженерии органов и тканей /Под ред. В. В. Новицкого, В. П. Шахова. - Томск, 2004. - С. 165-167.
 4. ДАУТОВА З.А. Разработка и применение новых препаратов ранозаживляющего и антибактериального действия в офтальмологии: Автореф. дисс. д-ра мед. наук. - Уфа, 2000, 32 стр.
 5. НЕСТЕРОВА И. В., КОЛЕСНИКОВА Н. В. // Rus. J. Immunol. - 2004. - Vol. 9. - Suppl. 1. - P. 17.
 6. РАБСОН А., РОИТ А., ДЕЛВЗ П. Основы медицинской иммунологии: Пер. с англ. - М., 2006.
 7. ТАРАСОВА Л.Н., КУДРЯШЕВА Ю.И. Новые технологии в лечении язвы роговицы: науч.-практич. конф. - Москва, 2005 - стр. 673-678.
 8. ТРУФАНОВ С.В. Актуальные вопросы офтальмологии: Всероссийская науч. конф. Молодых ученых - Москва, 2006 - стр. 68-70.
 9. ШАИМОВА В.А. Гнойные язвы роговицы (клиника, диагностика, лечение): Дисс. канд. мед. наук - Челябинск, 1999 - 148 стр.
 10. ГРУША Я.О., КАСПАРОВ А.А., КИСЕЛЕВА Т.Н. и др. Комбинированное хирургическое лечение язвы роговицы. Вестник офтальмологии, 2008. №6 (124). Стр. 57-59.
 11. ЛАЗУК В.А., МАЛШКОНЯН В.Р., ВАРНАКОВ С.И. и др. Анализ структуры офтальмологических больных, получавших высокотехнологичные (дорогостоящие) виды медицинской помощи в лечении глазных болезней. РАМН, 2005 и 2006 гг. стр. 61-63.
 12. КОЗЛОВ В.А. Некоторые аспекты проблемы цитокинов. В: Цитокины и воспаление. 2002, № 1 (1), с. 5-8.
 13. ПИКСИН И.Н., НЕВЕРОВА Е.А., КУЛИКОВА Н.П., АКСЕНОВА С.В. Динамика некоторых показателей перекисного окисления липидов у больных первичными и рецидивирующими увеитами на фоне введения медицинского озона в комплексном лечении. Вестник физиотерапии и курортологии 2006; 5: 9-10.
 14. СИМБИРЦЕВ А.С. Цитокины: классификация и биологические функции. В: Цитокины и воспаление. 2004, № 3 (2), с. 16-22.
-

ОПЫТ ТЕРАПИИ ХОЛУДЕКСАНОМ БОЛЬНЫХ С НЕАЛКОГОЛЬНЫМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ

EFFICIENCY OF CHOLUDEXAN IN PATIENTS WITH NON-ALCOHOLIC STEATOHEPATITIS

Людмила ДАВИД

Кафедра Фармакологии и Клинической Фармакологии Государственного Университета Медицины и Фармации "Николае Тестемичану"

Резюме

Введение: У большинства пациентов с патологией печени выявляются при знаки неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), который является фактором риска для развития гепатокарциномы. Частота НАСГ варьирует от 5% до 20%, у пациентов с высокими уровнями трансаминаз эта патология диагностируется в 11% случаев. **Цель исследования:** Изучить эффективность и безопасность холудексана у больных с неалкогольным стеатогепатитом. **Материал и методы:** В исследование были включены 25 пациентов с НАСГ у которых были изучены выраженность болевого и астенического синдромов, индекс массы тела, маркеры цитолитического и желтушного синдромов в процессе использования Холудексана. **Выводы:** Проведенное исследование показало, что включение Холудексана в базисную терапию неалкогольного стеатогепатита приводит к более быстрому купированию болевого и желтушного синдромов, нормализации маркеров синдрома цитолиза, уменьшению гепатомегалии в 4,4 раза.

Summary

Introduction: Half of the patients with liver pathology suffer of non-alcoholic steatohepatitis (NASH), which is a risk factor for the development of the hepatocellular carcinoma. The prevalence of NASH varies from 5% to 20%. In Europe, NASH is diagnosed in approximately 11% of the patients with high values of serum transaminases. **Aim of the study:** to study the efficiency and safety of the hepatoprotector Holudexan in patients with NASH. **Material and methods:** the study included 25 patients with NASH. Were studied the following parameters: the intensity of the pain and astenical syndromes, the index of the body mass, the markers of the cytotoxic and icterical syndromes and the serum lipids. **Conclusions:** the study revealed that the treatment with Holudexan, included in the base therapy of the patients with nonalcoholic steatohepatitis, decrease more rapidly the pain and icteric syndrome and 4,4 times – the hepatomegaly, the values of the hepatic markers of cytolysis also came back to normal.

Введение

Согласно данным литературы, более половины больных с заболеваниями печени составляют пациенты с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), которая включает в себя стеатоз, стеатогепатит, фиброз, цирроз печени. У таких больных повышен риск развития гепатоцеллюлярной карциномы [1, 2]. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени колеблется от 5 до 20%, а стеатогепатита – 2-3% [3]. В европейских странах стеатогепатит диагностируют приблизительно у 11% пациентов, которым проводят биопсию печени в связи с повышенным уровнем трансаминаз сыворотки крови. У тучных людей распространенность стеатогепатита выше, составляет 19% и только в 2,7% случаев стеатогепатит диагностируется при нормальном весе [4, 5]. В основе патогенеза НАЖБП, согласно современным данным, лежит инсулинорезистентность (ИР), являющаяся важной составляющей метаболического синдрома (МС). Помимо ИР, МС характеризуется нарушением углеводного обмена (как правило, в виде сахарного диабета – СД типа 2), ожирением в сочетании с дисбалансом липопротеидов плазмы крови и артериальной гипертензией (АГ). К дополнительным изменениям относят гиперурикемию,

синдром поликистозных яичников и снижение фибринолиза [6]. В развитии НАЖБП выделяют 2 этапа: 1-й - развитие ИР, приводящей к стеатозу печени; 2-й – развитие окислительного стресса, ответственного за стеатогепатит [6,7,8]. Целями терапии при неалкогольном стеатогепатите (НАСГ) являются снижение уровня цитолиза, уменьшение содержания липидов в печени и улучшение гистологической картины. До настоящего времени не разработано строгих схем ведения пациентов с НАСГ. Поскольку этиопатогенетические механизмы НАСГ полностью не изучены, терапия остается эмпирической и ограничена рассмотрением патологических состояний, связанных с развитием НАСГ. Исходя из патогенеза НАСГ, механизм развития которого включает накопление триглицеридов и активацию перекисного окисления липидов, актуальным представляется использование препаратов эссенциальных фосфолипидов [8, 9]. Применение эссенциальных фосфолипидов основано на свойствах фосфатидилхолина нормализовать метаболизм клетки за счет восстановления структурно-функциональной целостности клеточных мембран гепатоцитов. Результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований демонстрируют выраженные репаративные свойства эссенциальных

фосфолипидов при повреждении печени различной этиологии. В ряду этих свойств наиболее важной является антиоксидантная и антифибротическая активность эссенциальных фосфолипидов, реализующаяся через разнообразные биохимические механизмы [10]. Благодаря сочетанию положительных эффектов эссенциальные фосфолипиды широко используют в гастроэнтерологии и, в первую очередь, при метаболических заболеваниях печени [4, 5, 8, 10]. Клиническое значение эссенциальных фосфолипидов, несмотря на их длительное применение в медицине, возрастает, а круг показаний к их использованию расширяется. Широкий выбор средств воздействия на различные факторы патогенеза НАСГ и отсутствие единого подхода к лечению данного заболевания определяют необходимость дальнейших исследований с целью оценки эффективности различных фармакологических средств и оптимизации существующих схем лечения.

Цель исследования

Изучить эффективность и безопасность холудексана у больных с неалкогольным стеатогепатитом.

Материал и методы

В исследование были включены 25 пациентов с НАСГ в возрасте 20-60 лет с ультразвуковыми признаками жирового гепатоза. Средний возраст больных составил $52,8 \pm 2,32$ года. Среди них было 10 мужчин (средний возраст – $54,2 \pm 2,9$ года) и 15 женщин (средний возраст – $51,4 \pm 3,5$ года).

Из исследования исключались больные СД, с признаками вирусного, алкогольного, аутоиммунного гепатита или другого этиологически верифицированного гепатита, пациенты с циррозом печени.

До и после терапии у всех пациентов оценивалась интенсивность болевого и астенического синдромов по 3-балльной системе: 3 балла – ежедневная боль, интенсивная; 2 балла – не ежедневная, низкой интенсивности; 1 балл – редко возникающая, низкой интенсивности; 0 баллов – отсутствие болевого и(или) астенического синдромов.

Всем пациентам проводилось комплексное обследование с оценкой в динамике индекса массы тела, биохимических показателей сыворотки крови: синдрома цитолиза; холестаза; уровня липидов в сыворотке крови.

Оценка качества жизни (КЖ) проводилась согласно опроснику SF-36, состоящему из 36 вопросов и включающему 8 шкал. Ответы на вопросы выражались в баллах от 0 до 100. Большее количество баллов соответствовало более высокому КЖ.

Шкалы соответствовали следующим характеристикам:

- физическое функционирование (ФФ) – степень, в которой здоровье лимитирует выполнение физических нагрузок (самообслуживание, ходьба, подъем по лестнице, перенос тяжестей и т.п.);
- влияние физического состояния на ролевое функционирование (РФ) – выполнение будничной деятельности;
- выраженность болевого синдрома (Б) – интенсивность боли и ее влияние на способность заниматься повседневной деятельностью, включая работу по дому и вне дома;

- общее состояние здоровья (ОЗ) – оценка больным состояния своего здоровья в настоящий момент и перспектив лечения;
- витальность (энергичность) – Ж – ощущение себя полным сил и энергии или, напротив, обессиленным;
- социальное функционирование (СФ); определяется степенью, в которой физическое или эмоциональное состояние ограничивает социальную активность (общение);
- влияние эмоционального состояния на ролевое функционирование (РЭ); предполагает оценку степени, в которой эмоциональное состояние мешает выполнению работы или другой повседневной деятельности (включая большие затраты времени, уменьшение объема работы, снижение ее качества и т.п.);
- психическое здоровье (ПЗ); характеризует настроение (наличие депрессии, тревоги, общий показатель положительных эмоций).

Исходно у всех больных выявлен абдоминальный тип ожирения. Избыточная масса тела верифицирована у 5 человек (ИМТ – $28,5 \pm 0,68$ балла); у 5 – ожирение I степени (ИМТ – $32,9 \pm 0,45$ балла); у 8 – II степени (ИМТ – $37,9 \pm 0,9$ балла); у 7 – III-IV степени (ИМТ – $48,1 \pm 1,9$ балла).

У всех пациентов, согласно критериям АТР III / NCEP-2001, диагностирован МС.

Пациентам были рекомендованы гипокалорийная диета и адекватная физическая нагрузка, а также терапия холудексаном в дозе 900 мг/сут на протяжении 3 мес. Кроме того, больные получали назначенную ранее гипотензивную терапию.

Об эффективности терапии судили по динамике ключевых показателей МС (масса тела и ИМТ, АД, уровень липидов) и выраженности синдрома цитолиза. Учитывалась переносимость препарата.

Для оценки эффективности лечения с учетом небольшой по численности группы использовался парный критерий Стьюдента, измерялось значение признака до лечения и после терапии.

Результаты исследования и обсуждение

Исходные биохимические показатели крови у пациентов исследуемой группы представлены в Таблице 1.

Из представленных в таблице 1 данных видно, что до начала лечения синдром цитолиза выявлен у 16 человек (ферменты цитолиза – не выше 3 норм): активность АЛТ – в среднем $1,15 \pm 0,12$ мкмоль/л (норма – 0,1-0,68 мкмоль/л), уровень АСТ – в среднем $0,79 \pm 0,05$ мкмоль/л (норма – 0,1-0,45 мкмоль/л), т.е. имелись признаки стеатогепатита. Маркеры холестаза: щелочная фосфатаза – ЩФ (норма м 70-200 ед./л) и ГГТП (норма 0,25-1,77 ммоль/л) м были незначительно повышены соответственно у 9 ($245,0 \pm 35,6$ ед./л) и у 4 человек ($14,2 \pm 1,7$ ммоль/л) (таблица 1).

Динамика массы тела и ИМТ в ходе терапии холудексаном представлена в таблице 2.

В ходе комплексной терапии с включением холудексана (таблица 2) произошло достоверное снижение массы тела и ИМТ: среднее значение изменений составило соответственно $7,41 \pm 2,9$ и $2,86 \pm 1,3$ (парный критерий Стьюдента, $p=0,0001$).

