

ISSN: 1810-1852

Nr. 3 (84) 2022



Arta Medica

Revistă medicală științifico-practică

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

Colectivul redacției

Director publicație

Conțu Oleg

Redactor responsabil

Ferdohleb Alexandru

Redactor versiune on-line

Guțu Serghei

Redactor versiune tipar

Guțu Angelica

Consultant în biostatistică

Ferdohleb Alina

Redactor șef

Rojnoveanu Gheorghe

Redactor șef adjunct

Guțu Eugen

Hotineanu Adrian

Ungureanu Sergiu

Bour Alin

Membrii de onoare ai colegiului de redacție

Ababii Ion

Ghidirim Gheorghe

Membrii colegiului de redacție

Anghelici Gheorghe (Chișinău, R. Moldova)

Batrînac Aureliu (Chișinău, R. Moldova)

Bendelic Eugen (Chișinău, R. Moldova)

Bernic Jana (Chișinău, R. Moldova)

Beuran Mircea (București, România)

Ceban Emil (Chișinău, R. Moldova)

Ciubotaru Anatol (Chișinău, R. Moldova)

Constatinoiu Silviu (București, România)

Conțu Ghenadie (Chișinău, R. Moldova)

Copăescu Cătălin (București, România)

Copotoiu Constantin (Tg. Mureș, România)

Cotîrleț Adrian (Moinești, România)

Dumbrăveanu Ion (Chișinău, R. Moldova)

Fokin Alexei (Celeabinsk, Russia)

Gauthier Serghey (Moscova, Russia)

Gudumac Eva (Chișinău, R. Moldova)

Yablonskiy Petr (Sankt Petersburg, Russia)

Kopchak Volodymyr (Kiev, Ucraina)

Mischenko Vasyl (Odesa, Ucraina)

Mișin Igor (Chișinău, R. Moldova)

Mitish Valerii (Moscova, Russia)

Pătrașcu Traian (București, România)

Pitel Eleferii (Chișinău, R. Moldova)

Polyansky Igor (Cernăuți, Ucraina)

Popescu Irinel (București, România)

Razumovsky Alexandr (Moscova, Russia)

Rummo Oleg (Minsk, Belorusia)
Sârbu Vasile (Constanța, România)
Scripcariu Viorel (Iași, România)
Tamm Tamara (Harkov, Ucraina)

Tănase Adrian (Chișinău, R. Moldova)
Târcoveanu Eugen (Iași, România)
Tinica Grigore (Iași, România)
Zaporozhchenko Boris (Odesa, Ucraina)

Fondator:

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

Adresa redacției:

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

Versiunea electronică:

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

Relații la telefon:

Redactor responsabil: 079 401 361
Director publicație: tel/fax 022 729 118; 079 434 240
Tirajul ediției 500 ex.
Revista apare trimestrial



SUMAR

ARTICOLE ORIGINALE

Validarea chestionarului: Cunoștințe, Atitudini și Practici privind fenomenul de antibiorezistență la medici <i>Validation of questionnaire: Knowledge, Attitudes and Practices regarding the antibioresistance phenomenon to doctors</i> Cătălina Croitoru, Elena Ciobanu, Alina Ferdohleb.....	4
--	---

REFERATE GENERALE

The role of laboratory methods in diagnosis and follow-up of patients with tuberculosis Evelina Lesnic, Serghei Ghinda.....	16
Volvulusul de sigmoid în sarcină <i>Sigmoid volvulus in pregnancy</i> Corina Șcerbatiuc-Condur, Ana Mișina, Elina Șor, Igor Mișin.....	25
Mortality under five years one of the main public health issues in South-East Asia: a narrative review Alina Ferdohleb, Laura Berdaga.....	32
Actualități în tactica de tratament a pacienților cu cancer mamar conform subtipului luminal. Reviul literaturii <i>Recent treatment tactics for the patient with luminal breast cancer. Literary review</i> Elena Pavlic, Lilia Bacalîm.....	40
Patologia rară a cecului. Revista literaturii <i>The rare pathology of the cecum. Literature review</i> Iurii Bazeliuc, Alin Bour.....	46

STUDII ȘTIINȚIFICE

Cancer renal cu tromb metastatic în vena cava inferioară: abordare chirurgicală multidisciplinară <i>Renal cancer with metastatic thrombus in the inferior vena cava: multidisciplinary surgical approach</i> Aurel Țurcan.....	53
Aspecte asupra etiopatogenei și caracteristicile clinico-evolutive ale colecistitei acute acalculoase <i>Aspects of etiopathogeny and clinical and evolutive characteristics of acute acalculous cholecystitis</i> Vladimir Hotineanu, Viorel Moraru, Petru Bujor, Ruxandra Știrbu, Galina Pavliuc, Sergiu Bujor.....	58
Tratamentul arsurilor faciale <i>The treatment of facial burns</i> Octavian Cîrîmpei, Nicoleta Niștelea.....	65

CAZURI CLINICE

Bulă pulmonară gigantă cu imitarea pneumotoraxului la copii. Considerații diagnostice și morfopatologice <i>Giant pulmonary bulla mimicking pneumothorax in children. Diagnostic and morphopathological considerations</i> S. Babuci, I. Ambros, V. Petrovici, S. Malanco.....	69
--	----

ARTICOLE ORIGINALE



DOI: 10.5281/zenodo.7305448

UDC: 316.644:615.33.015.8:614.253.1/.2

VALIDAREA CHESTIONARULUI: CUNOȘTIȘTE, ATITUDINI ȘI PRACTICI PRIVIND FENOMENUL DE ANTIBIOREZISTENȚĂ LA MEDICI**VALIDATION OF QUESTIONNAIRE: KNOWLEDGE, ATTITUDES AND PRACTICES REGARDING THE ANTIBIORESISTANCE PHENOMENON TO DOCTORS**

Cătălina Croitoru¹, conf. univ., **Elena Ciobanu¹**, conf. univ., **Alina Ferdohle²**, conf. univ., director de proiect multinațional "PhageLand"

¹ *Disciplina de igienă, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova*

² *Catedra de Medicină socială și management „Nicolae Testemițanu”, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova*

Rezumat

Obiective. Scopul lucrării constă în validarea chestionarului destinat evidențierii nivelului de cunoștințe, atitudini și practici cu privire la utilizarea și rezistența preparatelor antimicrobiene, pentru fortificarea conștientizării și schimbarea comportamentelor în abordarea fenomenului de antibioerezistență în rândul lucrătorilor medicali. Înțelegerea cunoștințelor, atitudinilor și practicilor despre utilizarea preparatelor antimicrobiene cu un chestionar valid și de încredere este esențială pentru a proiecta o intervenție care să minimizeze utilizarea și prescrierea abuzivă a antibioticelor în cadrul comunității medicale.

Material și metode. Acest studiu constă în dezvoltarea și validarea chestionarului, bazat pe o analiză a literaturii, evaluare de către experți și pre-testare. Faza de validare a constat din validitate fizică, de conținut și de construit. Pentru validarea instrumentului au fost chestionați 107 respondenți. Consistența internă a chestionarului a fost testată folosind coeficientul *Cronbach Alfa*.

Rezultate. Chestionarul a fost compus din 95 de întrebări și sub-întrebări, grupate în patru compartimente. Instrumentul elaborat și testat a înregistrat o valoare totală a coeficientului *Cronbach Alfa* – 0,93. Evaluarea consistenței și fidelității per compartiment a fost următoarea: *Cunoștințe* – 0,83, *Atitudini* – 0,71, *Practici* – 0,95. În rezultatul validării au fost excluse 7 întrebări. Au fost modificate și ajustate 31 de întrebări. Chestionarul final a cuprins 88 de întrebări și sub-întrebări.

Concluzii. Chestionarul dezvoltat va fi de ajutor pentru a obține o mai bună înțelegere a cunoștințelor, atitudinilor și practicilor lucrătorilor medicali cu privire la fenomenul de rezistență la antimicrobiene. Instrumentul are o validitate satisfăcătoare și consistență internă bună.

Cuvinte cheie: rezistența la antimicrobiene; coeficientului *Cronbach Alfa*; Cunoștințe, Atitudini și Practici; lucrători medicali

Summary

Objectives. The purpose of the work is to validate the questionnaire intended to highlight the level of knowledge, attitudes and practices regarding the use and resistance of antimicrobial preparations, to increase awareness and change behaviors towards the phenomenon of antibiotic resistance among healthcare workers. The understanding of knowledge, attitudes and practices about the use of antimicrobial preparations with a valid and reliable questionnaire is essential to create an intervention to minimize the use and misuse of antibiotics in the medical field.

Material and methods. This study consists in the development and validation of the questionnaire, based on a literature review, experts review and pre-testing. The validation phase consisted of physical, content, and construction validity. To validate this tool 107 respondents were surveyed. The internal consistency of the questionnaire was tested using the *Cronbach's Alpha* coefficient.

Results. The questionnaire was composed of 95 questions and sub-questions, grouped into four sections. The developed and tested tool recorded a total value of the *Cronbach's Alpha* coefficient – 0.93. The assessment of consistency and fidelity per section was: *Knowledge* – 0.83, *Attitudes* – 0.71, *Practices* – 0.95. As a result of the validation, 7 questions were excluded. 31 questions were modified and adjusted. The final questionnaire contains 88 questions and sub-questions.

Conclusions. The developed questionnaire will be helpful to acquire a better understanding of the knowledge, attitudes and practices of healthcare workers regarding the phenomenon of antimicrobial resistance. The used tool has satisfactory validity and good internal consistency.

Keywords: antimicrobial resistance; *Cronbach's Alpha* coefficient; Knowledge, Attitudes and Practices; healthcare workers

Introducere

Rezistența la antimicrobiene (RAM) constituie o amenințare tot mai mare pentru sănătate la nivel mondial. Problema RAM stârnește îngrijorare din cauza utilizării

inadecvate a preparatelor antimicrobiene [1, 2, 3]. Rezistența la antimicrobiene apare atunci când bacteriile, paraziții, virusurile și ciupercile devin rezistente la preparate antimicrobiene, care sunt utilizate pentru tratarea

maladiilor de origine infecțioasă [4]. Fenomenul RAM este direct influențat de dependența de antibiotice, utilizarea antibioticelor în scopul prevenirii bolilor, prescrierea preparatelor antimicrobiene cu scop de tratament. În pofida acestui fapt, aproximativ 10 milioane de tone de antibioticele sunt folosite la nivel global la fiecare 10 minute, iar de cele mai multe ori utilizarea lor este nejustificată [5]. În SUA și Europa, se estimează că la fiecare 10 minute moare un pacient din cauza infecțiilor fatale cauzate de bacteriile rezistente la antibiotice [6]. Iar una dintre cauzele RAM este prescrierea incorectă și abuzivă de către medici a antibioticelor [7-10]. Totodată, există mulți factori care pot influența deciziile medicilor, determinându-i să nu susțină principiile bune practice clinice: „îngrijorarea sau teama de a nu provoca posibile complicații pacienților, din dorința de a răspunde așteptărilor bolnavilor” [11].