Под воздействием гипотензивных препаратов, диеты

Таблица 1

Исходные биохимические показатели у пациентов исследуемой группы

Показатель		Число пациентов (n=25)		Mean	m
		абс.	%		
АЛТ, мкмоль/л	>0,68	16	64,0	1,29	0,12
	≤0,68	9	36,0	1,1	0,04
АСТ, мкмоль/л	>0,45	16	64,0	0,77	0,05
	≤0,45	9	36,0	0,35	0,02
ЩФ, ед./л	>170	9	36,0	243,6	36,8
	≤170	16	64,0	134,6	6,2
ГГТП, ммоль/л	>4,0	4	16,0	6,96	243,6
	≤4,0	19	76,0	1,5	0,16
Холестерин, ммоль/л	>5,3	14	56	6,47	0,27
	≤5,3	11	44	4,6	0,27
Триглицериды, ммоль/л	>1,1	14	56	1,9	0,27
	< 1,1	11	44	1	0,009

и приема холудексана через 3 месяца после начала терапии произошло достоверное снижение САД и ДАД со 152,8±2,9 и 93,0±1,8 мм рт. ст. до 125,4±2,5 и 80,3±1,4 мм рт. ст. (p=0,0001).

После 3-месячной терапии произошло достоверное уменьшение или полное купирование болевого и (или) астено-вегетативного синдрома. Уровень астено-вегетативного синдрома снизился с 1,55±0,12 до 0,51±0,13 балла (при 3-балльном уровне оценки; среднее значение изменений – 1,02±0,13; p=0,0001).

Комплексное лечение с применением холудексана (таблица 3) привело к уменьшению или нормализации активности аминотрансфераз сыворотки крови. Так, показатели активности АЛТ в сыворотке крови снизились с 1,15±0,12 до 0,72±0,03 мкмоль/л; среднее значение изменения – 0,41±0,08 (95% доверительный интервал – ДИ; 0,23-0,58; p=0,0001), что является достоверным показателем улучшения функционального состояния печени.

Из приведенных в таблице 3 данных видно, что под влиянием холудексана достоверно снижался средний уровень общего холестерина на 19,7 %, липопротеиды низкой плотности уменьшились на 37,2 %, триглицериды – на 32,9%. В ходе лечения выявлена тенденция к повышению липопротеидов высокой плотности на 4,72%.

В Таблице 4 приведены данные ультразвукографического исследования, свидетельствующие о значимом изменении структуры печени на фоне терапии, включающей холудексан. У большинства больных, получавших холудексан, выявлено уменьшение размеров правой доли

Таблица 2

Динамика массы тела и ИМТ в ходе терапии холудексаном (M±m)

Срок исследования	Масса тела, кг	ИМТ
Исходно	101,24±2,86	36,93±1,43
Через 1 мес	99,45±3,23	36,07±1,42
Через 2 мес	96,58±2,78	34,98±1,23
Через 3 мес	93,81±2,73	34,13±1,34

Примечание. Различия с исходными показателями достоверны при p<0,001.

Таблица 4

Динамика ультразвукографических маркеров НАСГ

Ультрасонографические маркеры	Число пациентов (n=25)	
	Исходные данные	После курсового лечения
Размеры левой доли, мм: п/з	102,6 ± 8,1	65,1 ± 12,9*
	в/н	78,5 ± 8,4
Размеры правой доли, мм: п/з	137,5 ± 7,1	92,2 ± 6,1*
	в/н	107,9 ± 8,1
Эхогенность паренхимы, баллы	1,49 ± 0,07	0,75 ± 0,01*
Однородность паренхимы, баллы	0,95 ± 0,03	0,45 ± 0,02*
Импеданс, ед.	0,89 ± 0,05	0,41 ± 0,03*

Примечание. *P < 0,05 по сравнению с исходными данными; п/з — передне-задний размер, в/н — верхне-нижний размер.

Таблица 3

Динамика биохимических показателей после 3 месяцев терапии (все пациенты; M±m)

Показатель	До терапии	После терапии	Среднее значение изменений	95% ДИ	p
Активность АЛТ, мкмоль/л	1,15±0,12	0,72±0,03	0,43±0,07	0,23-0,58	0,0001
Активность АСТ, мкмоль/л	0,79±0,05	0,38±0,03	0,41±0,03	0,14-0,33	0,0001
Уровень ЩФ, ед./л	206,8±16,2	149,9±5,3	56,4±11,2	76,1-76,1	0,007
Уровень ГГТП, ммоль/л	2,3±0,5	1,3±0,2	1,0±0,35	0,06-2,0	0,039
Уровень холестерина, ммоль/л	5,73±0,3	4,68±0,1	1,0±0,5	0,41-1,4	0,001
Уровень триглицеридов, ммоль/л	1,64±0,2	1,13±0,04	0,51±0,12	0,03-0,8	0,037

печени, преимущественно передне-задних размеров. Параметры, отражающие плотность печени (эхогенность, однородность паренхимы и импеданс) уменьшились в 1,9; 2,1 и 2,2 раза соответственно.

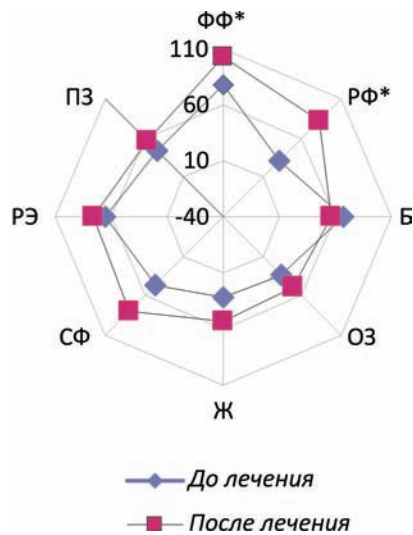


Рисунок 1. КЖ больных с НАСГ в динамике комплексной терапии с включением холудексана.

Звездочкой отмечены шкалы, для которых динамика показателей достоверна при $p < 0,05$.

Через 3 месяца терапии отмечено улучшение показателей КЖ по всем 8 шкалам SF-36, отражающим как физическое, так и психологическое здоровье с достоверным повышением показателей КЖ после лечения по шкалам СФ и ФФ (см. Рис. 1).

Все больные переносили терапию холудексаном хорошо; нежелательных побочных явлений не наблюдалось.

Таким образом, комплексная терапия НАСГ с включением холудексана в дозе 900 мг/сут способствовала купированию ключевых проявлений метаболических нарушений, составляющих основу патогенеза данного страдания: уменьшению массы тела, ИМТ, а также уменьшению или нормализации активности аминотрансфераз, уровня липидов. У всех больных улучшились показатели КЖ, особенно – ФФ и СФ, т.е. способность к выполнению физических и социальных нагрузок в процессе лечения возросла.

Выводы

1. Включение холудексана в комплексную терапию больных с неалкогольным стеатогепатитом обеспечивает достоверное снижение активности ферментов цитолиза и показателей холестаза;

2. Холудексан является фармакологическим средством, которое благоприятным образом воздействует на ведущие звенья патогенеза неалкогольного стеатогепатита и способствует нормализации обмена липидов и липопротеидов.

Литература

1. ARGO C. K., AL-OSAIMI A. M. Therapy of NAFLD: insulin sensitizing agents // J. Clin. Gastroenterol. - 2006; 40 (3; 1): 61-66.
2. ERSOZ G., GUNSAR F., KARASU Z. et al. Management of fatty liver disease with vitamin E and C compared to ursodeoxycholic acid treatment // Turk. J. Gastroenterol. - 2005; 16 (3): 124-128.
3. LEON A. ADAMS, PAUL A., KEITH D. Lindor Nonalcoholic fatty liver disease // CMAJ. - 2005; 29: 172.
4. LONARDO A. Review article: hepatic steatosis and insulin resistance // Aliment Pharmacol Ther. - 2005; 22 (2): 64-70.
5. PATTON H. M., SIRLIN C, BEHLING C. et al. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease: a critical appraisal of current data and implications for future research // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. - 2006, oct; 43 (4): 413-427.
6. RODEN M. Mechanisms of Disease: hepatic steatosis in type 2 diabetes-pathogenesis and clinical relevance // Nat Clin Pract Endocrinol Metab. - 2006, Jun; 2 (6): 335-348.
7. ZACHARY T., BLOOMGARDEN M. D. Insulin resistance syndrome and nonalcoholic fatty liver disease // Diabetes Care. - 2005; 28:1518-1523.
8. БУЕВЕРОВ А. О., МАЕВСКАЯ М. В. Некоторые патогенетические и клинические вопросы неалкогольного стеатогепатита//Клин. перспек, гастроэнтер., гепатол. – 2003; 3: 2-7.
9. ЗИЛОВ А. В. Печень при метаболическом синдроме и инсулинорезистентности: взгляд эндокринолога // Клин. перспек. гастроэнтер., гепатол. – 2005; 5: 14-19.
10. ИЛЬЧЕНКО Л. Ю. Принципы лечения неалкогольного и алкогольного стеатогепатита // Фарматека. – 2005; 14: 21-24.



РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ПРОСТАТИТОМ КАТЕГОРИИ 3 С ПРИМЕНЕНИЕМ ПРЕПАРАТА «АДЕНОПРОСИН-250»

COMPLEX TREATMENT RESULTS OF PATIENTS SUFFERING FROM PROSTATITIS 3-RD CATEGORIES USING ADENOPROSIN-250

ГАЙБУЛЛАЕВ А.А., КАРИЕВ С.С.

Кафедра урологии и нефрологии института усовершенствования врачей,
Ташкент, Узбекистан

Введение

Хронический простатит (ХП) - заболевание, которое диагностируется при помощи клинических симптомов, микроскопии экспресата секрета простаты и его посевом, а также при исследовании отдельных образцов мочи (EAU Guidelines, 2008).

Частота ХП по разным данным составляет от 5 до 16% (Krieger J.N, Nyberg L. Jr, Nickel J.C, 1999), 30–58% (Соловьева Л.А., 2003), 8 - 35% в возрасте от 20 до 40 лет (Лопаткин Н.А., 1998).

По данным Национального Института Здоровья (НИН, USA, 1999) около 25% мужчин, страдающих урологическими заболеваниями, имеют симптомы простатита. В США число ежегодных посещений врачей по поводу ХП составляет 1 850 593 и превышает алогичный показатель для ДППЖ - 1 709 053 и рака предстательной железы - 887 341.

Всё же до сегодняшнего дня простатит остается недостаточно изученным и трудно поддающимся лечению заболеванием. Отсутствует единый подход к выбору оптимальных методов лечения. Оценка огромного числа методов лечения этого заболевания затруднена из-за отсутствия стандартизированной системы оценки результатов лечения. К тому же в последнее время простатит все чаще выявляется у пожилых мужчин, включая его сочетание с доброкачественной гиперплазией простаты. То есть становится очевидным не только медицинское, но и социальное значение проблемы повышения эффективности диагностики и лечения хронического простатита.

Для лечения применяются препараты различных групп: фторхинолоны, альфа-блокаторы, НПВС, биостимуляторы, экстракты различных растений. Точный механизм действия некоторых из них пока не вполне установлен. Исследованиями *in vitro* освидетельствована эффективность ингибирования 5-α-редуктазы и ароматазы, противовоспалительный эффект при опосредованном подавлении активности липооксигеназы. Существуют так же сведения об улучшении симптомов ХП при назначении

свеч для ректального применения различного состава. Преимуществом данных препаратов является фактически отсутствие у них побочных эффектов. Клиническими исследованиями было показано, что подобная терапия сравнима по эффективности с синтетическими средствами. В связи с ограниченностью числа клинических апробаций данные исследования приветствуются. Эти обстоятельства, послужили поводом к проведению углубленного исследования препарата «Аденопросин-250» у больных с хроническим абактериальным простатитом (ХАП).

Задачи исследования: Расширенное исследование спектра свойств ректальных свеч «Аденопросин-250» при простатитах категории IIIa и IIIb.

Обоснование

Согласно данным, предоставленным компанией производителем - «Аденопросин-250» представляет собой липопротеиды, экстрагированные из личинок насекомых вида Lepidoptere, которые оказывают антиоксидантное, вазопротективное, противовоспалительное и иммуномодулирующее действие. Биологически активные компоненты препарата снижают образование А2-фосфолипазы и высвобождение арахидоновой кислоты со снижением синтеза простагландинов и лейкотриенов (подавляет 5-липооксигеназу). Антиоксидантное действие выражается ингибированием перекисидации липидов за счет антиоксидантных водорастворимых соединений препарата. В результате чего препарат снижает проницаемость сосудов и уменьшает отек простаты, регулирует тонус и перистальтику нижних сегментов мочевыводящих путей, облегчая и снижая частоту мочеиспускания, особенно в ночное время. В итоге улучшаются уродинамические параметры и состояние пациентов с хроническим простатитом.

В открытое клиническое контролируемое исследование были включены 30 пациентов в возрасте от 24 до 48 лет с ХАП категорий IIIa и IIIb. Они были разделены на 2 группы. Первая группа - основная - 20 больных получали комплексное лечение (альфа-блокаторы, биостимулято-

ры) с включением препарата «Аденопросин-250». Вторая группа - Контрольная - 10 больных получали комплексное лечение без включения препарата «Аденопросин-250».

Критерии включения в испытание: хронический абактериальный простатит (категория IIIa и IIIb), согласие пациента.

Критерий исключения из испытания: повышенная чувствительность к компонентам препарата «Аденопросин-250», сопутствующие соматические патологии, отягощающие течение основного заболевания или в состоянии декомпенсации, РПЖ и ПСА > 4 нг/мл, отказ пациента от включения в исследование.