Pentru a reduce impactul RAM, Organizația Mondială a Sănătății a lansat *Planul global de acțiune privind rezistența la antimicrobiene (Global Action Plan On Antimicrobial Resistance)* [12]. Unul din obiectivele strategice stipulate în acest plan este creșterea conștientizării și înțelegerii asupra rezistenței antimicrobiene și consolidarea cunoștințelor prin supraveghere și cercetare. În acest context este necesară promovarea inițiativelor educaționale privind utilizarea corectă și prescrierea preparatelor antimicrobiene, punând accentul atât pe populația generală, cât și pe profesioniștii din domeniul sănătății [13]. Lucrătorii medicali trebuie să fie pe deplin conștienți de problema crescândă a rezistenței la antibiotice [14-16].

Îmbunătățirea cunoștințelor, atitudinilor și practicilor despre RAM nu vor fi suficiente în abordarea problemei, dacă nu sunt însoțite și de reducerea utilizării antibioticelor. O strategie subliniată de OMS pentru atingerea acestui obiectiv este, în primul rând, reducerea infecțiilor, scăzându-se astfel nevoia de antibiotice. Pentru aceasta există diferite abordări. Unele metode sunt bine stabilite, cum ar fi: prevenirea infecțiilor și promovarea vaccinării. Alte abordări inovative, urmează să fie explorate pe viitor.

RAM necesită coordonare la toate nivelurile – național, regional și global, deoarece RAM nu este limitată de geografie sau granițele pentru oameni sau animale. Creșterea amenințării RAM necesită o abordare comună *O Sănătate (One Health)*, deoarece antimicrobienele sunt utilizate pentru tratamentul diferitelor infecții atât la oameni, cât și la animale.

Scopul studiului constă în validarea chestionarului destinat evidențierii nivelului de cunoștințe, atitudini și practici cu privire la utilizarea și rezistența preparatelor antimicrobiene în rândul lucrătorii medicali, pentru creșterea conștientizării și schimbarea comportamentelor în abordarea RAM.

Materiale și metode

Pentru atingerea scopului propus și obiectivelor trasate în cadrul proiectului „Phage treatment and wetland technology as intervention strategy to prevent dissemination of antibiotic resistance in surface waters (*PhageLand*)”, a fost realizat studiul secundar și primar. Protocolul cercetării a fost avizat pozitiv de către Comitetul de Etică a Cercetării

al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” nr. 7 din 09.01.2022 și Comitetul Național de Expertiză Etică a Studiului Clinic al Ministerului Sănătății nr. 1245 din 26.01.2022.

Studiul secundar – Reviul narativ a presupus colectarea de informații din baze de date internaționale cu acces deschis – PubMed, Google Scholar, Medline, utilizând cuvinte-cheie: „Cunoștințe, Atitudini și Practici”, „rezistență antimicrobiană (RAM)”, „lucrători medicali”, „țările cu venituri mici și medii”, „metode de validare”, „preparate antimicrobiene”, „strategii + RAM”, „acțiuni + RAM”. Au fost analizate cca 50 de surse bibliografice și au fost reținute în funcție de relevanță – 25 de surse. Limbile de publicare a surselor bibliografice selectate au fost: engleză, franceză, rusă și română.

Studiul primar:

1) Dezvoltarea chestionarului

La baza noului instrument de lucru elaborat a stat chestionarul standardizat al CDPC (*European Centre for Disease Prevention and Control*), cu cota estimativă de 33,5% din original [17]. Chestionarul original a fost testat în țările Uniunii Europene și tradus în 24 de limbi oficiale ale țărilor UE. Menționăm că studiul a combinat trei direcții importante: igiena, microbiologia și particularitățile CAP a lucrătorilor medicali – fenomenul antibiotic-resistență. Aceste momente au impus autorilor chestionarului o combinație echitabilă a acestor direcții. Standardizarea și validarea instrumentelor de studiu în limba română se practică în ultimul deceniu [18, 19]. Chestionarul nou dezvoltat „Cunoștințe, Atitudini și Practici privind fenomenul de antibioretistență la lucrătorii medicali” a fost ajustat și completat cu aspecte specifice pentru țările cu venituri mici și mijlocii din Europa de Est.

2) Evaluarea de către experți

Chestionarul elaborat, după etapa de tehnoredactare și revizuire lingvistică de către membrii echipei de lucru, a fost supus evaluării critice de către o echipă de cinci experți din domeniul medical (Departamentul Medicină Preventivă, Catedra de medicină socială și management „Nicolae Testemițanu”, Catedra de medicină de familie din cadrul USMF „Nicolae Testemițanu”, Agenția Națională pentru Sănătate Publică, Centrul Republican de Boli Profesionale). În rezultatul evaluării și la propunerea experților, unele întrebări au fost eliminate și reformulate, iar nici un subiect (*întrebare*) nou nu a fost introdus în chestionar.

3) Pre-testarea

Versiunea finală a chestionarului a fost pre-testată pe un număr de 12 lucrători medicali. Acest fapt a fost realizat cu scopul de a identifica existența unor ambiguități în interpretarea de către participant a întrebărilor. Acești participanți au completat chestionarul și au comentat, de asemenea, claritatea, construcția și relevanța întrebărilor. Au fost făcute modificări minore în chestionar conform comentariilor lor.

4) Validarea chestionarului

A fost realizat un sondaj pentru validarea chestionarului pe un număr de 115 respondenți. La această etapă chestionarele au fost analizate în funcție de gradul de completare. Astfel, 8 chestionare nu au satisfăcut criteriul de complinire și au fost eliminate din studiu. Lotul final a inclus 107 chestionare

completate.

În studiul descriptiv / transversal au participat 107 respondenți, dintre care 80,3% femei și 19,7% bărbați. Vârsta medie a respondenților a constituit $41,30 \pm 1,05$ ani ($SD=10,833$; $Min=25$ ani și $Max=70$ ani). Toți respondenții au fost persoane care activează în domeniul sănătății, stagiul mediu de muncă fiind $16,5 \pm 1,01$ ani ($SD=11,465$; $Min=1$ an și $Max=46$ ani). Chestionarea a fost realizată online, prin intermediul aplicație Google-Forms, în perioada aprilie-mai 2022, respectând toate cerințele și condițiile de confidențialitate conform prevederilor legale. Durata estimativă de completare nu a depășit 25-30 de minute. Toți respondenții au fost codificați, iar rezultatele au fost introduse într-o bază de date și stocate pe un calculator securizat. Respondenții au avut posibilitatea de a accepta participarea în studiu sau de a refuza, semnând acordul informat. În partea finală a chestionarului, respondenții au avut posibilitatea să noteze acele întrebări care li s-au părut dificile sau confuze.

5) Analiza statistică

Baza de date a fost supusă prelucrării statistice în programul MS-Excel și SPSS Statistics Version 27. Una din condițiile fundamentale ale unui instrument de evaluare este aceea de a fi sigur și consistent. Aceasta înseamnă că itemii, din care este format, să contribuie la constituirea semnificației unui construct anume: scala unui chestionar, scorul la o caracteristică de performanță; iar itemii din care este compus corelează, fiecare dintre ei, cu rezultatul aditiv al tuturor itemilor. În unele cazuri constatăm confuzii și imprecizii în înțelegerea acestora.

Întrebările unui chestionar sau itemii unui test de performanță sunt concepuți pentru a măsura un anumit atribut (atitudine, factor, comportament, cunoștință). Consistența internă se definește ca proprietatea itemilor de a corela cu „scorul global” al testului sau scalei din care face parte. Din moment ce toți itemii trebuie să reflecte un anumit atribut, ei trebuie să manifeste o variantă comună, să coreleze unii cu alții și, în același timp, să coreleze fiecare individual cu scorul care reflectă atributul respectiv. Corelația dintre un item și scorul total, din care se omite acel item, ne oferă o indicație cu privire la relevanța itemului respectiv pentru rezultatul global al testului. Atunci când fiecare item este relevant, putem spune că testul respectiv are „consistență internă”.

O altă fațetă a consistenței unui instrument este siguranța sa în aplicări repetate. Aceasta poate fi descrisă ca stabilitate a scorului atunci când acel instrument, sau o forma alternativă echivalentă, este aplicată acelorași subiecți. Fără a fi singura procedură statistică utilizabilă în astfel de situații, coeficientul *Cronbach Alfa* este de departe cel mai cunoscut dintre toate, fiind utilizat ca un indicator al preciziei de măsurare a unui test, al consistenței interne și fidelității unui instrument psihologic. În mod normal, valoarea indicelui *Cronbach Alfa* tinde să crească pe măsură ce numărul itemilor crește.

Utilizarea unor teste cu mulți itemi este neconvenabilă din mai multe motive. Unul dintre acestea este timpul consumat cu aplicarea lor, altul, poate fi inutilitatea de a păstra itemi a căror contribuție la scorul global este nulă, mică sau,

dimpotrivă, merg în altă direcție decât acesta. Identificarea și eliminarea acestor itemi, ori modificarea lor în spiritul atributului măsurat, este unul dintre obiectivele analizei de itemi. Ea are un caracter recursiv, cu evaluări succesive ale relațiilor dintre itemi, și dintre itemi și scorul global, și operarea selecției itemilor în funcție de relația lor cu acesta. Criteriul de bază pentru această operație este valoarea indicelui *Cronbach Alfa*, care are o plajă de variație între 0 și 1. O scală, pentru a fi considerată consistentă, trebuie să atingă o valoare cât mai aproape de 1, nivelul de 0,70 fiind acceptat ca prag limită de către cei mai mulți cercetători.

În studiul prezentat, a fost calculat coeficientul *Cronbach Alfa* care este bazat pe modelul liniar al corelației și este un indicator al preciziei de măsurare a unui test, al consistenței interne și fidelității unui instrument. Valoarea coeficientului *Cronbach Alfa*, variază între 0 și 1. Un instrument, pentru a fi considerat consistent, trebuie să atingă o valoare cât mai aproape de 1, nivelul de 0,70 fiind acceptat ca prag limită de către cei mai mulți cercetători. Interpretarea coeficientului *Cronbach Alfa* (tabelul 1):

Tabelul 1

Interpretarea valorilor coeficientului *Cronbach Alfa*

Valori ale coeficientului	Consistență
Mai mare ca 0,9	Excelentă
Între 0,7 și 0,9	Bună
Între 0,6 și 0,7	Acceptabilă
Între 0,5 și 0,6	Slabă
Mai mică de 0,6	Nu se acceptă

Rezultate

Una din condițiile fundamentale ale unui instrument de evaluare este aceea de a fi sigur și consistent. Întrebările din cadrul chestionarului trebuie să contribuie la constituirea semnificației unui construct anume: scala unui chestionar, scorul la o caracteristică de performanță, etc. În mod practic și direct exprimat, un instrument este sigur și consistent atunci când întrebările din care este compus corelează, fiecare dintre ei, cu rezultatul aditiv al tuturor întrebărilor (scala, scorul global). În cadrul elaborării acestui chestionar s-a observat că itemii (întrebările) nu au funcționat așa cum s-a așteptat. În unele cazuri s-au constatat confuzii și imprecizii în înțelegerea întrebărilor. În afară de corecțiile concrete care s-au efectuat (modificări de cuvinte, eliminarea negațiilor, întrebărilor duble, etc.), întrebările au fost supuse analizei statistice sistematice pentru ameliorarea caracteristicilor instrumentului. Corelația dintre un item (întrebare) și scorul total, din care s-a omis acel item, a oferit o indicație cu privire la relevanța itemului respectiv pentru rezultatul global al instrumentului. Atunci când fiecare întrebare a fost relevantă, s-a considerat că chestionarul are „consistență internă”.

Chestionarul a fost compus din 95 de întrebări și sub-întrebări, grupate în patru compartimente. Primul compartiment a inclus *Cunoștințe*, în al doilea compartiment au fost incluse întrebări despre *Atitudini*, compartimentul

trei – *Practicile* lucrătorilor medicali cu privire la utilizarea și *prescrierea preparatelor antimicrobiene* (PAM). Capitolul patru a inclus *Informații generale* despre respondenți.

Din 95 de întrebări care au fost supuse analizei de consistență au fost excluse întrebările de tip deschis și cele

din compartimentul *Informații generale*, care nu au fost posibil de codificat, după cum urmează: *Cunoștințe* – 2, *Atitudini* – 2, *Practici* – 4, *Informații generale* – 7. Pentru compartimentul *Cunoștințe* coeficientul *Cronbach Alfa* a fost **0.830**, ceea ce demonstrează o consistență bună (tabelul 2).

Tabelul 2

Analiza statistică a itemilor din compartimentul Cunoștințe.

	Scala medie dacă item să fie exclus	Scala variației dacă item să fie exclus	Corelație item-total corectat	<i>Cronbach Alfa</i> dacă item să fie exclus	
item -1 - C	48.86	62.273	.363	.830	
item -1.1 - C	46.19	60.870	.189	.840	I
item -2 - C	48.94	61.808	.706	.827	
item -2.1 - C	46.12	61.089	.191	.839	II
item -3 - C	48.94	61.808	.706	.827	
item -3.1 - C	45.80	61.669	.175	.839	II
item -4 - C	48.52	60.327	.479	.826	
item -5 - C	48.36	61.309	.374	.829	
item -6 - C	48.43	60.096	.507	.825	
item -7 - C	48.79	60.699	.580	.825	
item -8 - C	48.58	60.887	.452	.827	
item -9 - C	48.64	60.498	.516	.826	
item -10 - C	48.40	59.903	.296	.833	
item -11 - C	48.92	61.719	.623	.827	
item -11.1 - C	48.73	60.633	.544	.826	
item -12 - C	48.48	57.139	.539	.822	
item -13 - C	47.85	61.223	.200	.838	III
item -14 - C	48.01	65.292	-.125	.838	III
item -15 - C	48.98	64.905	.000	.836	
item -16 - C	48.01	65.292	-.125	.838	III
item -17 - C	48.98	64.905	.000	.836	
item -18 - C	48.98	64.905	.000	.836	
item -19 - C	47.96	58.810	.510	.824	
item -20 - C	48.67	57.467	.598	.820	
item -21 - C	48.73	57.898	.624	.820	
item -22 - C	48.64	57.476	.569	.821	
item -23 - C	48.33	57.449	.431	.828	
item -24 - C	47.62	58.522	.414	.828	
item -25 - C	48.01	58.160	.370	.831	

Menționăm, că în caz de excluderea/ reformularea itemul (1.1 C), coeficientul *Cronbach Alfa* are șanse să crească până la **0.840**. La pasul doi, în caz de excluderea/ reformularea itemul (2.1 C; 3.1 C), coeficientul *Cronbach Alfa* are șanse să

crească până la **0.839**. Și la pasul trei, în caz de excluderea/ reformularea itemul (13 C; 14 C; 16 C), coeficientul *Cronbach Alfa* are șanse se crească până la **0.838**.

Tabelul 3Analiza statistică a itemilor din compartimentul *Atitudini*

	Scala medie dacă item să fie exclus	Scala variației dacă item să fie exclus	Corelație item-total corectat	<i>Cronbach Alfa</i> dacă item să fie exclus	
item - 26 - A	47.28	40.600	.307	.699	
item - 27 - A	47.57	42.738	.315	.703	
item - 28 - A	47.44	42.249	.344	.701	
item - 29 - A	47.06	42.544	.164	.710	
item - 30 - A	47.42	42.416	.269	.704	
item - 31 - A	47.07	40.843	.352	.696	
item - 32 - A	46.81	40.927	.209	.709	
item - 33 - A	45.92	43.682	.085	.714	III
item - 34 - A	45.83	45.028	-.117	.720	I
item - 35 - A	45.75	44.304	.113	.712	
item - 36 - A	45.71	44.170	.171	.711	
item - 38 - A	46.85	39.940	.366	.693	
item - 39 - A	45.78	39.855	.357	.694	
item - 40 - A	45.64	41.344	.259	.703	
item - 41 - A	45.49	37.497	.449	.682	
item - 42 - A	47.39	42.354	.272	.703	
item - 43 - A	43.37	32.123	.391	.707	
item - 44 - A	46.63	41.142	.281	.701	
item - 45 - A	45.97	42.065	.130	.716	II
item - 46 - A	46.75	37.719	.528	.676	
item - 47 - A	46.66	37.848	.579	.673	

Pentru compartimentul *Atitudini* coeficientul *Cronbach Alfa* a fost **0.71**, ceea ce demonstrează o consistență bună (tabelul 3). Menționăm că în caz de excluderea/ reformularea itemul (33 A), coeficientul *Cronbach Alfa* are șanse să crească până la **0.720**. La pasul doi, în caz de excluderea/ reformularea itemul (45 A), coeficientul *Cronbach Alfa* are șanse să crească până la **0.716**. Și la pasul trei, în caz de excluderea/ reformularea itemul (34 A), coeficientul *Cronbach Alfa* are șanse să crească până la **0.714**.

Pentru compartimentul *Practici* coeficientul *Cronbach Alfa* a fost **0.95**, ceea ce demonstrează o consistență excelentă (tabelul 4).

Așadar, în caz de excluderea/ reformularea itemul (54 P), coeficientul *Cronbach Alfa* are șanse să crească până la **0.952**. La pasul doi, în caz de excluderea/ reformularea itemului (49 P), coeficientul *Cronbach Alfa* are șanse să crească până la **0.951**.

În cazul instrumentului elaborat și testat, valoarea coeficientului *Cronbach Alfa*, per întreg – total a chestionarului, a constituit – **0.930**. Evaluarea consistenței și fidelității per compartiment, fiind caracterizată ca „bună” și

„excelentă” vorbește despre siguranța în aplicări repetate.

Chestionarul s-a finalizat cu întrebări despre claritatea, calitatea și relevanța întrebărilor din chestionar în scopul validării acestuia. În rezultatul validării au fost excluse 7 întrebări. Au fost modificate și ajustate 31 de întrebări. Chestionarul final a cuprins 88 de întrebări și sub-întrebări.

Cunoștințele respondenților privind rezistența la antimicrobiene

Întrebările din primul capitol au fost formulate cu scopul de a evidenția gradul de conștientizare a problemei rezistenței la preparate antimicrobiene în rândul lucrătorilor medicali.

În general, 92,5% dintre respondenți au menționat că au cunoștințe suficiente privind utilizarea preparatelor antimicrobiene, 4,7% nu au cunoștințe suficiente și 2,8% au refuzat să răspundă la întrebare. Dintre respondenții cu cunoștințe suficiente, cei mai mulți (43,9%) au menționat că au un nivel bun de cunoștințe (4 puncte din 5); 25,5% – au menționat un nivel foarte bun (5 puncte din 5) și 23,4% – un nivel mediu (3 puncte din 5).

În studiu au participat diferite categorii de specialiști (medic-rezident, medic de familie, medic specialist,

Tabelul 4

Analiza statistică a itemilor din compartimentul Practici

	Scala medie dacă item să fie exclus	Scala variației dacă item să fie exclus	Corelație item-total corectat	Cronbach Alfa dacă item să fie exclus	
item – 48 - P	120.21	1177.825	.535	.949	
item – 49 - P	120.30	1206.249	.082	.951	II
item – 50 - P	119.87	1190.153	.327	.950	III
item – 51 - P	120.14	1186.669	.359	.950	III
item – 52 - P	120.15	1185.902	.417	.950	III
item – 53 - P	121.03	1195.160	.382	.950	III
item – 54 - P	120.73	1215.294	-.071	.952	I
item – 55 - P	120.27	1171.596	.444	.949	
item – 56 - P	120.93	1180.051	.585	.949	
item – 57 - P	120.92	1175.417	.652	.949	
item – 58 - P	120.54	1150.854	.691	.948	
item – 59 - P	120.21	1153.901	.751	.948	
item – 60 - P	120.06	1174.393	.468	.949	
item – 61 - P	120.43	1147.512	.687	.948	
item – 62 - P	120.21	1130.335	.819	.947	
item – 63 - P	120.22	1121.327	.900	.946	
item – 64 - P	117.76	1038.299	.898	.945	
item – 65 - P	117.94	1037.487	.873	.946	
item – 66 - P	117.70	1041.778	.887	.945	
item – 67 - P	117.06	1059.789	.672	.949	
item – 68 - P	115.65	1146.719	.838	.947	
item – 69 - P	116.79	1075.542	.823	.946	
item – 70 - P	117.72	1038.411	.889	.946	
item – 71 - P	115.75	1131.153	.626	.948	
item – 72 - P	116.03	1129.877	.620	.948	
item – 73 - P	115.87	1133.285	.607	.948	
item – 74 - P	115.34	1162.603	.414	.950	III
item – 75 - P	116.09	1115.576	.689	.948	
item – 76 - P	115.78	1133.836	.596	.948	
item – 77 - P	114.93	1178.892	.412	.950	III
item – 78 - P	120.53	1159.629	.662	.948	
item – 79 - P	120.35	1165.776	.635	.949	
item – 80 - P	119.97	1159.254	.512	.949	

farmacist și cadru didactic al USMF „Nicolae Testemițanu”). Dintre acești specialiști – 49,9% sunt implicați în prescrierea PAM, 4,28% nu au cunoștințe suficiente în prescrierea PAM și 2,14% – au refuzat să răspundă.