Мерами оценки эффективности препарата были выбраны две группы критериев. Первая группа - субъективные критерии: жалобы и ощущения пациентов. Вторая группа - объективные критерии: вопросник CHMT - IPSS, шкала качества жизни - QoL (BS), Индекс симптомов ХП - NIH-CPSI, шкала оценки мужской копулятивной функции (МКФ) - IIEF, протокол пальцевого ректального исследования (ПРИ), уровень ПСА (только для отбора), УЗИ (ТРУЗИ) ПЖ, порционный анализ мочи (Meyers-Stamey или Nickel), дневник мочеиспускания с записью времени мочеиспускания (средняя скорость потока мочи).

Сроки обследования: Обследование до приёма препарата (отбор) - № 0; Обследование на 10 - 11 сутки после начала приёма препарата (этапное) - №1; Обследование на 20 - 21 сутки после начала приёма препарата (заключительное) - №2

Схема назначения препарата: - по 1 суппозиторию 1 раз в день, перед сном, после очищения терминального отдела кишечника. Продолжительность лечения - 20 дней.

Результаты

Субъективные: Препарат переносился хорошо. Побочных реакций в течение всего курса терапии ни у одного пациента зарегистрировано не было. Субъективное улучшение, пациенты начинали отмечать в период 4-7х суток - в основной группе и в срок 9-12сутки - в контрольной группе.

Результаты объективных методов оценки.

В первую очередь нас интересовало, каково будет изменение симптомов нижнего мочевого тракта и качество

жизни пациентов (табл. 1). У пациентов основной группы после завершения курса лечения мы наблюдали противовоспалительную эффективность препарата, которая подтверждена достоверным снижением суммы баллов по параметрам боли и обструкции. Все больные отмечали улучшение симптомов в виде уменьшения или прекращения боли и дизурии. И как следствие этого улучшение качества жизни (QoL). Изменения по вышеуказанным позициям вопросников IPSS и NIH-CPSI в основной группе имели достоверное различие с исходными данными и наступали раньше чем в контрольной группе ($p < 0,05$).

Оценку сексуальной функции проводили на основе шкалы МКФ. У пациентов основной группы исходные данные составили - 14,9+2,8, что расценено как ЭД средней степени тяжести. Оценка №1 составила 16,4+3,1 хотя и не имела достоверного различия с исходным показателем, но уже была расценена, как ЭД легкой степени. Показатель №2 составил - 18,8+2,5 и уже имел достоверное различие ($p < 0,05$).

В контрольной группе эти показатели составили 14,5+3,5, 15,1+4,1 и 16,8+4,1 соответственно. Эти данные имеют достоверное различие с исходными данными, но не достоверны по сравнению с основной группой ($p > 0,05$).

Ректальные исследования ПЖ, проведенные после лечения обнаружили, что болезненность простаты у пациентов, получавших местное лечение свечами «Аденопросин-250», сохранялась лишь у 3 (15%) больных; у 17(85%) больных на 20-21 сутки после лечения болезненность простаты не наблюдалась. В противоположность, у пациентов, не получавших местно каких-либо препаратов, болезненность железы при ПРИ сохранилась после завершения курса лечения у 4 (40%) из 10, что в сравнительном аспекте оказалось выше, чем в основной группе.

Показатель уровня ПСА в сыворотке крови был исследован у всех больных только для отбора в исследование. Величина его в основной (20) и контрольной (10) группах не превышал 4 нг/мл - и составила 2,46+1,7 и 2,52+1,8 нг/мл соответственно.

Анализ данных ультразвукового исследования показал, что после проведенного лечения наблюдается тенденция уменьшения размеров простаты, что возможно

Таблица 1

Показатели эффективности препарата по вопросникам CHMT (NIH-CPSI и IPSS, QoL)

	Группа	№0	№1	№2	P
Боль	Основная	10,0+0,5	4,5+0,5*	4,0+0,5	< 0,05
	контроль	10,5+0,5	6,5+0,5	5,0+0,5	
Симптомы обструкции	Основная	9,2+0,3	5,7+0,2	5,2+0,2	< 0,05
	контроль	9,0+0,5	6,5+0,5	6,0+0,5	
Мочевые симптомы	Основная	11,8+1,1	8,2+1,0	7,5+1,0	> 0,05
	контроль	11,5+0,5	9,0+0,5	8,5+0,5	
Качество жизни	Основная	7,8+0,6	3,9+0,3*	3,5+0,3	< 0,05
	контроль	8,0+0,5	5,0+0,5	4,0+0,5	< 0,05
сумма баллов	Основная	25,9+1,5	18,2+0,7*	15,9+0,3*	< 0,05
	контроль	24,5+1,5	21,5+0,5	20,5+0,5	< 0,05

* $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой

Таблица 2

Показатели эффективности препарата по УЗИ (ТРУЗИ ПЖ)

	Группа	№0	№1	№2	P
Поперечный	Основная	24,5+0,5	23,7+0,5	23,8+0,8	> 0.05
	Контроль	25,9+0,7	24+0,6	22,9+0,7	> 0.05
Продольный	Основная	19,8+0,8	18,91+0,5	18,2+0,6	> 0.05
	Контроль	20,2+1,1	19,8+1,5	19,2+1,1	> 0.05
Сагиттальный	Основная	18,2+1.3	17,1+0.7	16,3+0,8	> 0.05
	Контроль	18,51+1.2	17,9+1.4	17,2+1,2	> 0.05
Вес железы	Основная	25,6+2,8	24,7+3,1	24,5+2,6	> 0.05
	Контроль	24,9+3,1	24,1+2,8	24,7+2,5	> 0.05

Таблица 3

Показатели эффективности препарата по локализационной пробе (модифицированный анализ по Meares-Stamey, лейко в 1мл)

Основная группа N=20	№0	№1	№2	P
VB I (лейк/1 мл)	2764,8+115,8	2428,6+186,4	2142,3+185.4	> 0.05
VB II(лейк/1 мл)	2800,0+103.5	2750,3+110.7	2150,5+121.6	> 0.05
EPS (лейк в п.з.)	14,2+0.5	13,9+0.7	12,4+0.8	> 0.05
VB III(лейк/1 мл)	3360,5+704.3	3490,5+752,3	2270,3+595,8	> 0.05
Контрольная группа N=10				
VB I (лейк/1 мл)	2150,5+113.6	2560,0+145.5	2353,6+155.4	> 0.05
VB II(лейк/1 мл)	2565,5+96.5	2560+105.5	2355,0+121.6	> 0.05
EPS (лейк в п.з.)	15.5+0.5	16.6+1.9	13.5+0.9	> 0.05
VB III(лейк/1 мл)	2350+260.5	2805,5+650.5	1880,9+250,0	> 0.05

связано с исчезновением воспалительного отека. Достоверных различий (см табл. 2) у больных основной группы по сравнению с контрольной не отмечались ($p > 0,05$).

Всем пациентам проводили модифицированный порционный анализ мочи по Meares-Stamey (подсчёт количества лейкоцитов в каждой порции на 1 мл). В исходных результатах данных за ИМТ не выявили, как и не было обнаружено микрофлоры при бактериологическом исследовании экспрессата простаты. Это характерно для абактериальных простатитов, которые и были отобраны для исследования. Количество лейкоцитов в первой и второй порциях мочи до и после лечения соответствовали норме. У пациентов получавших «Аденопросин-250» количество лейкоцитов в экспрессате и 3 порции мочи так же было в пределах нормы. В процессе лечения они не претерпели достоверных изменений ($p > 0,05$), хотя и наблюдалась тенденция к снижению (табл. 3). В контрольной группе показатели были аналогичны основной группе. Но здесь мы наблюдали наоборот тенденцию роста количества лейкоцитов 1 мл, которая не превышала уровень здоровых лиц и так же была не достоверна (табл. 3).

Наблюдающаяся после проведенного лечения тенденция снижения количества лейкоцитов в соке простаты и в порции мочи, полученной после массажа простаты, хотя и не имеет значимого различия с исходными показателями, всё же на наш взгляд подтверждает способность препарата в определенной степени снижать лейкоцитарный отёк.

Представление о состоянии уродинамики нижних мочевых путей получали по данным дневников диуреза (табл. 4). В основной группе наблюдалось несколько выраженное и в меньшие сроки улучшение качества мочеиспускания. Улучшение наблюдали за счёт снижения частоты мочеиспусканий и увеличения объёма мочи в разовых порциях. Обнаружена так же положительная тенденция роста средней скорости потока мочи и снижения частоты ночных пробуждений для опорожнения мочевого пузыря (никтурии). В основной группе положительная динамика в уродинамических показателях была выражена более ярче, хотя и имела достоверного различия по сравнению с контрольной группой ($p > 0,05$).

Таблица 4

Показатели уродинамики НМП

N=30		№0	№1	№2	P
Средняя скорость потока мочи (мл/сек)	Основная	9.6+1.5	10,7+2.6	12,8+2.7	> 0.05
	Контроль	9,8+1,7	10,2+2,1	11,5+2,2	> 0.05
Средний объем в разовой порции (мл)	Основная	101.3+13.3	140.7+18.3	164.5+15.5	< 0.05
	Контроль	100.5+10.5	115.3+11.1	130.3+17.1	< 0.05
Никтурия	Основная	2,5+0,7	1,5+0,3	1,1+0,2	< 0.05
	Контроль	2.4+0.5	1,9+0,5	1,4+0,2	< 0.05

Заключение:

В комплексе лечения простатита категории III «Аденопросин-250» оказывает положительное действие на основные симптомы заболевания:

- Субъективно – препарат хорошо переносится, побочных эффектов не наблюдалось;
- Снижает ирритативные мочевые факторы;
- Улучшает качество мочеиспускания за счёт снижения частоты и увеличения объёма в порциях;
- Достоверно и раньше снижает никтuriю за счёт уменьшения воспаления;
- Способствует более раннему уменьшению расстройств МКФ;

– Полученный клинический эффект в основной группе с использованием препарата «Аденопросин-250» оказался более выраженным.

Таким образом, препарат «Аденопросин-250» эффективен в комплексе лечебных мероприятий при ХАП. Это безопасный метод лечения, с хорошими положительными результатами, что подтверждено достоверными изменениями объективных, всемирно признанных критериев оценки состояния больных с хроническим простатитом. Средство может быть рекомендовано к включению в комплекс лечебных назначений у пациентов с простатами категории 3А и 3Б.

Литература

1. Руководство по урологии: В 3 т. Под ред. акад. РАМН Н.А.Лопаткина. — М.: Медицина, 1998. Т.2, часть 2, стр. -393-439.
2. MEARES EM JR, STAMEY TA. Bacteriologic localization patterns in bacterial prostatitis and urethritis // *Inves Urol.* 5:492. 1968.
3. SCHAEFFER AJ. Infections of the urinary tract. Walsh P.J. et al eds. *Campbell's urology.* Philadelphia: Saunders, 1998. Vol. 1. p.533-614.
4. LITWIN MS, Mc NAUGHTON-COLLINS M, FOWLER FJ Jr et al. The National Institute of Health chronic prostatitis symptom index: development and validation of new outcome measure. Chronic Prostatitis Collaborative Research Network. *J Urol* 1999; 162(2): p. 369-375.
5. KRIEGER JN, NYBERG L JR, NICKEL JC. NIH consensus definition and classification of prostatitis. *JAMA* 1999; 282 (2): 236-237.
6. The Management of Urinary and Male Genital Tract Infections //Grabe M et al., 2008, pp. 79-87. In *EAU Guidelines*, 2008 edition.

MAI ESTE OARE NECESAR UN NOU REMEDIU ANTIDEPRESIV ?

DOES THE NECESSITY IN A NEW ANTIDEPRESSANT REMEDY EXIST FOR REAL?

Ion COȘCIUG, Inga DELIV, Mircea REVENCO, Irina COȘCIUG, Eugenia SINIȚA

Catedra Psihiatrie, Narcologie și Psihologie Medicală a USMF „Nicolae Testemițanu”



Rezumat

În lucrarea prezentă sunt elucidate rezultatele investigațiilor clinice și clinico-psihologice a 30 pacienți cu diverse tipuri de depresie, care au beneficiat de tratament antidepressiv prin administrarea venlafaxin-retard (Velaxin). Investigațiile clinice și clinico-psihologice au demonstrat instalarea rapidă a efectului antidepressiv și anxiolitic – din ziua a 4-5 de tratament, ceea ce permite reducerea riscului de suicid la pacientul depresiv; efecte similare inhibitorilor selectivi ai recaptării de serotonină la dozele de până la 150 mg pe zi și identice antidepressivelor triciclice la doze de 150 – 225 mg pe zi; reducerea rapidă a anxietății, depresiei, ameliorarea calității somnului; tolerabilitate bună, datorită lipsei peak-urilor de concentrație plasmatică; instalarea rapidă a remisiunilor terapeutice. Remediul a demonstrat nu doar eficiență clinică semnificativă, ci și nivel înalt de complaens datorită modului comod de administrare – în priză zilnică unică.

Summary

The presented research reveals the results of clinical and clinical-psychological study of a lot of 30 patients suffering various depression types, who benefited antidepressant treatment by venlafaxin retard (Velaxin). Clinical and clinical-psychological studies have demonstrated a rapid installation of antidepressant and anti-anxiety effect – beginning with the 4th – 5th day of treatment, the fact that permits to decrease the suicide risk for the depressive patient; the effects similar to those of selective inhibitors of serotonin reuptake in doses of less of 150mg per day, and identical to those of tricyclic antidepressants in dosage of 150 – 225mg per day; rapid decreasing of anxiety and depression, sleep quality improvement, good tolerance, based on the lack of peaks of plasmatic concentration, rapid installation of therapeutic remission. The remedy has proven to be effective clinically, as well as the high compliance level due to the administration mode – of one intake a day.

Introducere

Astăzi depresia reprezintă una dintre direcțiile prioritare de studiu ale psihiatriei moderne, deoarece tulburările depresive „întineresc” (vârsta medie de debut a primului episod depresiv, apropiindu-se de vârsta cronologică - 25 ani, comparativ cu 40 ani – vârsta debutului aceleiași patologii în aa. 70 ai secolului trecut) [2; 7; 15]; frecvența lor crește considerabil (unul din 10 bărbați și una din 4 femei, cel puțin o dată în viață au suportat un episod depresiv. Datele de statistică presupun, către a. 2020 depresia se va deplasa pe locul 2 în structura morbidității și invalidării umane, cedând întâietatea doar patologiilor cardiovasculare); cresc considerabil și costurile patologiei menționate (costurile economice ale depresiei sunt similare ca magnitudine cu costurile asistenței cancerului, SIDA și bolilor coronariene); în circa 15% cazuri se finalizează cu suicid [1; 3; 4; 6; 8]. Anual, circa 33,4 milioane din populația țărilor europene suferă de depresie majoră, iar 47% dintre aceștia nu sunt tratați [16].

La moment, în literatura de specialitate există multiple încercări de a sistematiza numeroasele tipuri de tulburări depresive. Astfel, savanții le divizează în funcție de mecanismul etiopatogenic în depresii: 1) *endogene*; 2) *psihogene*; 3) *somatogene*; 4) *sezoniere*; 5) *somatizate*; 6) *nozogene* ș.a.; în funcție de simptomele clinice predominante tulburările depresive sunt clasificate în: A) *depresii cu simptome afective predominant (productive)* „pozitive” și B) *depresii cu simptome afective predominant (deficitare)* „negative” sau: 1) *depresii predominant psihopatologice*; 2) *cu perturbarea ritmului circadian*; 3) *predominant somatovegetative*; 4) *cu predominarea modificărilor patocaracteriale*; 5) *predominant algice* ș.a. [15;

16] sau în A) *tulburări depresive „tipice”, „atipice” și „mixte”*; în funcție de mecanismele neurochimice cerebrale sunt cunoscute depresii: 1) prin deficit de serotonină; 2) prin deficit de serotonină și noradrenalină; 3) prin deficit de serotonină, noradrenalină și dopamină; 4) prin surplus de serotonină cu reducerea afinității receptorilor la acțiunea acesteia; 5) prin deficit de serotonină și melatonină, etc.

Un alt moment important în același sens ține de tendința tulburărilor depresive spre a prelua evoluție cronică. Dintre factorii, care cresc frecvența cronicizării procesului morbid pot fi menționați următorii: a) frecvența înaltă a episoadelor repetate (conform statisticilor medicale primul episod de depresie se vindecă complet în doar 75% cazuri, în cele 25% restante, păstrându-se riscul de recurență; când depresia manifestă evoluție trenantă (mai mult de 2 ani) ori nu este abordată terapeutic adecvat (doze subterapeutice, trial terapeutic insuficient) apare riscul de cronicizare a acesteia în 29% cazuri, crește riscul de recurență până la 51% cazuri și, în doar 20% cazuri poate fi obținută remisiune completă, iar după 5 ani de evoluție – crește ponderea cronicizării până la 35% cazuri și mai mult [5; 7; 11; 13; 14] remisiunile devenind incomplete (*se păstrează simptomele afective reziduale*); c) vârsta de debut (*debutul în copilărie sau adolescență și cel după vârsta de 50-59 ani – cronicizare între 18 și 33%*) [17]; d) prezența simptomelor non-afective în structura depresiei (*senestohipocondriace, tip derealizare, depersonalizare, anxios-fobice, obsesiv-compulsive* ș.a.); e) situațiile psihotraumatizante repetate; f) patologiile somatice asociate; j) tratamentul inadecvat (*inițiat cu întârziere; dozele inadecvate (mai frecvent*

subterapeutice); sistarea precoce a terapiei (mai frecvent odată cu prima ameliorare a stării clinice sau din cauza efectelor nedorite ale medicației); tratamentul "stereotipizat" (fără a se ține cont de particularitățile cazului clinic); negarea importanței simptomelor asociate depresiei (simptomele afective "pozitive" și "negative" ș.a) [4; 15; 16].

Multiple sunt și remediile propuse pentru tratamentul tulburărilor depresive. La începutul anilor '50 - 70 ai sec.XX au început să fie utilizate remediile triciclice; în anii '80 - 90 - inhibitorii selectivi ai recaptării de serotonină (ISRS); din anii '90 ai secolului trecut accentul în elaborarea remediilor antidepresive a fost stabilit pe reducerea efectelor adverse ale acestora (pentru a crește complianța terapeutică), concomitent cu obținerea efectelor duale sau chiar triple de acțiune (inhibiția recaptării serotoninei, dar și noradrenalinei, în plus, și a dopaminei), care ar permite extinderea utilizării medicamentului – posibilitatea administrării acestuia în diferite tipuri de depresie, inclusiv și în cele refractare la tratament. Astfel, au fost sintetizate remediile antidepresive de ultimă generație, dintre care atenție deosebită merită Venlafaxina cu eliberare prelungită (Velaxin-retard, Compania Farmaceutică EGIS, Ungaria), medicament, care-și menține concentrația plasmatică stabilă pentru o perioadă de 24 ore [5; 9; 10; 11; 12].

Scopul studiului

A vizat studierea eficienței clinice și efectelor adverse ale Venlafaxinei cu eliberare prelungită – Velaxin-retard

Material și metodă

Întru realizarea scopului stabilit au fost examinați clinic, paraclinic și clinico-psihologic pentru o perioadă de 8 săptămâni 30 pacienți cu diverse sindroame depresive, inclusiv 16 cu depresie refractară la tratament. Studiul prezent nu a inclus pacienți cu vârsta sub 18 ani, femei gravide și cele în perioada de lactație. Criteriile de includere în studiu au fost cele clinice, prevăzute de ICD-10 pentru diagnosticarea episodului actual depresiv, stipulate la compartimentul „Tulburări ale dispoziției afective”, precum și alte compartimente ale clasificării menționate, incluzând diverse tipuri de tulburări depresive. Eșantionul de studiu a inclus trei pacienți cu tulburare depresivă recurentă, episod actual sever fără simptome psihotice (F 33.2); doi - cu tulburare organică depresivă (F 06.32); nouă pacienți cu disfuncție vegetativă somatoformă (F 45.3); trei bolnavi cu sindrom depresiv-paranoid în cadrul schizofreniei (atât în perioada acută a schizofreniei (F 20), cât și cu depresie postschizofrenă (F 20.4); cinci pacienți au fost diagnosticați cu tulburare afectivă bipolară, episod actual depresiv fără simptome psihotice și, opt - cu tulburare de adaptare, reacție mixtă anxioasă și depresivă (F43.22).

Metodele de studiu au inclus: scala Zung W. de autoevaluare cantitativă a depresiei, scările Ch. Spielberger pentru confirmarea/excluderea și cuantificarea nivelului de anxietate stabilă (personificată) și situativă; indicele calității somnului (ICS) – pentru evaluarea tulburărilor de somn asociate celor afective. Examenle clinico-psihologice și calculul ICS s-au efectuat la etapa de inițiere a tratamentului, ulterior fiind repetate după prima, a doua, a patra și a opta săptămână de tratament. Toți pacienții au fost investigați clinic și paraclinic pentru a exclude patologii cardiace, renale și hepatice decompensate. În scopul evaluării efectelor adverse ale medicamentului au fost monitorizate: frecvența contracțiilor cardiace; presiunea arterială și cele mai frecvente simptome expuse în șirul efectelor nedorite de către producător (creșterea

presiunii arteriale și a frecvenței contracțiilor cardiace, astenie, cefalee, vertij, frisoane, abdominalgii, grețuri, diminuarea apetitului alimentar, xerostomie, bruxism, constipații, tulburări de vedere, neliniște psihomotorie ș.a.). Rezultatele obținute au fost prelucrate statistic utilizând calculul valorilor medii și deviațiilor medii standard, care au fost comparate conform criteriului Student (t) pentru compararea veridicității diferenței mediilor aritmetice (P).

Doze și mod de administrare ținând cont de perioada de simviață a remediei și principalului metabolit al acestuia (O-desmethyl venlafaxin), care constituie între 21 și 24 ore, medicamentul sub formă de capsule a câte 75 și 150 mg a fost administrat o singură dată pe zi, preferențial seara la cină, fiind amestecat cu alimente. Dozele terapeutice în funcție de starea clinică și testele clinico-psihologice au oscilat în diapazonul 75-225 mg/zi, în mediu pe studiu - 150 mg/zi. În cazurile când doza terapeutică a depășit limita de 200 mg/zi, medicamentul a fost administrat în priză dublă.

Rezultate și discuții

Este cunoscut că, majoritatea remediilor antidepresive utilizate la moment manifestă acțiune similară, dar spectrul de efecte adverse este diferit. Experiența clinică de utilizare a remediilor triciclice și celor tetraciclice, elaborate mai devreme, datorită implicării mai multor clase recepturale, în special a receptorilor sistemului colinergic induc multiple efecte nedorite așa ca: uscăciunea considerabilă a mucoaselor cavității bucale, inapetență, grețuri, mioclonii, constipații, diplopie, retenție de urină, dilatarea intervalului QT, tahicardie și alte efecte cardiotoxice. În plus, eficiența acestor remedii este insuficientă în depresiile asociate cu anxietate [15; 16], iar astăzi, practica clinică demonstrează o frecvență de cca. 86% a acestui tip de depresie [3]. Majoritatea remediilor antidepresive de ultimă generație – ISRS sunt foarte eficiente pentru tratamentul stărilor anxios-depresive, dar ele, implicând doar sistemul serotoninergic, și deci, având mecanismul de acțiune axat pe receptorul 5-HT, eventual, ameliorează preponderent transmisia serotoninică la nivel cerebral. Studiile privind etiopatogenia depresiei însă, demonstrează implicarea nu doar a sistemului serotoninergic în proveniența acesteia, ci și a celui noradren-, dopamin-, melatoninergic, etc., motiv pentru care savanții tind să elaboreze medicamente, care ar implica benefic sistemele de neurotransmisie menționate în scopul ameliorării calității vieții subiectului depresiv. Astfel, elaborarea remediilor cu mecanism de acțiune dual cum ar fi sertralina sau și triplu – venlafaxina (dar cu efecte adverse minime) este una din direcțiile prioritare ale psihofarmacologiei moderne.

Rezultatele cercetării prezente, privind efectele clinice și cele adverse ale venlafaxinei-retard (Velaxin) au constatat o tolerabilitate bună la 29 dintre pacienți (96,6%). Dintre efectele adverse ale medicamentului mai frecvente au fost: grețurile suportabile, care fără medicație dispăreau în prima săptămână de tratament. La creșterea dozelor până la 225 mg/zi (un caz clinic), timp de 2 săptămâni a persistat inapetența și încețșarea vederii, care fără tratament simptomatic s-au redus treptat în intensitate, pentru ca ulterior să dispară complet. Fenomene de xerostomie neesențială și neliniște psihomotorie, pe parcursul primei săptămâni de terapie au menționat dintre 7 pacienți (23,3%), dozele terapeutice ale cărora erau de 150 mg/zi. În studiul prezent nu au fost înregistrate oscilații esențiale ale presiunii arteriale și frecvenței contracțiilor cardiace, nu au fost bolnavi, care să acuze tulburări de defecație și micțiune. Trei

dintre bolnavii cu depresie recurentă, trei dintre cei cu tulburare afectivă bipolară, doi cu tulburare vegetativă somatoformă și trei cu tulburare de adaptare, care bebeneficiaseră anterior de tratament cu forma simplă a venlafaxinei au menționat o tolerabilitate net superioară a formei retard, în plus, erau mai satisfăcuți de modalitatea administrării medicamentului în priză unică, versus trei prize pe zi, în cazul venlafaxinei simple.

Ținem să menționăm și efectele clinice ale venlafaxinei-retard (Velaxin), privind ameliorarea stării afective, dar și a calității somnului. Calitatea somnului fiind evaluată în acest studiu drept indicator al ameliorării homeostaziei afective, dar și celei vegetative, deoarece este cunoscut că, nimic nu se poate compara în acest sens cu somnul fiziologic. Important este să menționăm și modalitatea estimării calității somnului în conformitate cu indicele studiat. Astfel, cu cât valoarea ICS este mai aproape de limita „zero”, cu atât somnul se consideră a fi mai dereglat și, invers somn „ideal” ca durată și calitate este la pacienții cu valoarea ICS egală cu „1”. La bolnavii examinați au fost prezente inițial atât „insomnia precoce” (în cazurile când predomina depresia), dar și „insomnia tardivă”, atunci când atât depresia, cât și anxietatea situativă sau constantă (conform scărilor clinico-psihologice utilizate) aveau valori crescute.