Răspunsul la următoarea întrebare este paradoxală, așa cum doar 92,5% dintre respondenți au afirmat că au cunoștințe suficiente privind utilizarea PAM, în timp ce 98,1% dintre respondenți consideră că sunt pregătiți să ofere informații despre utilizarea PAM, ceilalți refuzând să răspundă la întrebare. Dintre respondenții (43,9%) care sunt nemijlocit implicați în gestionarea și prescrierea PAM – 10,5% consideră că sunt capabili de a oferi informațiile necesare la un nivel mediu (3 puncte din 5), iar 19,1% – la un nivel foarte înalt (5 puncte din 5).

În chestionar au urmat întrebări despre cunoștințele cu referire la existența problemelor legate de poluarea microbiană a mediului acvatic, aerului și solului. Despre

existența problemelor legate de poluarea microbiană a mediului acvatic cunosc 53,3%, poluarea microbiană a aerului – 45,8% și a solului – 52,3%. Mai mulți respondenți menționează că posedă cunoștințe despre metodele/substanțele de tratare a apelor reziduale – 81,3%, aerului – 59,8% și solului – 60,7%. Cumulativ, au fost constatate 9 refuzuri de a răspunde la întrebări.

O altă întrebare adresată respondenților a fost despre existența campaniilor de promovare a utilizării prudente a PAM în Republica Moldova. Doar 69,2% au afirmat că cunosc despre existența campaniilor, 29% – au afirmat că nu cunosc despre existența acestora și 2 respondenți au refuzat să răspundă. În 77,5% cazuri, respondenții au considerat că, nivelul economiei influențează creșterea fenomenului de antibioretistență în țară, iar 9,7% au considerat că nu influențează și în 10,8% cazuri nu au avut cunoștințe la acest aspect și 2 respondenți au refuzat să răspundă.

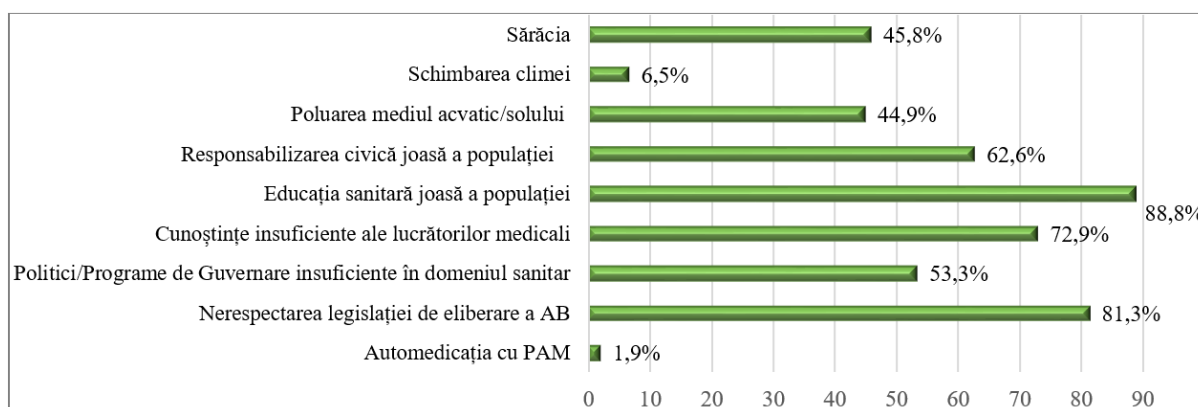


Figura 1. Răspunsurile respondenților privind determinanții sociali ai fenomenului de antibioretistență pentru țările cu venituri mici și medii (inclusiv și Republica Moldova).

În figura 1 sunt prezentate opiniile respondenților despre factorii care influențează fenomenul de antibioretistență în țările cu venituri mici și foarte mici ale economiei la nivel mondial. Pondere cea mai mare revine culturii sanitare joase a populației – 88,8% cazuri, fiind urmată de nerespectarea legislației de eliberare a PAM – 81,3%. Pondere cea mai mică a fost înregistrată în cazul schimbării climei – 6,5% și autotratamentele cu PAM – 1,9%. Un număr mare de respondenți (73,8%) consideră că fenomenul antibioretistenței existent în țările vecine (România, Ucraina, Bulgaria) poate influența creșterea numărului de microorganisme rezistente la PAM în Republica Moldova, 7,5% de respondenți nu cred că fenomenul respectiv se poate desfășura, 17,8% – nu știu și 0,9% au refuzat să răspundă.

Doar 37,3% de respondenți cunosc că există Plan Național de acțiune privind RAM, inclusiv 30,2% de specialiști implicați nemijlocit în gestionarea și prescrierea PAM. Mai mulți respondenți (44,9%) au răspuns că nu știu dacă există asemenea plan și 17,8% consideră că nu există.

Majoritatea respondenților (96,3%) cunosc că PAM nu sunt eficiente împotriva virusurilor. Un număr mic de respondenți (3 persoane) consideră că antimicrobienele ajută în tratamentul infecțiilor virale, însă nici unul din ei nu sunt implicați în prescrierea PAM și 2 respondenți – nu știu dacă ajută. Toți respondenții implicați în studiu cunosc că

PAM ajută în lupta cu bacteriile.

Chestionarul a inclus 2 întrebări capcană, care au repetat ideea întrebărilor anterioare: PAM sunt eficiente împotriva infecțiilor virale și împotriva infecțiilor bacteriene. Respondenții nu au răspuns adecvat la întrebările capcană, deoarece răspunsurile au fost identice cu cele de la întrebările anterioare. Toți respondenții cunosc că utilizarea nejustificată a PAM le face să devină ineficiente.

Respondenții au fost întrebați dacă administrarea PAM are efecte secundare asociate sau efecte adverse precum diaree, colită, alergii. În 82,2% cazuri respondenții au afirmat că pot apărea efecte secundare la un număr redus de pacienți, dar 12,1% cazuri respondenții au considerat că efectele secundare apar la toți pacienții (de aceeași părere au fost și 3 specialiști implicați în prescrierea PAM), câte 2 respondenți au răspuns că nu provoacă efectele secundare, nu știu dacă provoacă efecte secundare și au refuzat să răspundă.

La întrebarea dacă persoanele tratate cu PAM prezintă un risc crescut de a face infecții cu microorganisme rezistente, 82,2% (inclusiv 50,4% specialiști implicați în prescrierea PAM) au afirmat că prezintă risc sporit, 9,4% (inclusiv 4 specialiști implicați în prescrierea PAM) – consideră că nu prezintă risc, 5,6% – nu știu și 2,8% – au refuzat să răspundă.

După părerea a 87,9% de respondenți, microorganismele rezistente la PAM se pot răspândi de la o persoană la alta,

3,7% consideră că nu se pot răspândi, 6,5% – nu știu și 1,9% – au refuzat să răspundă.

În 85,0% cazuri respondenții cunosc că persoanele sănătoase pot fi purtătoare de microorganisme rezistente la antimicrobiene, 9,3% – nu știu și câte 2,8% – consideră că oamenii sănătoși nu pot fi purtători de microorganisme rezistente și au refuzat să răspundă.

Încălzirea globală este un fenomen care contribuie la modificări în procesul de viață a microorganismelor, inclusiv poate influența sporirea gradului de rezistență la preparatele antimicrobiene. Astfel, a fost oportun de aflat părerea respondenților cu referire la acest fenomen.

Mai mult de jumătate de respondenți (68,2%) consideră că căldura și umiditatea (asociate fenomenului încălzirii globale) crește rata zooantroponozelor, inclusiv provocate de microorganisme rezistente la PAM, dar 1/3 nu cunosc acest lucru, 1,9% – consideră că nu influențează și 2,8% – au refuzat să răspundă.

Creșterea temperaturilor globale va accelera rata rezistenței antimicrobiene, făcând ca politicile eficiente de rezistență la antimicrobiene să fie adoptate împreună cu politicile climatice. Discuțiile la nivel internațional despre climă și securitatea alimentară globală adună experți pentru a discuta despre implicațiile schimbărilor climatice pentru rezistența la antimicrobiene. Astfel, chestionarul a inclus și întrebări despre implicarea schimbărilor climatice. Unul din efectele temperaturilor înalte este influența asupra stării emoționale, creșterea iritabilității, scăderii gândirii critice. Astfel, medicii care lucrează în condiții inadecvate pot fi influențați de temperaturile extreme. La întrebarea dacă temperaturile extrem de înalte (canicula) vor avea efecte asupra prescrierii PAM, doar 17,8% de respondenți au răspuns afirmativ, 34,7% consideră că temperaturile extreme nu vor influența procesul de prescriere/eliberare a PAM. Cei mai mulți respondenți (39,3%) nu știu dacă temperatura poate influența starea emoțională și în rezultat procesul de prescriere a PAM, iar restul au refuzat să răspundă.

Circa jumătate din respondenți (48,6%) consideră că există legătură între fenomenul schimbării climei și agenții patogeni multi-rezistenți, 3,8% respondenți consideră că nu există legătură, 1,8% – refuză să răspundă, ceilalți respondenți – nu știu dacă există această legătură.

Circa ¾ din respondenți (73,8%) consideră că apele reziduale din mediu influențează diseminarea bacteriilor rezistente la PAM, 4,6% – consideră că apele reziduale nu influențează acest lucru, 1,9% – refuză să răspundă, ceilalți 19,7% – nu știu nimic cu referire la acest subiect.

Atitudinea respondenților privind rezistența la antimicrobiene

Majoritatea respondenților (87,9%) sunt convinși că există legătură între prescrierea și/sau administrarea abuzivă de PAM și apariția fenomenului de antibioticorezistență, 10,2% – cred că există și 1,9% – nu știu.