Astfel, ameliorarea calității somnului s-a constatat la toți pacienții din studiul prezent către ziua a 4-5 de tratament. Mai rapid valorile ICS au crescut în cazurile, când indicii depresiei (scara Zung W.) erau mai mari, comparativ cu cei ai anxietății (scara Ch. Speilrbergher). La asemenea pacienți somnul s-a ameliorat deja în prima săptămână a terapiei, modificările având valori statistic semnificative (0,36 vs. 0,57 – $p < 0,05$), pentru ca ulterior (către săptămâna a 4-a și, respectiv a 8-a de tratament de tratament) să tindă spre diferențe și mai importante (0,36 vs. 0,85 și 0,95 – $p < 0,001$). Excepție a fost doar un singur caz, când doza de velaxin administrată era de 225 mg/zi. La acest pacient somnul superficial cu treziri frecvente a cedat unui somn calitativ către finele săptămânii a treia de terapie (figura 1).

Datele prezentate în figura 1, permit să presupunem că, medicamentul induce somnul forțat, adică manifestă parțial și efecte hipnotice, dar totuși, ameliorarea somnului ca calitate și durată survine mai degrabă ca urmare a ameliorării stării afective. Concluzia aceasta se datorează observațiilor clinice și testărilor clinico-psihologice, privind reducerea în intensitate a depresiei, dar și anxietății pacienților (figura 2 și 3).

Rezultatele prezentate în figura 2 demonstrează reducerea nivelului depresiei deja în prima săptămână de tratament ($73,1 \pm 2,44$ vs. $71,3 \pm 2,47$ puncte), diferențele fiind statistic nesemnificative ($p > 0,05$). Într-adevăr, 24 pacienți (72%) au menționat ameliorarea subiectivă a dispoziției afective, caracterizând-o ca „ușurare”, „mi-a slăbit mâhnirea, supărarea”, „am senzația că mi s-au deschis ochii”, etc., deja către ziua a 4-5 de tratament. Spre finele săptămânii a 2-a de tratament depresia s-a redus statistic semnificativ ($p < 0,05$) de la $73,1 \pm 2,44$ puncte la $64,5 \pm 3,33$ puncte, pentru ca ulterior să cedeze considerabil, reducându-se până la $52,2 \pm 2,11$ puncte ($p < 0,001$), punctaj care corespunde unui nivel de depresie ușor în conformitate cu scala Zung W.

Rezultate similare au fost relatate și în alte studii, inclusiv multicentrice, realizate de către Davidson JRT, (2002); Дробижев М.Ю., (2006); В.Н. Краснов, В.В. Крюков, (2007); Г.П. Пантелева, В.В. Артюх, (2008) și chiar metanalitice Michael E. Thase și coautorii, (2001). În toate cercetările menționate se evidențiază acțiunea considerabil mai rapidă a venlafaxinei, comparativ cu inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei, efectul clinic manifestându-se în prima săptămână de tratament (în mediu, către ziua a 4-5 a terapiei). Instalarea rapidă a efectului terapeutic este un fenomen, foarte important în sensul reducerii riscului suicidal. Ultimul studiu citat menționează și despre obținerea unor remisiuni mai stabile și mai durabile în timp după administrarea venlafaxinei, comparativ cu cele datorate efectului clinic al ISRS.

Cât privește evoluția anxietății la pacienții din studiul prezent, s-a constatat o dinamică pozitivă a acesteia (fie a anxietății situative sau constante), dar spre deosebire de depresie, ea ceda mai lent tratamentului (figura 3).

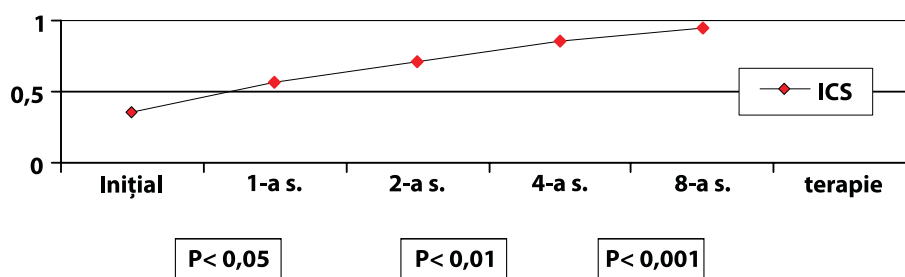


Fig. 1. Evoluția calității somnului (ICS) la pacienții depresivi tratați cu Velaxin-retard

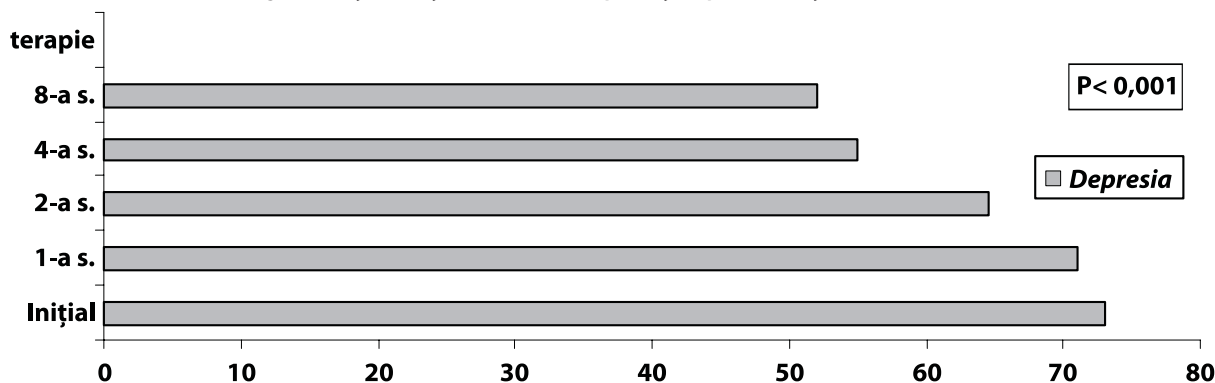


Fig. 2. Evoluția în timp a nivelului depresiei sub influența Velaxin-retard

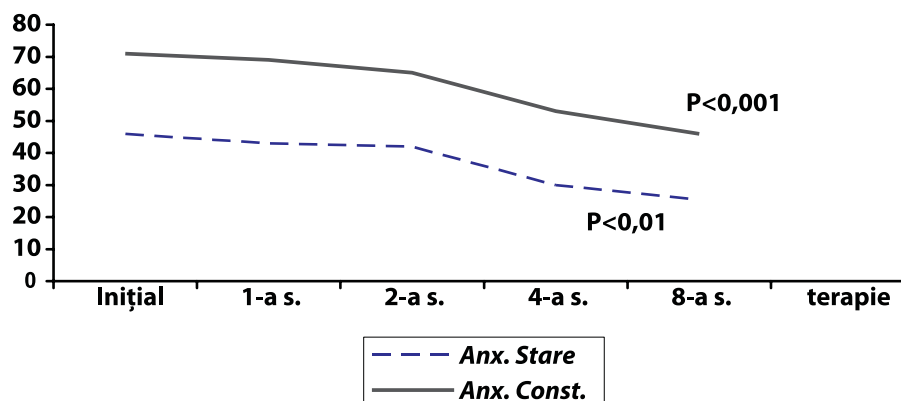


Fig.3 Evoluția anxietății situative și celei constante (ca trăsătură caracterială) la pacienții care au beneficiat de tratament cu Velaxin-retard

Datele prezentate în figura 3 evidențiază un nivel crescut de anxietate constantă, comparativ cu cel al anxietății situative, la pacienții depresivi din studiul prezent. Acest fenomen, conform datelor de literatură [3; 4; 15; 16] predisune la cronicizarea depresiei, concomitent fiind și un factor, care induce rezistența terapeutică [3; 4; 15; 16]. În pofida celor relatate anterior, velaxin-retard, către săptămâna a 3-4 de tratament reduce statistic semnificativ atât nivelul de anxietate situativă, cât și cel al anxietății constante, mai rapid, totuși, cedând terapiei anxietatea situativă. Spre finalul cercetării ambele tipuri de anxietate s-au redus semnificativ statistic (de la $46,3 \pm 2,11$ puncte la $25,4 \pm 0,17$ – pentru anxietatea situativă ($p < 0,001$)) și de la $71,4 \pm 3,43$ puncte până la $46,2 \pm 3,14$ – pentru cea constantă – $p < 0,001$). Astfel, indicii anxietății situative a revenit la limitele normei fiziologice, iar cei ai anxietății personificate se mai mențineau, corespunzând nivelului minim de anxietate (anxietate ușoară). Reducerea în intensitate a tulburărilor anxioase, celor depresive, dar și ameliorarea calității somnului contribuie în final la creșterea calității vieții subiectului depresiv.

Concluzii

Revenind la subiectul de început al acestui studiu, putem conchide că, atunci când a) noul antidepressiv dispune de acțiune triplă (preponderent serotoninergică în doze de până la 75 mg/zi, serotonin- și noradrenergică – la 75 - 150 mg/zi și serotonin-, noradren- plus dopaminergică în doze de peste 225 mg/zi); b) dacă efectul clinic (preponderent antidepressiv și anxiolitic), chiar și în cazurile refractare la tratament se instalează rapid (timp de 4-5 zile), fiind util pentru reducerea riscului de suicid; c) dacă el manifestă și efect parțial hipnotic, ameliorând calitatea somnului; d) dacă el este un medicament cu eliberare prelungită, fenomen, care asigură concentrații plasmatice constante acoperind tot spectrul diurn; e) dacă el este bine tolerat manifestând efecte secundare minime, atunci răspunsul, binențeles este: „**DA, un astfel de remediu antidepressiv este necesar, denumirea lui fiind Velaxin-retard**”.

Bibliografie

- BURNETT FE, DINAN TG. Venlafaxine. Pharmacology and Therapeutic Potential in the Treatment of Depression. *Human Psychopharmacol* 1998;13: 153-62.
- CLERC GE, RUIMY P, VERDEAU-PAILLES J. A Double-blind Comparison of Venlafaxine and Fluoxetine in Patients Hospitalized for Major Depression and melancholia. *Int Clin Psychopharmacol* 1994;9(3):139-43.
- DELIV I.D. Particularitățile clinico-evolutive și de tratament ale depresiei non-psihotice la persoanele anxioase, teza de doctor în medicină, 2006, 172 p.
- DELIV I.D., REVENCO M.G., COȘCIUG I.V. Factorii de risc în sensul declanșării sau menținerii depresiei non-psihotice la persoanele anxioase. *Buletin de Psihiatrie Integrativă. An XIV, Vol. XIII, Nr. 2(37)*, „Psyche și Soma sau câmpul psihosomatic”, Socola, Iași, iunie 2008, p. 70-76.
- DAVIDSON JRT, et al. Achieving Remission with Venlafaxine and Fluoxetine in Major Depression: its Relationship to Anxiety Symptoms. *J Depress Anxiety* 2002;16:4-13.
- KHAN A, FABRE L, RUDOPH R. Venlafaxine in depressed outpatients. *Psychopharmacol Bull* 1991;27:141-44.
- MICHAEL E. THASE, RICHARD A. ENTSUAN, RICHARD L. RUDOLPH // Показатели ремиссии при лечении венлафксином и селективными ингибиторами обратного захвата серотонина. *British Journal of Psychiatry*, 2001, nr. 178, p. 234-241.
- NIERENBERG A.A. Действительно ли некоторые антидепрессанты работают быстрее других? // *Психиатрия и психофармакология*. 2005. Т. 7. № 6. С. 353-356.
- АВЕДИСОВА А.С. Венлафаксин (велаксин): результаты международных исследований антидепрессанта III поколения // *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2006. Т. 11. № 2. С. 2-7.
- ДРОБИЖЕВ М.Ю. Селективные Ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина. Сочетание эффективности и безопасности / Дробижев М.Ю. // *Психиатрия и психофармакотерапия*. – 2004. – №2.
- ДРОБИЖЕВ М.Ю. Что нужно знать о венлафаксине для его применения в клинической практике? (По материалам публикаций) // *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2006. Т. 8. № 6. С. 37-39.
- ИВАНОВ М.В., БАНЩИКОВ Ф.Р., КИЛЬДЕЕВ В.В. Опыт применения эфевелона при лечении тревожно-депрессивных расстройств // *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2006. Т. 8. № 6. С. 24-27.
- КРАСНОВ В.Н., КРЮКОВ В.В. Велаксин® (венлафаксин) в современной терапии депрессий: результаты первого российского мультицентрового исследования эффективности и безопасности. «Психиатрия и психофармакотерапия» №4, 2007, с.3-7.
- ПАНТЕЛЕЕВА Г.П., АРТЮХ В.В., АБРАМОВА Л.И., ОЛЕЙЧИК И.В. Венлаксин (Венлафаксин) в лечении эндогенных депрессий: Клиническое действие и переносимость. *Психиатрия, Неврология* №0 (3), 2008, <http://www.pharmateca.ru/cgi-bin/magazine.pl>.
- СМУЛЕВИЧ А.Б. Классификация и симптоматология депрессий. Депрессии в общей медицине. Раздел II. Медицинское информационное агентство, М., 2001. С. 32-37.
- СМУЛЕВИЧ А.Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях. Москва, изд-во, МИА, 2003, 432 с.
- ШТЕРНБЕРГ Э. Я., РОХЛИНА М. Л. О некоторых клинических особенностях депрессий позднего возраста // *Депрессии. Вопросы клиники, психопатологии, терапии*. — М., 1970. — С.41–52.