S-a evidențiat că 72,9% de respondenți sunt convinși că utilizarea excesivă a PAM pentru creșterea animalelor și producerea alimentelor duce la apariția rezistenței la antimicrobiene, ¼ de respondenți – cred că există și 2 respondenți – nu știu.

Circa jumătate de respondenți (46,7%) sunt convinși că în țările din Europa de Est cu economie și nivel jos de dezvoltare se utilizează PAM pentru stimularea creșterii animalelor de fermă, 38,3% de respondenți – cred că se utilizează PAM pentru stimularea creșterii animalelor de fermă, iar 15,0% de respondenți au răspuns cu „nu știu”.

În figura 4 sunt reprezentate răspunsurile respondenților despre faptul, dacă deșeurile lichide spitalicești și cele menajere pot conține microorganisme rezistente la PAM. Atât în cazul deșeurilor lichide spitalicești (71,0%), cât și în cazul celor menajere (48,6%) ponderea o dețin respondenții care sunt convinși că deșeurile lichide pot conține microorganisme rezistente la PAM.

Prezintă interes atitudinea lucrătorilor medicali față de documentația medicală (protocoale, ghiduri, etc.) accesibilă/disponibilă privind prescrierea PAM. Puțin peste jumătate de respondenți (54,2%) au încredere, 37,4% au menționat că „au încredere după caz”, iar 6,5% – nu au încredere în documentația medicală accesibilă/disponibilă privind prescrierea PAM și doar 2 respondenți au menționat că nu este aplicabilă pentru ei această întrebare.

Este evident ca măsurile de combatere a rezistenței la PAM trebuie să fie realizate la toate nivelurile, începând cu Guvernul și terminând cu administrația publică din fiecare localitate. Patru întrebări din chestionar au avut ca scop stabilirea dacă lucrătorii medicali conștientizează acest lucru și ce atitudine au.

O altă întrebare a vizat atitudinea lucrătorilor medicali față de campaniile naționale în reducerea consumului inutil și controlul rezistenței la PAM. Astfel, doar 13,1% de respondenți consideră că campaniile sunt eficiente, puțin sub jumătate de respondenți (45,8%) consideră că „probabil” sunt eficiente și un număr destul de mare (41,1%) consideră că „nu” sunt eficiente.

În chestionar au fost propuse respondenților câteva surse de informare, în care au încredere și din care acumulează informație despre tratamentul cu antimicrobiene și fenomenul rezistenței la PAM. Paginile web oficiale, inclusiv a Ministerului Sănătății au un grad înalt de încredere în rândul respondenților în 54,2% cazuri și un grad foarte înalt – 31,7% cazuri. În informațiile obținute din internet, circa jumătate de respondenți (51,4%) au încredere medie, 22,4% – un nivel de încredere înalt. Pentru informațiile obținute prin intermediul televiziunii și radioului optează mai mult de jumătate de respondenți (57,9%) cu un grad de încredere mediu. Prietenii, membrii familiei sunt și ei surse cu grad de încredere mediu (42,9%) și jos (26,2%) pentru mai mulți respondenți. Ceea ce era de așteptat, un grad foarte mare de încredere au majoritatea respondenților în literatură de specialitate (72,9) și ¼ – au grad înalt de încredere.

Consumul sporit de antibiotice în perioada pandemiei de COVID-19 poate cauza reacții adverse severe. Mai mult de jumătate de respondenți (58,4%) consideră că atitudinea populației privind utilizarea PAM în perioada pandemiei COVID-19 s-a schimbat spre înrăutățire, ceea ce poate însemna că o mare parte de populație nu cunoaște că PAM nu sunt eficiente în tratamentul infecțiilor virale. Dar, în timp, în tratamentul COVID-19, în cazul infecțiilor bacteriene

asociate, conform protocoalelor, au fost incluse PAM. Și acest aspect a dus în eroare o parte din populație, în special pe cei care se ocupă cu autotratamentul. În proporții egale, unii respondenți (câte 22,4%) au menționat că atitudinea populației privind utilizarea PAM în perioada pandemiei COVID-19 s-a schimbat spre îmbunătățire și cealaltă parte consideră că n-a provocat nici o schimbare, iar patru respondenți s-au arătat a fi indiferenți față de problemă.

Este bine cunoscut faptul că utilizarea necontrolată a PAM este cauza majoră a dezvoltării antibioretistenței. În țară mai rămâne problema eliberării incorecte a PAM. Respondenții, în cea mai mare parte (69,2%), sunt de părerea că eliberarea PAM conform rețetelor este respectată într-o măsură mică, 7,4% de respondenți este de părerea că nu este respectată deloc și 21,5% susțin că se respectă pe deplin.

Una din întrebările chestionarului a fost despre potențialul de a crește povara și morbiditatea cauzată de microorganisme rezistente la PAM de schimbările climatice. O treime din respondenți (29,9%) sunt convinși că povara și morbiditatea cauzată de microorganisme rezistente crește, mai mult de jumătate de respondenți (57,9%) cred că povara și morbiditatea crește. Doar 1,9% consideră că povara și morbiditatea cauzată de microorganisme rezistente nu sunt influențate de schimbările climatice, iar 10,3% – sunt indiferenți față de problemă.

O mare parte de respondenți sunt convinși (21,5%) și alții cred (36,5%) că pe măsură ce clima se încălzește, crește prevalența și gama speciilor de *Vibrio* (rezistente la PAM) din cauza încălzirii oceanice, dar 4,7% consideră că nu crește prevalența și gama acestor specii. S-au înregistrat și o parte de respondenți (10,3%) care sunt indiferenți față de problemă.

Majoritatea respondenților (60,7%) cred că pe măsură ce clima se încălzește speciile de *Vibrio* devin mai rezistente la PAM din cauza microplasticelor și conduc la focare de holeră rezistentă la PAM și fasciită necrozantă, și doar 16,9% – sunt convinși, 9,3% – nu cred și 13,1% – sunt indiferenți față de problemă.

Din totalul respondenților aproape jumătate (41,1%) consideră că rezistența la PAM este o problemă mai importantă ca schimbarea climei. Părerii contrare au câte 27,1% de respondenți – o parte afirmă că rezistența la PAM este o problemă mai importantă ca schimbarea climei, iar pe altă parte același număr de respondenți consideră că rezistența la PAM nu este mai importantă ca schimbarea climei. Indiferenți față de problemă au fost doar cinci respondenți. Aceiași întrebare, fiind inversată, a arătat un număr mai mic de respondenți (15,0%) consideră schimbarea climei o problemă mai importantă ca rezistența la PAM, iar cel mai mare număr de respondenți (48,5%) consideră că schimbarea climei nu este o problemă mai importantă ca rezistența la PAM, 25,2% cred că schimbarea climei este o problemă mai importantă ca rezistența la PAM, ceilalți au fost indiferenți față de problemă. Astfel, aceste două întrebări au arătat practic răspunsuri asemănătoare, și a doua întrebare, considerată capcană, poate fi exclusă din chestionarul validat.

O altă întrebare asociată fenomenului actual al schimbării climei arată că 22,4% de respondenți afirmă că incidența de

infecțare bacteriană este asociată cu creșterea temperaturii, 38,3% – cred că este asocierea, 25,2% – nu cred și 13,9% – sunt indiferenți față de problemă.

Doar 15,0% de respondenți afirmă că transferul orizontal al genelor microbiene (care este un mecanism major pentru dobândirea rezistenței la antibiotice) este condiționat de creșterea temperaturilor, iar cea mai mare cotă de respondenți (57,9%) consideră că este posibil să existe acest fenomen, alți 15,0% – afirmă că transferul orizontal al genelor microbiene nu este condiționat de creșterea temperaturilor.

Chiar dacă un număr mare de respondenți (68,2%) afirmă că urmăresc informațiile publicitare despre utilizarea PAM, totuși ¼ – nu urmăresc informații și 7 respondenți sunt indiferenți. Din respondenții (68,2%) care afirmă că urmăresc informațiile publicitare despre utilizarea PAM, 36,4% afirmă că informațiile publicitare despre PAM sunt utile în creșterea gradului de conștientizare a populației, 7,5% – nu le consideră utile și 24,3% le consideră probabil utile.

Practicile respondenților privind rezistența la antimicrobiene

Următorul compartiment al chestionarului se orientează spre activitățile practice ale lucrătorii medicali cu referire la tratamentul cu antimicrobiene. Prima întrebare din acest compartiment s-a referit la poziția profesională ocupată de respondent, și anume dacă are un rol-cheie în controlul și prevenirea rezistenței la PAM. Doar 45,8% de respondenții au răspuns afirmativ, 17,7% au menționat că nu au rol-cheie în controlul și prevenirea rezistenței la PAM, 21,5% consideră că probabil au rol-cheie, iar 7,5% – probabil că nu și 7,5% de respondenți au menționat să întrebarea nu este aplicabilă lor. În activitatea practică, 68,2% de respondenți au menționat că au acces la Protocoale clinice pentru gestionarea infecțiilor și doar 63,6% se conduc de aceste Protocoale, 15,0% – nu au acces, iar pentru 16,8% de respondenți – întrebarea nu este aplicabilă. 71,1% de respondenți au acces la materiale de specialitate pentru a recomanda utilizarea prudentă a PAM, 12,1% au menționat că nu au acces la asemenea materiale.

Din totalul respondenților 29,0% au prescris/eliberat PAM în ultima săptămână.

Fiind întrebați despre distribuirea materialelor informative (de ex. pliante, broșuri, ghiduri, etc.) pacienților (la fiecare prescriere/eliberare) despre utilizarea prudentă a PAM, 22,5% au răspuns afirmativ, 46,7% – nu au distribuit, 1,8% – au refuzat să răspundă și pentru 29,0% – întrebarea a fost neaplicabilă. Respondenții care au răspuns prin negație la întrebarea anterioară, motivul specificat a fost că nu dispun de materiale necesare. 61,7% de respondenți au dat sfaturi pacienților (la fiecare prescriere/eliberare) privind utilizarea prudentă a PAM, 9,3% nu au dat sfaturi pe motiv de lipsă de timp.

În continuare eșantionul analizat va fi de 67 respondenți, deoarece pentru alții 40 de respondenți întrebările nu sunt aplicabile. Din ei 94,0% de respondenți sunt hotărâți în luarea deciziilor privind prescrierea PAM. Aproape toți respondenții (98,5%) iau în calcul rezistența la PAM atunci când tratează pacienții. Răspunsurile respondenților despre frecvența cu care indică PAM înainte de a cunoaște agentul

cauzal au fost următoarele: 16,4% – foarte frecvent, 41,8% – frecvent, 19,4% – uneori, 16,9% – rar, 4,5% – foarte rar, 2,9% – au refuzat să răspundă.

Cei mai mulți respondenți (38,8%) frecvent au indicat investigații de laborator pentru a stabili agentul cauzal, 28,4% – foarte frecvent au indicat investigații de laborator, 19,4% – uneori, 10,4% – rar, 1,5% – foarte rar au indicat investigații, 1,5% – au refuzat să răspundă.

Înainte de a cunoaște rezultatul antibiogramei, 11,9% de lucrători medicali au indicat PAM foarte frecvent; jumătate din ei (46,3%) – frecvent au indicat PAM, 22,4% – uneori, 4,5% – rar, 11,9% – foarte rar, 2,9% – au refuzat să răspundă.

La întrebarea despre faptul dacă lucrătorii medicali prescriu PAM pacienților, în situațiile neclare, atunci când nu sunt necesare, majoritatea respondenților au negat (94,0%), dar au fost și 2,9% de respondenți care au menționat că indică PAM, iar 2,9% – au refuzat să răspundă.

Medicii au fost întrebați, cât de frecvent ar fi preferat să nu prescrie PAM, dar nu au putut din diferite motive și totuși au prescriș. Foarte frecvent au fost în asemenea situații doar 2,9% de respondenți, frecvent – 7,5%, uneori – 35,8%, rar – 16,4%, foarte rar – 21,6%, 2,9% – au refuzat să răspundă.

Nu tot timpul medicii sunt siguri în momentul prescrierii antimicrobienelelor cu privire la dauna provocată pacientului, astfel 16,4% de respondenți au menționat că foarte frecvent sunt îngrijorați și se rețin în prescrierea PAM, 38,8% – frecvent, 35,8% – uneori, câte 2,9% au menționat că rar și foarte rar sunt îngrijorați în prescrierea PAM, 2,9% – au refuzat să răspundă.

În unele cazuri medicii recurg la prescrierea PAM la solicitarea pacienților din motiv că prescrierea durează mai puțin timp, decât ar putea explica motivul de ce nu sunt indicate. 17,9% de respondenți au fost în asemenea situații uneori, 26,9% – rar, 41,8% – foarte rar, 13,4% de respondenți au refuzat să răspundă.

Din răspunsurile la chestionar este evident că medicii rar întrerup prescrierea de PAM mai devreme decât durata cursului conform protocoalelor și la fel de rar prescriu un curs scurt de tratament cu PAM, decât cel recomandat în ghiuri/protocoale.

Majoritatea respondenților (83,6%) au prescriș foarte rar PAM în absența fizică a pacientului și 7,5% au prescriș rar, iar 9,0% au refuzat să răspundă la întrebare. Respondenții au menționat următoarele motive: cunoașterea anamnesticalui și diagnosticului pacientului, boala specifică a pacientului, ineficiența tratamentului alternativ, prezența semnelor clinice caracteristice infecției bacteriene, aflarea pacientului în afara țării, pandemia.

Cea mai mare parte de respondenți au afirmat că foarte rar (56,7%) au prescriș PAM din cauza că nu erau siguri de diagnosticul stabilit, 23,9% – rar, 10,4% – uneori și doar 2,9% au prescriș frecvent. Au refuzat să răspundă la întrebare – 5,9%.

În rezultatul analizelor, chiar dacă infecția bacteriană nu a fost confirmată, majoritatea medicilor (68,7%) au întrerupt tratamentul cu PAM (în decurs de trei zile de la inițiere) foarte rar, 7,5% – rar, 10,4% – uneori, 4,5% au prescriș frecvent, 5,9% – au refuzat să răspundă.

În continuare revenim la numărul total de respondenți (107) incluși în studiu, așa cum numărul de respondenți pentru care întrebările sunt neaplicabile se modifică de la întrebare la întrebare în dependență de specificul acesteia.

Prin discuții neformale se cunoaște că sunt situații când medicii prescriu PAM pentru a menține relația cu pacientul. În răspunsurile respondenților doar 1,8% au prescriș rar și 14,0% – foarte rar, 6,5% – au refuzat să răspundă. Ceilalți (77,6%) au selectat varianta de răspuns „neaplicabil”, probabil majoritatea având în vedere că n-au prescriș niciodată PAM doar pentru a menține relația cu pacientul, dar din motiv că în varianta de chestionar în studiu n-a existat asemenea răspuns (care a fost adăugat în varianta corectată a chestionarului) – nu au avut alegere.

Ultimele întrebări s-au referit la procesul de instruire privind fenomenul rezistenței la PAM. În ultimii 5 ani – 51,4% de respondenți au fost instruiți, în ultimele 12 luni – 30,8% au fost instruiți. Circa 70,0% de respondenții au afirmat că instruirea a contribuit la schimbarea opiniei despre prescrierea PAM, iar 8,4% – instruirea n-a contribuit la schimbarea opiniei despre prescrierea PAM.

Discuții

Studiul efectuat subliniază faptul că chestionarul de tip CAP „Cunoștințe, atitudini și practici privind fenomenul de antibio rezistență la lucrătorii medicali” este un instrument care are o valoare apreciată pentru specialiști. Chestionarul de tip CAP este o componentă importantă a modelului de cunoaștere-atitudini-practici, care presupune că cunoștințele acumulate despre un aspect anume fac posibilă schimbarea atitudinii și are ca rezultat schimbarea treptată a practicilor și/sau comportamentului [20]. Experții consideră că cunoștințele adecvate despre un aspect anume și modificarea atitudinii și practicii și/sau comportamentului sunt extrem de eficiente în rezolvarea problemelor studiate și schimbarea stilului de viață [21, 22]. În acest context a fost dezvoltat un instrument practic și ușor de utilizat pentru a înțelege CAP-ul lucrătorilor medicali vizavi de fenomenul RAM. Respectiv, lotul de lucrători medicali pe care s-a efectuat cercetarea a evidențiat faptul că chestionarul are o consistență internă bună.

Rezistența la antibiotice este omniprezentă, cifrele sumbre proiectează decese și pierderile financiare, ceea ce impune luarea unor măsuri adecvate și rapide la nivel mondial [23]. Prin urmare, disponibilitatea unui instrument validat intercultural, care se poate potrivi cu populații de diferite țări, sisteme socio-economice, culturale și de sănătate publică, cum ar fi cazul țărilor cu venit mic și mijlociu pe economie, este de cea mai mare importanță, deoarece servește ca instrument de cercetare și permite adaptarea și compararea programelor de intervenție la și între diferite contexte. Pe de altă parte, acest chestionar ar putea fi potrivit doar pentru un cadru cultural similar al unei țări sau comunități. În acest sens, se recomandă modificarea sau ajustarea întrebărilor și evaluarea ulterioară pe baza cadrului său cultural [24].

Țările cu venit mic și mijlociu pe economie ar putea lua în considerare utilizarea datelor din acest studiu ca punct de referință pentru astfel de evaluări și ar putea utiliza

instrumentul de lucru ca mijloc de evaluare a variabilelor măsurate. Inițiativele educaționale de formare și comunicare privind utilizarea antimicrobiene și rezistența la ele, pentru lucrătorii din domeniul sănătății, ar trebui să ia în calcul rezultatele studiilor CAP, în special atunci când elaborează programe, conținuturi și materiale privind fenomenul de antibioretistență.

Eficacitatea unei intervenții privind prescrierea preparatelor antimicrobiene depinde în mare măsură de particularitățile comportamentale și practicile lucrătorilor medicali, precum și de prezența barierelor care împiedică procesul schimbărilor benefice, care au loc în comunitatea medicală. Intervențiile care au loc la mai multe niveluri pot fi eficiente numai după înlăturarea barierelor existente la nivel local. Astfel, este necesar de abordat factorii care îi influențează pe medici să prescrie antimicrobiene, chiar și în aspect clinic. Cercetarea calitativă, în special, poate îmbunătăți percepția și înțelegerea acestor factori și contribui la dezvoltarea intervențiilor pentru abordarea eficientă a lor. Atunci când se iau în considerare intervenții de schimbare a comportamentelor, ar fi important să se evalueze eficacitatea acestora, asigurând astfel un proces de îmbunătățire continuă.

Intervențiile pentru lucrătorii din domeniul sănătății bazate pe educație și/sau furnizarea de resurse și ghiduri ar trebui concepute și evaluate, cu accent pe promovarea comportamentelor și/sau practicilor de prescriere, eliberare și administrare, care să conducă la utilizarea prudentă a antibioticelor. Această abordare este sugerată de strategia „Antibiotic Guardian” [25], care funcționează prin principiul

angajării.

Trebuie luate în considerare limitările majore în interpretarea rezultatelor studiului. În primul rând, poate exista o prejudecată de selecție din cauza nerespectării criteriului de complinire de către medicii care au fost invitați să răspundă la chestionar. Un alt aspect important este că analiza răspunsurilor din chestionar indică faptul că unii respondenți prezintă lipsa practicilor de prescriere a preparatelor antimicrobiene, cu toate că fac parte din sistemul de sănătate. Important este de menționat că aplicabilitatea acestui chestionar este limitată la medii similare de asistență medicală și culturală, iar aplicarea în alte medii, de exemplu în populația generală, ar necesita o evaluare suplimentară a întrebărilor.

Concluzii

Pe baza rezultatelor analizei *coeficientul Cronbach Alpha*, pe care s-au efectuat interpretările, se pot face unele inferențe legate de utilitatea chestionarului în activitatea personalului medical responsabil de gestionarea și prescrierea preparatelor antimicrobiene și, de asemenea, legat de efectuarea unor programe care să susțină nivelul de conștientizare a problemei RAM. Testarea cu instrumentul validat poate da o serie de indicii legați de cunoștințele, atitudinile și practicile lucrătorilor medicali cu privire la rezistența la antimicrobiene, sugerând totodată și necesitatea organizării unor programe de instruire. Rezultatele obținute pot avea unele implicații practice pentru studiile viitoare. Chestionarul testat și validat poate fi aplicat pe un eșantion reprezentativ.