CAZURI CLINICE

CAUZĂ RARĂ DE HEMORAGIE DIGESTIVĂ – TUMOARE STROMALĂ GASTROINTESTINALĂ SINCRONĂ DE JEJUN – PREZENTARE DE CAZ**RARE CAUSE OF DIGESTIVE HEMORRHAGE – SYNCHRONOUS GASTROINTESTINAL STROMAL TUMOR OF JEJUNUM – CASE REPORT****Árpád TÖRÖK¹, Șerban BANCU¹, Radu NEAGOE¹, Mircea MUREȘAN¹, Eugeniu DARII¹, Simona GURZU²**¹Clinica Chirurgică II Tg-Mureș²Departamentul de Anatomie Patologică**Rezumat**

Tumora gastrointestinală stromală este o neoplazie malignă rară, reprezentând 0,1-3% din neoplaziile gastrointestinale. Tumora interesează cel mai frecvent stomacul (50-70%), intestinul subțire (20-30%) și colonul – mai puțin de 10%. Descriem cazul unui pacient de sex masculin în vârstă de 61 ani internat cu anemie severă, datorate unei hemoragii digestive grave prin tumoare stromală gastrointestinală sincronă jejunală cu ulceratie dublă a mucoasei intestinale. Gastroscopia, colonoscopia și irigografia nu poate preciza sursa hemoragiei. Computer tomografia evidențiază îngroșarea marcată a peretelui jejunal (21 mm). Se intervine chirurgical constatându-se intraoperator două tumori jejunale, prima la 30 cm de unghiul Treitz aderent de o ansă ileală și epiploon, iar a doua la 30 de cm distal de prima tumoră. S-a practicat rezecție segmentară de jejun și ileon "en bloc" cu anastomoză jejuno-jejunală și ileo-ileală. Evoluția postoperatorie a fost favorabilă, cu externarea pacientului în ziua a 6-a postoperatorie. Rezultatul examinării histopatologice: tumori stromale gastrointestinale maligne, pleomorfe sincrone, CD117 pozitiv. Concluzii: tumorile stromale gastrointestinale pot fi evidențiate prin explorări imagistice; rezecția chirurgicală completă "en bloc" constituie terapia în cazul tumorilor rezecabile.

Summary

Gastrointestinal stromal tumor is a rare malignant neoplasia, representing 0,1-3% of gastrointestinal cancers. This tumor appears most frequently in the stomach (50-70%), small bowel (20-30%) and colon – less than 10%. We describe here the case of a 61 years male patient who was admitted in our surgical department for severe digestive hemorrhage by jejunal gastrointestinal stromal tumours with synchronous double ulceration of intestinal mucosa. Gastroscopy, colonoscopy and irigography did not specify the source of bleeding. Computer tomography shows marked wall thickening of jejunum (21 mm). Intraoperatively we found two jejunal tumors, first at 30 cm from the angle of Treitz joint to the ileon and epiploon and the second at 30 cm from the first tumor. We performed "en bloc" segmental jejunal and ileal resection with jejunio-jejunal and ileo-ileal anastomosis. The postoperative outcome was favorable; the patient was discharged on day 6 after surgery. The histopathological examination shows: pleomorphic synchronous malignant gastrointestinal stromal tumors, CD117 positive. Conclusions: gastrointestinal stromal tumors can be revealed by echo and CT; "en bloc" surgical resection is the therapy of choice for resectable tumors.

Introducere

Până la apariția tehnicilor imunohistochimice tumorile gastrointestinale stromale erau considerate simple neoplazii ale stratului muscular neted al tubului digestiv. La începutul anilor '80 s-a evidențiat faptul că unele tumori nu prezintă caracteristicile diferențierii musculare netede. Tumorile gastrointestinale stromale își au originea la nivelul celulei interstițiale descrisă de Cajal, celula pacemaker-intestinal, care generează unde electrice lente și este dispusă intercalat între neuronii intramurali și celulele musculare netede ale tubului digestiv, exprimând receptorii CD 117 (c-KIT) care sunt receptori tirozin-kinazici transmembranari [1].

Tumora gastrointestinală stromală este o neoplazie malignă rară, reprezentând 0,1-3% din neoplaziile gastrointestinale. Tumora interesează cel mai frecvent stomacul (50-70%), intestinul subțire (20-30%) și colonul – mai puțin de 10%. Boala apare preponderent la adulți, vârsta medie fiind de 63 ani, mai frecvent la bărbați [2].

Diagnosticul clinic al tumorilor gastrointestinale stromale cu localizare la nivelul intestinului subțire este dificilă. Acestea pot fi asimptomatice până ating dimensiuni mari, când se manifestă nespecific prin dureri abdominale, astenie, hemoragie digestivă, ocluzie intestinală, eventual se pot prezenta ca o tumoră palpabilă [3].

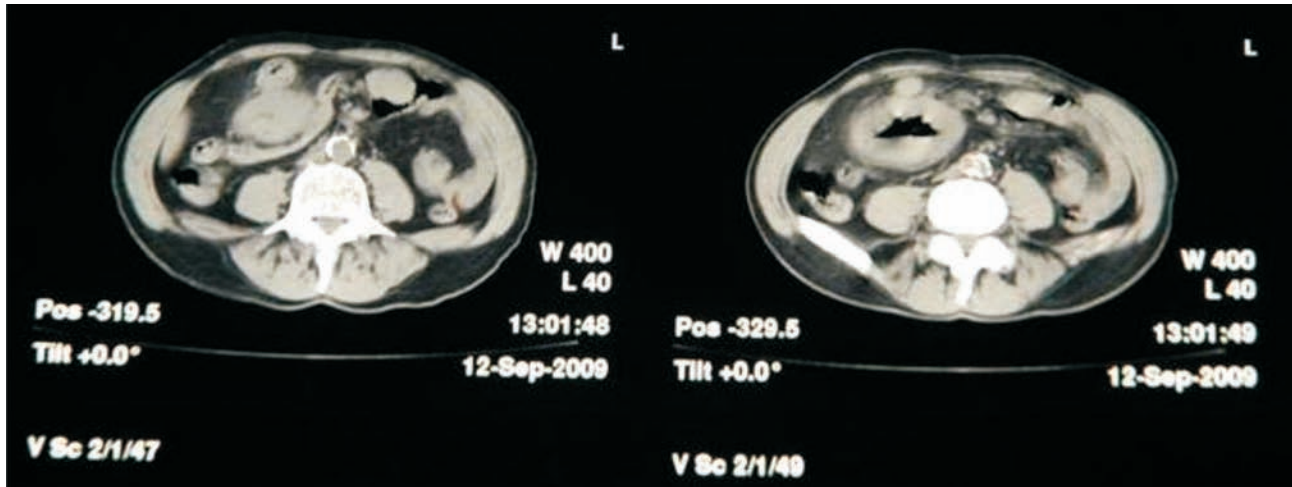


Figura 1. Ex. CT – îngroșarea peretelui intestinal

Prezentarea cazului

Prezentăm cazul unui pacient în vârstă de 61 ani din evidența Clinicii de Hematologie și Transplant Medular Tg-Mureș cu diagnosticul de leucemie granulocitară cronică confirmat pe baza examinărilor hematologice (medulogramă, imunofenotipare din măduva osoasă), fiind reinternat de două ori pentru anemie severă secundară prin pierdere gastrointestinală. Examinările endoscopice (gastroscopie, colonoscopie) nu au reușit să precizeze sursa hemoragiei digestive. În data de 15.09.2009 pacientul se internează în Clinica Chirurgică II, Tg-Mureș, acuzând astenie fizică marcată, dispnee de efort, dureri abdominale difuze, scaune melenice. Prin examenul clinic al abdomenului se constată o formațiune tumorală rotundă, bine delimitată, mobilă, sensibilă la palpate profunde, de aproximativ 7-8 cm în diametru, situat în regiunea ombilicală.

Tabelul 1

Rezultatele examinărilor de laborator efectuate preoperator

Leucocite	15150 /mmc	GGT	119 U/l
Htc	18,2 %	BiT	0,24 mg/dl
Hgb	5 g/dl	IP	72%
VSH	125 mm/h	INR	1,24
Glicemie	5,38 mmol/l	Na	137 mmol/l
Creatinină	1,02 mg/dl	K	4,78 mmol/l
SGOT	8 U/l	Fibrinogen	6,9 g/l
SGPT	10 U/l	PCR	160 mg/l

Examinarea computer tomografică abdominală evidențiază îngroșarea peretelui intestinului subțire de 21 mm (Figura 1) și prezența unei formațiuni tumorale în micul bazin (Figura 2).

După corectarea anemiei, pregătirea preoperatorie se întrevine chirurgical în anestezie generală cu IOT, constatând intraoperator două formațiuni tumorale jejunale. Prima formațiune tumorală jejunala este la 30 cm de unghiul Treitz, este aderent de epiplon și ultima ansă ileală. A doua tumoră se află la 30 cm de prima, fiind aderent de vezica urinară (Figura 3.).

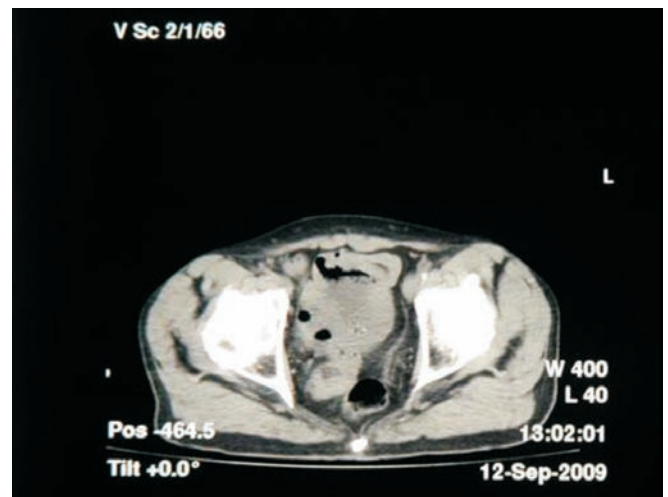


Figura 2. Ex. CT – formațiune tumorală situată în micul bazin, aderent de vezica urinară

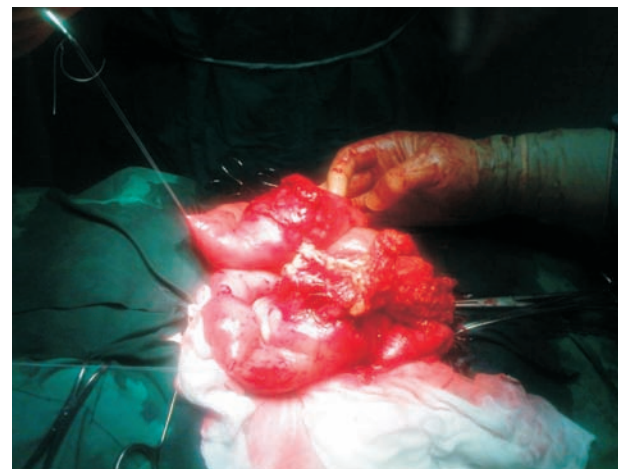


Figura 3. Aspectul intraoperator al celor două formațiuni tumorale jejunale

Se practică rezecție segmentară de jejun și ileon în bloc, cu rezecție parțială de epiplon și rezecția peritoneului care acoperea vezica urinară. Continuitatea tubului digestiv se reface prin două anastomoze jejun-jejunală, respectiv ileo-ileală. Evoluția postoperatorie a fost favorabilă, pacientul fiind externat în ziua a 6-ea după intervenția

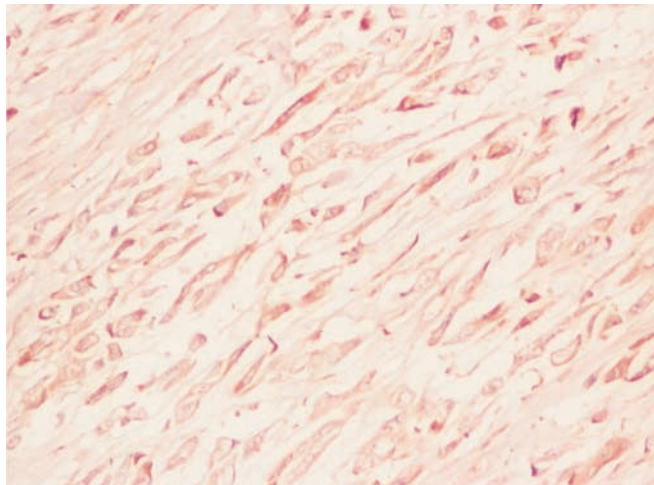


Figura 4. Ex. histopatologic – reacție imunohistochimică pozitivă la CD 117 (colorație maro)

chirurgicală. Rezultatul examinării histopatologice: tumori stromale gastrointestinale maligne, pleomorfe sincrone, cu diferențiere mioidă, CD117 pozitiv, VIM pozitivă, CK pozitivă, SMA focal pozitivă, CD34 negativ și S100 negativ (Figura 4). Pacientul revine la control la trei luni de la intervenție în stare generală bună, cu creștere ponderală de 14 kg.

Discuții

Tumorile maligne ale intestinului subțire reprezintă mai puțin de 2% din tumorile tubului digestiv [4]. Diagnosticul clinic este dificil de stabilit datorită absenței unei simptomatologii caracteristice. Examinările de rutină folosite (gastroscopie, colonoscopie) pentru diagnosticul unei hemoragii digestive nu pot evidenția sursa sângerării provenite din intestinul subțire. Enteroscopia, scanarea izotopică cu eritrocite marcate cu Tc^{99m} și arteriografia, investigații care ar putea evidenția o hemoragie intestinală sunt greu, de multe ori imposibil de abordat, fapt pentru care în majoritatea cazurilor diagnosticul unei tumori intestinale este unul intraoperator.

Tumorile gastrointestinale stromale au un ritm de creștere accelerat, diametrul acestora pot ajunge la dimensiuni considerabile [3]. Datorită acestei caracteristici algoritmul diagnostic al acestor tumori se bazează preponderent pe investigațiile imagistice (ecografie, tomografie computerizată, tomografie cu emisie de pozitroni) [1].

Tumorile gastrointestinale stromale ale intestinului subțire se manifestă frecvent prin hemoragii digestive grave, dureri abdominale și tumoră palpabilă. Tumora se dezvoltă inițial în musculara intestinală, de unde infiltrază seroasa, respectiv mucoasa. Hemoragia digestivă se datorează infiltrării mucoasei cu apariția unei ulceratii. În paralel cu creșterea în dimensiuni a tumorii apar necroze centrale care predispun la apariția fistulelor între cavitatea tumorală și lumenul intestinal.

Confirmarea diagnosticului se face prin examen anatomo-patologic și prin examen imunohistochimic care presupune evaluarea expresiei unor markeri tumorali

specifici: c-KIT (CD117), CD 34 (pozitiv în 60-70%), actina specifică mușchiului neted (pozitiv în 15-60%), proteina S-100 (pozitiv în 10%) și desmina [5].

CD117, tirozin-kinaza transmembranară este un marker diagnostic definitiv pozitiv în 95% din GIST. CD117 are un domeniu extracelular la nivelul căruia se leagă factorii de creștere și un domeniu intracelular cu efect asupra proliferării celulare și inhibării apoptozei. Inhibitorii tirozin-kinazei transmembranare (Imatinib) determină blocarea căii de semnalizare, astfel este utilizată ca terapie țintită în tratamentul tumorilor gastro-intestinale stromale [1].

Tumorile gastrointestinale stromale au un comportament imprevizibil în privința evoluției benigne sau maligne [6]. În prezent cel mai important factor de prognoză este considerată mărimea tumorii și indexul mitotic [7]. Tumorile care sunt sub 5 cm prezintă risc scăzut de malignitate, iar cele care au un diametru de peste 5 cm sunt considerate maligne. Tumorile gastrointestinale stromale de peste 5 cm diametru apărute la nivelul intestinului subțire au un comportament agresiv, indiferent de indexul mitotic. Tumorile extirpate au avut grosimea maximă de 3,5 cm, respectiv 3 cm, cu mitoze frecvente de peste 5 la obiectivul 40x, cu invazia mucoasei, seroasei și a epiplonului, acestea pledând pentru malignitate crescută. În multe studii s-a demonstrat faptul că localizarea tumorii este determinantă pentru evoluția ulterioară: tumorile localizate pe intestinul subțire au caracter mai agresiv decât cele cu localizare la nivelul stomacului [8, 9].

Tratamentul tumorilor gastrointestinale localizate este în primul rând chirurgical: rezecție "en bloc", evitând ruptura tumorii. Limfadenectomia regională nu este necesară fiindcă tumora foarte rar dă metastaze ganglionare [1, 5]. Din piesa de rezecție s-a prelevat un singur limfonodul regional, a cărui structură era păstrată, fără metastază. S-a constatat că o rezecție curativă este urmată în 50% din cazuri de dezvoltarea recidivei locale sau a metastazei la distanță, mai mult, supraviețuirea la 5 ani este cuprinsă între 32 – 78%, iar supraviețuirea la 10 ani variază între 19-63% [1]. În tratamentul recidivelor și metastazelor, un rol important îl ocupă inhibitorul de tirozinkinază – imatinib mesylat [8].

Majoritatea tumorilor stromale gastrointestinale au tendință la recidivă în primii 3-5 ani, fapt pentru care acești pacienți după intervenția chirurgicală trebuie urmăriți atent. Protocoalele de urmărire postoperatorie recomandă CT abdominal și pelvian cu substanță de contrast la fiecare 3-6 luni în primii 3-5 ani, iar în continuare o dată pe an.

Concluzii

- hemoragia digestivă de origine enterală este dificil de diagnosticat
- tumorile stromale gastrointestinale sunt cele mai frecvente tumori mezenchimale al tubului digestiv
- tumorile stromale gastrointestinale pot fi evidențiate prin explorări imagistice (echo, CT)
- diagnosticul este confirmat pe baza examenului imunohistochimic
- rezecția chirurgicală completă "en bloc" constituie terapia de elecție în cazul tumorilor rezecabile.

Bibliografie

1. BĂDULESCU, A., BĂDULESCU, F., CONSTANTINOIU, S., POPESCU, C., SCHENKER, M. - Tumorile gastrointestinale stromale (GIST) – un nou concept diagnostic și terapeutic. *Chirurgia (Bucur.)*, 2007, 101(1): 87-99.
 2. EISENBERG, B.L., HEINRICH, M.C. - Gastrointestinal stromal tumors. *Curr Treat Options Oncol* 2001 Dec; 2(6): 578-82.
 3. SAVAGE, D.G., ANTMAN, K.H. - Imatinib mesylate-a new oral targeted therapy. *N. England J. Med.*, 2002, 346:683.
 4. NISHIMURA, M., et al – Malignant Gastrointestinal Stromal Tumor of the Small Intestine – Rare Complication of Acute Disseminated Intravascular Coagulation Without Hematogenous Metastasis. *Digestive Diseases and Sciences*, 1998 vol.43. No10: 2271-2277.
 5. HEINRICH, M.C., et al - Kit mutational status predicts clinical response to STI571 in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumors. 38th Annual Meeting of the American Society of ClinicalOncology, 2002, 21:2.
 6. ZAILANI, M.H., NAQIYAH, I., ROHAIZAK, M., SITI-AISHAH M.A., - Gastrointestinal stromal tumors (GIST) in a patient with Neurofibromatosis: a case report. *Int. Med J* vol.6 nr.1: 22-26.
 7. ANDREI, S., ANDREI, A., TONEA, A., ANDRONESI, D., BECHEANU, G., DUMBRAVĂ, M., PECHIANU, C., HERLEA, V., POPESCU, I. – Factori de risc în evoluția malignă atumorilor gastrointestinale stromale. *Chirurgia (Bucur.)*, 2007, 102:641.
 8. BARA, T., BANCU, S., BARA, T., JR., MUREȘAN, M., BANCU, L., AZAMFIREI, L., PODEANU, D., MUREȘAN, S. - Tumoră stromală gastrică cu metastaze hepatice și subcutanate. Prezentare de caz. *Chirurgia (Bucur.)*, 2009, 104: 621-624.
 9. STAMATAKOS, M., DOUZINAS, E., STEFANAKI, C., SAFIOLEAS, P., POLYZOU, G., SAFIOLEAS, M., - Gastrointestinal stromal tumor. *World Journal of Surgical Oncology* 2009, 7:61
-

HEMANGIOM HEPATIC VOLUMINOS DE LOB STÂNG

VOLUMINOUS HEPATIC HEMANGIOMA OF THE LEFT LOBE

Vlad BRAȘOVEANU, C. ANGHEL, R. GRIGORIE

Institutul de boli digestive si transplant hepatic Fundeni, București, România

Rezumat

Hemangiomul este o formațiune tumorală benignă cu localizarea cea mai frecventă la nivel hepatic [1]. Articolul prezentat se referă la cazul unei paciente în vârstă de 8 ani care este investigată în clinica de pediatrie pentru dureri abdominale localizate în etajul abdominal superior și este decelată imagistic cu o formațiune tumorală, voluminoasă, localizată la nivelul lobului stâng hepatic. Se intervine chirurgical; intraoperator se decelează formațiune tumorală voluminoasă de lob stâng hepatic extinsă la lobul caudat pentru care se practică hepatectomie stânga reglata în bloc cu rezecție de lob caudat. Particularitatea cazului constă în vârsta tână a pacientei precum și dimensiunile crescute ale tumorii.

Summary

Hemangioma is a benign tumor most frequently located in the liver. The article describes a case of an 8 year old girl, which was investigated in a pediatric clinic for upper abdominal pain and imagistic a voluminous tumor situated in the left lobe of the liver was detected. During the surgical intervention a voluminous tumor of the left hepatic lobe extended to the caudate lobe was detected. A left hepatectomy with resection of caudate lobe was performed. The particularity of the case consists in the young age of the patient and vast volume of the tumor.

Introducere

Hemangiomul este o tumoră benignă, cu localizare hepatică, cel mai frecvent, cu evoluție și prognostic favorabile.

Este mai des întâlnit la persoanele de gen feminin, cu o vârstă medie de diagnosticare în jurul a 45 ani [2]. În majoritatea cazurilor diagnosticate sunt tumori unice, cu diametrul în jurul a 5 cm., dar pot fi și multiple cu localizări în ambii lobi, fără a predomina în unul sau altul, iar când sunt mai mari de 10 cm sunt denumite gigante [6, 7]. Simptomatologia lipsește în majoritatea cazurilor sau dacă există, este nespecifică. Prezența hemangioamelor voluminoase la copii este cauzată cel mai frecvent de insuficiența cardiacă secundară unui șunt arteriovenos congenital [2, 5].

Diagnosticul se pune în general în urma explorărilor imagistice (CT și IRM). Ca și tratament, foarte rar are ca indicație tratamentul chirurgical; de cele mai multe ori se recurge doar la urmărirea imagistică în dinamică [1, 9].

Prezentarea cazului

Pacienta B. L. în vârstă de 8 ani, investigată în clinica de pediatrie pentru dureri apărute la nivelul etajului abdominal superior însoțite de sațietate precoce și astenie fizică. Obiectiv, pacienta ușor subponderală, la palpare se evidențiază în epigastru o masă dură tumorală voluminoasă corespunzătoare lobului stâng hepatic. Examenle paraclinice de laborator nu prezintă modificări față de valorile normale.

Examenul ecografic dublat ulterior de examenul CT evidențiază la nivelul lobului stâng hepatic o formațiune tumorală voluminoasă ce ocupa în întregime lobul stâng.

Se intervine chirurgical, intraoperator se decelează la nivelul hepatic formațiune tumorală de lob stâng hepatic extinsă la lobul caudat, bine vascularizată și se practică hepatectomie

stângă reglată în bloc cu rezecție de lob caudat folosind pentru secționarea parenchimului hepatic CUSA.

Evoluția postoperatorie este favorabilă, pacienta externându-se la 6 zile postoperator.

Examenul histopatologic descrie piesa de hepatectomie stângă prezentând central formațiune tumorală nodulară violacee, cu diametru de 8 cm, cu aspect histopatologic de hemangiom cavernos hepatic.

Discuții

Hemangiomul hepatic este cea mai frecventă tumoră benignă cu o incidență de aproximativ 3%. În general hemangioamele de peste 10 cm diametru pot manifesta simptome nespecifice în rest cele sub 10 cm sunt asimptomatice [1, 2, 8].

Distribuția pe sexe arată o mai mare frecvență în ceea ce privește sexul feminin cu un raport de 3:1 față de cel masculin. Ca vârstă medie de diagnosticare cele mai multe cazuri sunt în jurul vârstei de 45 ani. În ceea ce privește factorii declanșatori, nu s-a putut stabili prezența unor factori cu certitudine [1, 2, 7].

La copii, hemangiomul hepatic este cea mai frecventă tumoră hepatică cu un procent de 12%.

În cazul copiilor care dezvoltă hemangioame voluminoase, acestea pot apărea în urma insuficienței hepatice datorită unui șunt arteriovenos congenital. Involuția sau tromboza hemangiomului pot duce la mase dense de fibroză ce sunt greu de diferențiat de procese tumorale maligne. Simptomatologia lipsește în majoritatea cazurilor, însă în situația în care are loc o creștere rapidă a dimensiunilor acompaniata de dureri abdominale, pot fi prezente simptome nespecifice [1, 2].

În asociere cu trombocitopenia și coagulopatia de consum poartă numele de sindrom Kasabach-Merritt [5].