Bibliografie

1. Sugden R, Kelly R, Davies S. Combatting antimicrobial resistance globally. *Nat Microbiol.* 2016;1(10):16187. Published 2016 Sep 27. doi:10.1038/nmicrobiol.2016.187
2. Laxminarayan R, Sridhar D, Blaser M, Wang M, Woolhouse M. Achieving global targets for antimicrobial resistance. *Science.* 2016;353(6302):874-875. doi:10.1126/science.aaf9286
3. Ashraf TN, Al Olah HA, Al Mijlad AB, Al Shammari MT, Al Shammari MM, Hussain S, Sami W. Knowledge, Attitudes and Practice Regarding Antimicrobial Resistance and Antimicrobial Use among Undergraduate Medical Students in Majmaah, Saudi Arabia. *Journal of Research in Medical and Dental Science.* 2019;7(2):75-81.
4. World Health Organization. Antimicrobial resistance. Available from: www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance (accessed on 21 July 2022).
5. Zowawi HM, Forde BM, Alfaresi M, et al. Stepwise evolution of pandrug-resistance in *Klebsiella pneumoniae*. *Sci Rep.* 2015;5:15082. Published 2015 Oct 19. doi:10.1038/srep15082
6. Harbarth S, Balkhy HH, Goossens H, et al. Antimicrobial resistance: one world, one fight!. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2015;4:49. Published 2015 Nov 18. doi:10.1186/s13756-015-0091-2
7. Gualano MR, Gili R, Scafoli G, Bert F, Siliquini R. General population's knowledge and attitudes about antibiotics: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2015;24(1):2-10. doi:10.1002/pds.3716
8. McNulty CA, Lecky DM, Farrell D, et al. Overview of e-Bug: an antibiotic and hygiene educational resource for schools. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66 Suppl 5:v3-v12. doi:10.1093/jac/dkr119
9. Pulcini C, Gyssens IC. How to educate prescribers in antimicrobial stewardship practices. *Virulence.* 2013;4(2):192-202. doi:10.4161/viru.23706
10. Wang Y, Guo F, Wei J, Zhang Y, Liu Z, Huang Y. Knowledge, attitudes and practices in relation to antimicrobial resistance amongst Chinese public health undergraduates. *J Glob Antimicrob Resist.* 2020;23:9-15. doi:10.1016/j.jgar.2020.07.023
11. Kumar S, Little P, Britten N. Why do general practitioners prescribe antibiotics for sore throat? Grounded theory interview study. *BMJ.* 2003;326(7381):138. doi:10.1136/bmj.326.7381.138
12. World Health Organization. Antimicrobial resistance: Global report on surveillance. WHO 2014. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112642/9789241564748_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y (accessed on 21 July 2022).
13. Ohi CA, Luther VP. Health care provider education as a tool to enhance antibiotic stewardship practices. *Infect Dis Clin North Am.* 2014;28(2):177-193.

doi:10.1016/j.idc.2014.02.001

14. Tonkin-Crine S, Yardley L, Little P. Antibiotic prescribing for acute respiratory tract infections in primary care: a systematic review and meta-ethnography. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66(10):2215-2223. doi:10.1093/jac/dkr279
15. Butler CC, Rollnick S, Pill R, Maggs-Rapport F, Stott N. Understanding the culture of prescribing: qualitative study of general practitioners' and patients' perceptions of antibiotics for sore throats. *BMJ.* 1998;317(7159):637-642. doi:10.1136/bmj.317.7159.637
16. Teixeira Rodrigues A, Roque F, Falcão A, Figueiras A, Herdeiro MT. Understanding physician antibiotic prescribing behaviour: a systematic review of qualitative studies. *Int J Antimicrob Agents.* 2013;41(3):203-212. doi:10.1016/j.ijantimicag.2012.09.003
17. European Center for Disease Prevention and Control. Survey of healthcare workers' knowledge, attitudes and behaviors on antibiotics, antibiotics use in the UE/EEA. Stockholm. 2019. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/survey-of-healthcare-workers-knowledge-attitudes-behaviours-on-antibiotics.pdf> (accessed on 25 February 2022).
18. Ferdohleb AG. National aspects of the GSRS questionnaire implementation on for patients after reconstructive surgeries of bile ducts. *Bulletin of the International Center for the Study of Quality of Life.* 2018;31-32:48-56.
19. Ferdohleb A. Rezultatele la distanță și calitatea vieții pacienților ce au suportat operații reconstructive pentru stricturi biliare benigne. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină.* 2017;4(74):145-153.
20. Gumucio S, Merica M, Luhmann N, Fauvel G, Zompi S, Ronsse A, et al. Data collection quantitative methods, the KAP survey model (knowledge, attitude and practices). *IGC communigraphie: Saint Etienne, France.* 2011:4-7.
21. Arora C, Sinha B, Ranjan P, Malhotra A. Non alcoholic fatty liver disease: Problems in perception and solution. *J Clin Diagn Res.* 2018;12(1):OE01-OE5.
22. Reethesh SR, Ranjan P, Arora C, et al. Development and Validation of a Questionnaire Assessing Knowledge, Attitude, and Practices about Obesity among Obese Individuals. *Indian J Endocrinol Metab.* 2019;23(1):102-110. doi:10.4103/ijem.IJEM_487_18
23. Wellcome Trust. Review on Antimicrobial Resistance. Tackling Drug-Resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations. Available online: https://amr-review.org/sites/default/files/160525_Final%20paper_with%20cover.pdf (accessed on 21 July 2022).
24. Mallah N, Rodríguez-Cano R, Badro DA, Figueiras A, Gonzalez-Barcala FJ, Takkouche B. Development and Validation of a Knowledge, Attitude and Practice Questionnaire on Antibiotic Use in Arabic and French Languages in Lebanon. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(2):687. Published 2022 Jan 8. doi:10.3390/ijerph19020687
25. Antibiotic Guardian. Available online: <https://antibioticguardian.com> (accessed on 21 July 2022).

Recepționat – 28.08.2022, acceptat pentru publicare – 05.11.2022

Autor corespondent: Alina Ferdohleb, e-mail: alina.ferdohleb@usmf.md

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

Declarația de finanțare: Studiul a fost realizat cu suportul financiar al proiectului multinațional European: „Phage treatment and wetland technology as intervention strategy to prevent dissemination of antibiotic resistance in surface waters (*PhageLand*)”, cifrul: 22.80013.8007.1M.

Citare: Croitoru C, Ciobanu E, Ferdohleb A. Validarea chestionarului: *Cunoștințe, Atitudini și Practici privind fenomenul de antibioresistență la medici* [Validation of questionnaire: *Knowledge, Attitudes and Practices regarding the antibioresistance phenomenon to doctors*]. *Arta Medica.* 2022;84(3):4-15.

Recunoștințe

Autorii mulțumesc experților care au oferit o analiză detaliată a întrebărilor și care au venit cu propuneri și sugestii la conținutul chestionarului:

dr. hab. șt. med., prof. univ. Larisa Spinei;

dr. hab. șt. med., conf. univ. Greta Balan;

dr. șt. med., conf. univ. Virginia Șalaru;

dr. șt. med., conf. univ. Galina Buta;

dr. șt. med. Nina Iziunov;

specialist în sănătate ocupațională Rodica Țabur;

vice-director medical AMT CCD Râșcani, Tatiana Clișcovașchi.

REFERATE GENERALE



DOI: 10.5281/zenodo.7305543

UDC: 616.24-002.5-074

THE ROLE OF LABORATORY METHODS IN DIAGNOSIS AND FOLLOW-UP OF PATIENTS WITH TUBERCULOSIS

Evelina Lesnic¹, Serghei Ghinda²

¹ State University of Medicine and Pharmacy "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republic of Moldova

² Institute of Phthisiopneumology „Chiril Draganiuc”, Chișinău, Republic of Moldova

Summary

Objective. To conduct a literature review regarding the role of laboratory methods in diagnosis and follow-up of patients with tuberculosis for establishing the need for developing new diagnostic techniques and methods.

Material and methods. A systematic literature review was conducted through which the electronic sources published in PubMed and HINARI collection of health literature, and printed material searched according to the Universal Decimal Classification (UDC) were evaluated. The results were grouped and systematized according to the level of scientific evidence.

Results. Microbiological methods are recommended in all patients with tuberculosis, for diagnosis and follow-up. The most used immune test is the tuberculin skin test. The disorders of the immune are currently evaluated according to the white cell blood count. Immune research could not provide relevant and reproducible biomarkers.

Conclusions. Dynamic approach for the research on immune biomarkers in longitudinal studies, on a large number of patients and multianalyte assays, could provide predictive immune biomarkers to be used for the correction of the anti-TB treatment and intensification of immune modulating treatment.

Keywords: microbiology, immunology, tuberculosis, diagnosis, follow-up

Introduction

Tuberculosis (TB) is one of the priorities of the health system of any state, and prevention and control are national strategic objectives, based on the principles and pillars of the End TB Strategy [1]. The active disease is one of the leading causes of death from a single infectious agent, ranking HIV/AIDS at the top of the list with the 10 most frequent causes. Globally an estimated 10 million (8,9-11 million) people fell ill with TB in 2019, with an estimated 1,2 million deaths among HIV negative and in addition 208.000 death among people living with HIV. Men accounted 56%, women 32%, and children aged less than 15 years – 12% [2]. According to the World Health Organization (WHO) Global report, the Republic of Moldova (RM) is one of the countries in the WHO European Region where TB control is a priority and one of the 30 countries in the world with the highest burden of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) [2]. MDR-TB is a form of TB caused by *Mycobacterium tuberculosis* (MBT) resistant to the treatment with at least two first-line anti-TB drugs: isoniazid (HIN) and rifampicin (RIF) established through the conventional cultures on solid Lowenstein-Jensen either liquid MGIT BACTEC [3]. The reports provided by the Moldovan National Agency for Public Health recorded a global incidence of TB (number of new cases and relapses) 43.9/100.000 population (1.762 cases) in 2020; 71.6/100.000 population (2.877 cases) in 2019; 75.1/100.000 population (3.016 cases) in 2018; 83.3/100.000 population (3.352 cases) in 2017 and 88.5/100.000 population (3.569 cases) in 2016

[4, 5]. It was established an important decrease in patient notification between 2019 and 2020, which was mostly due to the SARS-CoV-2 pandemics and subsequently reduced accessibility to specialized healthcare services [6]. One of the major public health problems in the RM is the increasing rate of MDR-TB among newly diagnosed patients, which requires advanced microbiological methods for timely detection [7]. In the WHO Global TB report was estimated that in 2019 in the RM the incidence of MDR-TB was 14/100.000 population, the rate of primary MDR-TB was 30%, and acquired MDR-TB 60% among culture-confirmed patients [2]. In the report, the incidence of MDR-TB among the former Soviet countries was 3-6 times higher than in Western European countries in 2019 [2]. The EDCC report on TB surveillance and monitoring established that one-third (34,5%) of all cases registered in the European Member States in 2019 had a foreign origin, and most of them were born in Eastern Europe [8]. The report indicated that in 2019 – 10 countries were mostly MDR-TB burdened: Bangladesh, China, India, Indonesia, Myanmar, Nigeria, Pakistan, the Philippines, the Russian Federation and South Africa, but India, China and the Russian Federation accounted for more than 50% of the global number [8]. The actual Moldovan epidemics is defined by a high rate of late diagnosed patients, with long evolution, which constitutes a reservoir of infection and continuously endangers the healthy population [9]. Delayed diagnosis is mostly due to barriers, which encounter the patients for accessing the specialized healthcare institutions

and laboratory facilities for performing microbiological investigations, and low sensibility of conventional methods to detect MBT, as well [10]. The above-mentioned arguments supported the opportunity to carry out a review study with the aim to update and systematize the latest information on the laboratory methods for diagnosis and follow-up of TB patients for identifying the need for developing the new diagnostic methods.