Hemangioamele hepatice sunt diagnosticate de cele mai multe ori întâmplător, în urma investigațiilor imagistice de

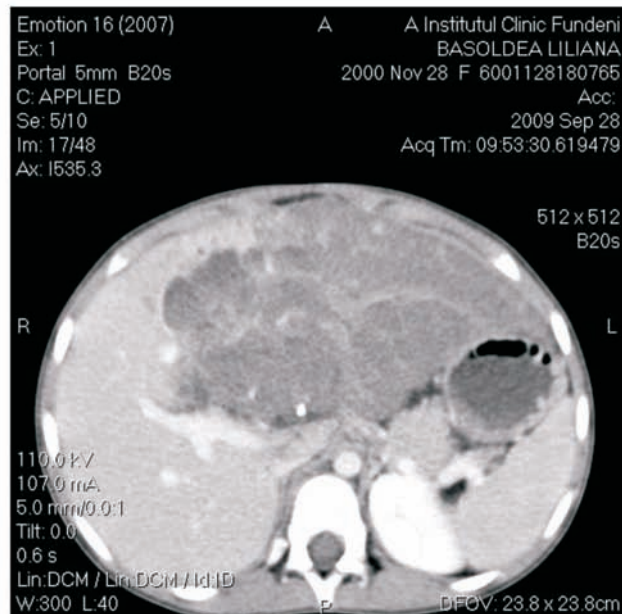
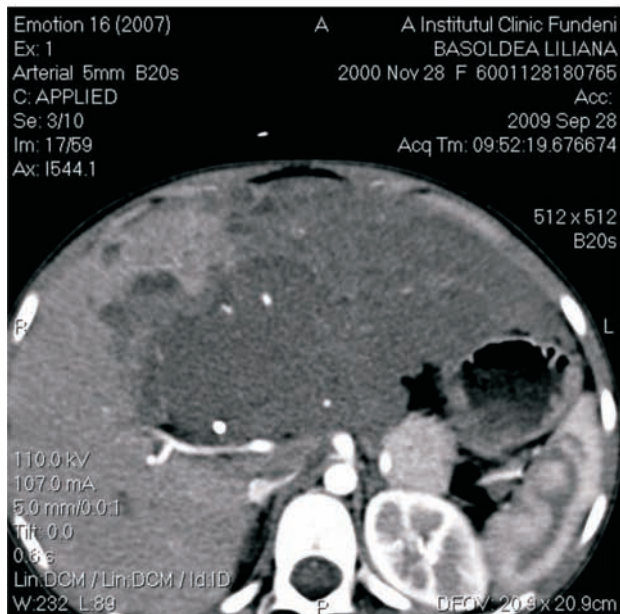
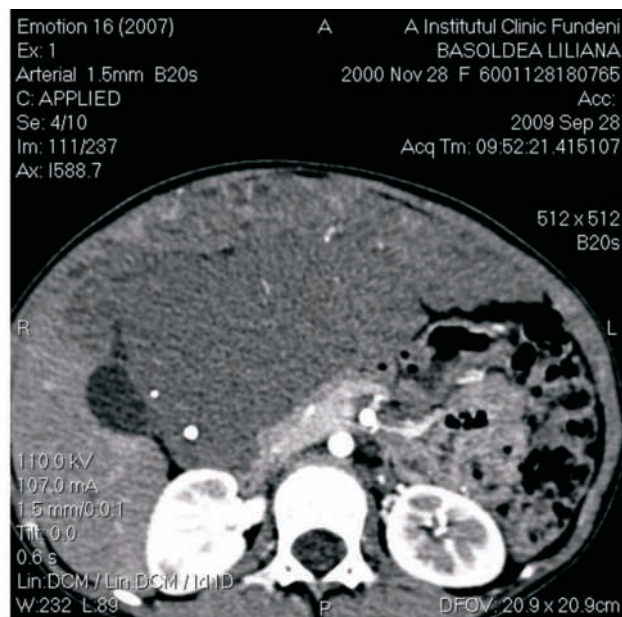
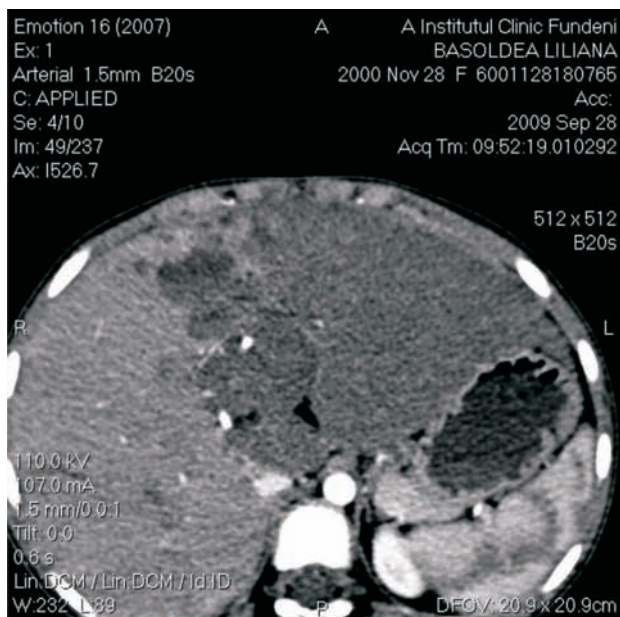


Figura 1. Imagini CT ce evidențiază formațiunea tumorală localizată la nivelul lobului stâng hepatic

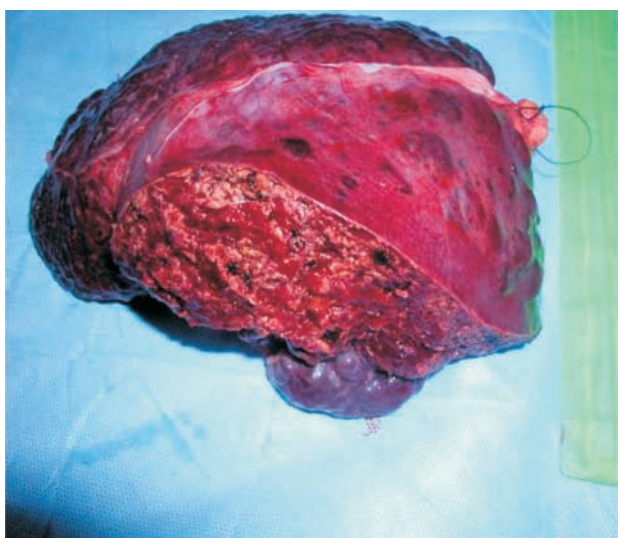


Figura 2. Hemangiom hepatic cavernos - piesa de rezecție

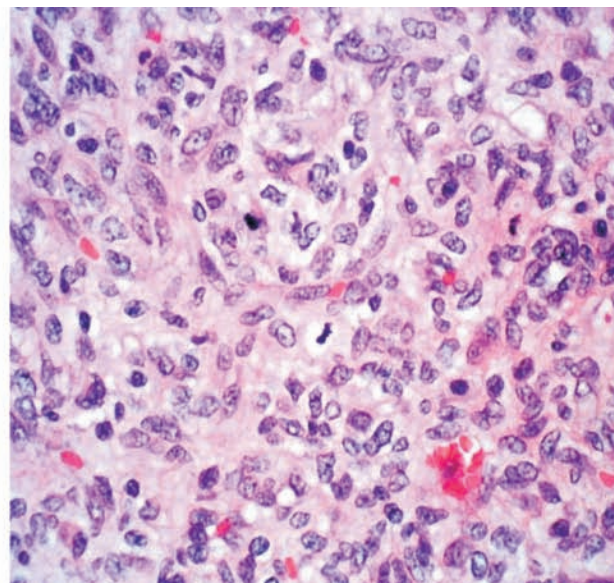
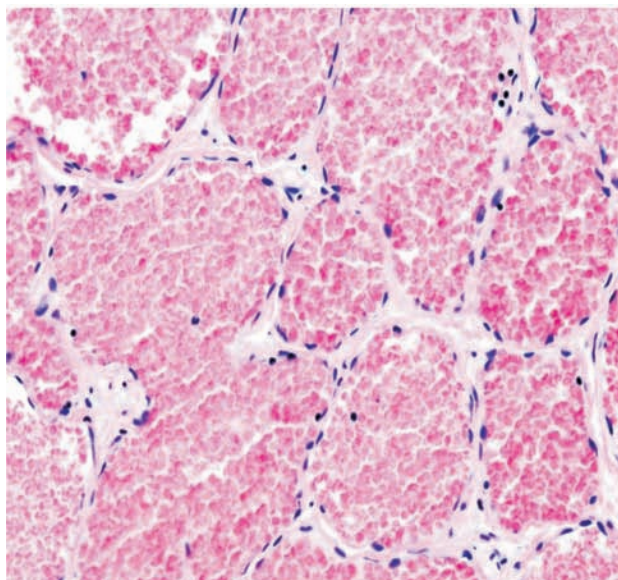


Figura 3. Hemangiom hepatic cavernos – aspect microscopic colorație HE

rutină. Pentru un diagnostic de certitudine, în majoritatea cazurilor, este necesar cel mult examen CT, foarte rare fiind cazurile când se impune examen IRM. Puncția percutanată în vederea diagnosticului histologic este periculoasă și, deci, nerecomandată [9].

În ceea ce privește tratamentul, majoritatea hemangioamelor, atunci când sunt diagnosticate, se recomandă urmărirea periodică. Există și situații rare, cum ar fi dimensiuni mari, atunci când este risc crescut de ruptură, ruptura hemangiomului sau dezvoltarea sindromului Kasabach-Merritt, care sunt indicații pentru tratamentul chirurgical.

Cel mai frecvent ca și tratament chirurgical, se practică enuclearea hemangiomului, dar există și situații rare când în funcție de localizare, se impun rezecții hepatice atipice sau reglate [4, 8] (cum este cazul de față).

Concluzii

Hemangiomul hepatic este tumoră benignă cu prognostic favorabil. Foarte rare sunt cazurile când se impune tratament chirurgical. Chiar și în cazul acestor situații, prognosticul este favorabil, intervențiile chirurgicale pentru acest tip de tumoră având o mortalitate și morbiditate minimă.

Bibliografie

1. PIETRABISA ET AL.P.: Management and follow-up of 78 giant haemangiomas of the liver. *British Journal of Surgery* 1996, 83, 915-918.
2. SABISTON. *Textbook of Surgery*. 17th. Ed 1547-1548
3. JF GIBBS ET AL. Contemporary management of benign liver tumors. *Surg Clin N Am* 84 (2004) 463-480
4. ROGER L. JENKINS ET AL.: Surgical Approach to Benign Liver Tumors. *Seminars in Liver Disease*, Vol. 14, No. 2, 1994
5. PALANEK K. ET AL.: Kasabach.-Merritt syndrome: association of hemangioma and thrombocytopenia. *Rev Chil Pediatr (Chile)*, Nov-Dec 1979, 50(6), p. 67-9.
6. CATURELLI E ET AL. (2001). Hemangioma-like lesions in chronic liver disease: Diagnostic evaluation in patients. *Radiology* 220: 337-342.
7. KARALIOTAS, BROELSH, HABIB (eds)- *Liver and biliary tract surgery* 508
8. *Abc Of Liver Pancreas And Gall Bladder* 3Haxap-25-26
9. BORNMAN P.C. ET AL.: Giant hepatic hemangiomas: diagnostic and therapeutic dilemmas. *Surgery (USA)*, Apr 1987, 101(4), p. 445-9.

RECOMANDĂRI PENTRU AUTORI

1. Revista medicală științifico-practică „Arta Medica” publică editoriale, lucrări originale, referate generale, studii de cazuri clinice, recenzii de cărți și reviste, referate din literatura de specialitate, corespondențe (opinii, sugestii, scrisori), informații medicale.

2. Materialele ce se trimit spre publicare revistei „Arta Medica” vor include: varianta dactilografiată la două rânduri, mărimea caracterelor – de 14 puncte, pe o singură față a colii de hârtie, în două exemplare (una din ele cu viza șefului clinicii sau organizației de unde provine lucrarea); versiunea electronică în format Microsoft Word.

3. Manuscrisele, împreună cu o cerere de publicare din partea autorilor, vor fi predate sau vor fi adresate secretariatului revistei pe adresa MD-2025, Chișinău, str. N. Testemițanu 29, Spitalul Clinic Republican, et. 12, tel.: 72-92-47; 20-55-22; 0-7951-4373.

4. Nu se vor trimite spre publicare articole ce au apărut ca atare și în alte publicații medicale.

5. Articolele vor cuprinde în ordine următoarele elemente:

a. titlu concis, reflectând conținutul lucrării;

b. autorii vor fi trecuți cu nume și prenume complete, titluri profesionale și științifice, instituția unde lucrează;

c. schema lucrării va cuprinde: introducere, material și metodă, rezultate, discuții și concluzii, bibliografia;

d. rezumatele vor fi atât în limba română cât și în limba engleză cu titlul tradus (obligatoriu);

e. referințele bibliografice vor cuprinde obligatoriu: autorii (numele și inițiala prenumelui), titlul articolului citat (în limba originală), revista (cu prescurtarea internațională), anul apariției, volumul, numărul paginilor.

Ex.:

1. DEVANEY E J. – Esophagectomy for achalasia: patient selection and clinical experience. *Ann Thorac Surg.* 2001; 72(3):854-8

6. Dimensiunile textelor (inclusiv bibliografia) nu vor depăși 12 pagini pentru un referat general, 10 pagini pentru o cercetare originală, 5 pagini pentru o prezentare de caz, 1 pagină pentru o recenzie, 1 pagină pentru un rezumat de pe o lucrare străină. Dimensiunea unei figuri sau a unui tabel va fi de cel mult 1/2 pagină tip A4, iar numărul tabelor și figurilor din text va fi de cel mult jumătate minus unu din numărul paginilor dactilografiate.

7. Fotografiele, desenele vor fi de o calitate bună și foarte bună, fiind prezentate la redacție în original (sau scanate la o rezoluție de 300 dpi în format TIFF).

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

9. Pentru informații suplimentare contactați secretarul de redacție la telefoanele (+373 22) 205522, (+373) 6978 7700 sau prin e-mail la adresa eduard.bernaz@artamedica.md