The objectives were:

1. To provide updated information about the microbiological, including molecular genetic methods used for diagnosis of tuberculosis and follow-up of patients during the anti-TB treatment.
2. To present the advances in immunological methods for diagnosis of infection with *M. tuberculosis*.
3. To update on the latest advances published in the studies about the immune reactivity and immune disorders during active tuberculosis.
4. To establish the need for developing the new diagnostic and follow-up methods.

Material and methods

This paper constituted a systematic literature review. As the material for the research were used the electronic sources published through the PubMed web interface and HINARI collection of health literature. For searching the printed sources the Universal Decimal Classification (UDC) method was used. Bibliographic resources were systematized by subject and content. The results were grouped and systematized according to the relevant criteria and the level of scientific evidence (high, low and very low), and the grading of recommendations (recommended, consider to apply, optional recommendation) [11].

Results

In the RM, the diagnosis of TB is based on several methods: 1) microbiological examination of sputum or other biological products depending on the clinical context, which includes the microscopic examination of the smear stained by the Ziehl-Neelson or fluorochrome method to detect acid-fast bacilli (AFB), examination of the sputum by the XpertMTB/RIF genetic molecular method and cultural methods which detects *Mycobacterium tuberculosis* (MBT), which is a strong recommendation with a high level of evidence; 2) radiological examination of the thoracic cage is recommended by the National Clinical Protocol (NCP) as a compulsory examination and reveals a polymorphic aspect, composed of a complex of proliferative, exudative, necrotic lesions, and fibrous changes; 3) blood count is recommended by the NCP as a compulsory examination of any suspected patient and can show iron deficiency anemia, leukocytosis, lymphocytosis in limited forms of tuberculosis, and lymphopenia in severe forms; systemic inflammatory syndrome assessed by: increased in erythrocytes sedimentation rate, acute phase proteins (C-reactive protein, fibrinogen, ceruloplasmin); 4) biochemical assays are recommended by the NCP as optional examinations, and can demonstrate hepatocytolytic syndrome, nitrogen retention,

disturbances of hydro-electrolytic balance and increased oxidative stress indicators; 5) Elisa test for HIV infection screening is mandatory to be done in all patients investigated for TB and monitored according to the recommendations of the NCP [12].

Microbiological methods for diagnosis and follow-up of patients with tuberculosis

According to the national protocol, the detection of suspects for TB will be done mainly through the direct addressing of the symptomatic patient to the primary healthcare service. The family doctor will perform the primary evaluation, then will refer the patient to the microbiological laboratory for investigation with the scope to establish the diagnosis of tuberculosis [13].

The microbiological network in the RM consists of 1 National TB Reference Laboratory of the Institute of Phthisiopneumology (the 3rd level), 2 Regional TB References Laboratories localized in Balti, Vorniceni and Bender (the 2nd level) and 59 microscopic centers (the 1st level) [14]. The sputum collection is the first step to be performed in any suspected with pulmonary TB (PTB) patient. It is realized in any healthcare facility where the symptomatic patient comes. At least two sputum samples will be collected. Microscopic investigation through the Ziehl-Neelsen staining and GeneXpert MTB/Rif assay will be performed only from the first harvested sputum sample [14]. High number of studies showed that the low sensibility (20-40%) of the microscopy at the Ziehl-Neelsen staining was increased by the implementation of the molecular genetic GeneXpert MTB/Rif assay (GeneXpert) [14-17]. The mentioned method increased the sensibility of the microbiological diagnosis by 50-80%, contributing to the detection of MBT DNA and *rpoB* gene responsible for the resistance against rifampicin (RIF) [18]. As a consequence, a new term in actual clinical nomenclature was created, which is rifampicin-resistant TB (RR-TB). The RR-TB is the resistance to RIF detected using the genotypic or phenotypic methods with or without resistance to other first-line anti-TB drugs [19].

In the RM, despite the national implementation of rapid molecular genetic methods, the "gold standard" in the diagnosis of TB remained the culture, which uses both solid (Lowenstein-Jensen, Ogawa) and liquid (Middlebrook 7H) media [14]. The culture is much more sensitive than smear microscopy and allows to test the drug susceptibility of MBT to anti-TB drugs. The sensibility of cultures methods vary from 30% to 50% in different studies [14-20]. While a positive microscopic result requires 5000-10000 AFB/ml of sputum, the culture methods, on solid or liquid media, can detect from 10 to 100 viable MBT/ml of sputum [14]. The main advantage of the liquid media is a shorter delay (3-8 weeks) compared with solid media (12 weeks), by this way contributing to an earlier onset of the treatment according to the drug-susceptibility [20].

There are different types of automatic devices for the culture of MBT on selective liquid media: Bactec TB 460, Bactec MGIT 960, BacT/ Alert3D. Bactec 460 TB is a semi-automatic radiometric detection system that uses a liquid medium with ¹⁴C-marked palmitic acid. Mycobacteria

catabolizes palmitic acid and releases $^{14}\text{CO}_2$, which is automatically quantified by the system. Radioactive carbon dioxide ($^{14}\text{CO}_2$) is measured quantitatively. The rate of $^{14}\text{CO}_2$ production is directly proportional to the rate of MBT replication and the positive result can appear in 4-25 days. The Bactec MGIT 960 system is based on the colorimetric principle to automatically detect the fluorescence in tubes with liquid culture medium Middlebrook 7H12. The tubes in the system are read every 60 minutes. Initially, fluorescence is inhibited by O_2 from the culture medium. The growth of MBT decreases the level of O_2 in the tube and stops the fluorescence. The tube is marked positive by a sensor when fluorescence is detected. A positive result for MBT appears in 3-21 days (average 14 days), and for non-tuberculosis mycobacteria in 7 days. The MB/BacT-Alert method uses the liquid medium Middlebrook 7H9, based on the colorimetric principle that monitors the replication of MBT through the CO_2 accumulation. The reflectometric device detects the changes of the color from dark green to yellow and reacts when MBT density is 10^6 - 10^7 colony forming units/ml medium. Besides the detection of MBT growth, the cultures on solid and liquid media, allow performing the drug-susceptibility testing (DST) [21]. In the RM, the drugs to which compulsory is tested the susceptibility are the 1st line anti-TB drugs: isoniazid (INH), rifampicin (RIF), ethambutol (EMB), and streptomycin (STR) [14]. The standard culture-based test for pyrazinamide (PZA) susceptibility is difficult to perform and an alternative DST method is the detection of the *pnca* mutations by PCR methods [22]. The obtained results are very important to determine, which anti-TB drugs are effective and should be prescribed. There are currently various methods of DST. The direct method in patients with a positive result to the microscopic examination involves the cultivation on solid or liquid media a control sample and a study sample with anti-TB drugs of a direct sputum inoculum (or other clinical samples) after decontamination. In indirect methods, the DST is performed after isolation of the MBT culture from a clinical specimen and is widely used in RM [14].

The standard methods for determining the resistance against the anti-TB drugs using the Löwenstein-Jensen solid medium are the absolute concentrations method (Meissner) and the proportions method (Canetti). The absolute concentrations method (Meissner) of DST used in Moldovan reference laboratories is the indirect method and is applied to previously isolated strains of MBT [14]. The first step is the inoculation of MBT suspension on a drug-free media and then in media containing graded drug concentrations (INH, RIF, STR). The minimum inhibitory concentration is the lowest concentration of the drug that inhibits growth. The disadvantage of the method is the long duration required to obtain the results (8 weeks). The proportions method (Canetti) determines the increase in percentage (number of colonies) of inoculum on reference media without anti-TB drug compared to an increase on culture media containing the critical concentration (or range of concentrations) of the tested anti-TB drug. The resistance coefficient method (Mitchison) is the assessment of the growth of the patient's

strain and the sensitive reference strain, performed in 5 tubes with different concentrations of each anti-TB drug (INH, RIF, STR and ETB). Resistance is defined as the ratio between the minimum inhibitory concentration of the test strain and the reference strain. Using the liquid medium such as Bactec 460 radiometric method allows the testing of sensitivity to the 1st and 2nd line anti-tuberculosis drugs; Bactec MGIT 960 colorimetric method is recommended for testing the susceptibility to the 1st and 2nd line anti-TB drugs and MB BacT/Alert or VersaTrek [14]. According to the results of the DST the patients are diagnosed with mono-resistant TB, poly-resistant tuberculosis, MDR-TB (RR/MDR-TB) or extensively drug-resistant TB (XDR-TB) [3, 12, 23]. Mono-resistant TB is defined as the infection caused by MBT resistant against one 1st line anti-TB drug, excluding the rifampicin. Poly-resistant TB means resistance to two and more 1st line anti-TB drugs with the exception of the combination of INH+RIF. MDR-TB is the infection with strains resistant to at least INH+RIF [20]. International surveys on drug resistance demonstrated that mono-resistant TB and poly-resistant TB are more frequent than MDR-TB, however not in the high burden countries, such as the RM [13]. A national study showed the predominance of mono-resistance against STR in 81% and against INH in 17% of patients. A very low rate of patients (around 2%) was established with resistance against EMB [24].

In Moldovan clinical practice, the standard treatment for drug-susceptible TB is initiated on the basis of the clinical signs and radiological abnormalities compatible with TB [12]. The confirmation of TB by positive culture and results of DST usually obtained in four to eight weeks. The molecular-genetic methods based on polymerase chain reaction (PCR) help to speed up the decision-making process in the diagnosis of TB and the initiation of an adequate treatment according to the results on the resistance to rifampicin [16-20]. Currently, in the international clinical practice, the following PCR methods are used to identify MBT nucleic acids: Amplicor PCR (Roche Molecular Systems), transcription-mediated amplification (MTD amplification method), GenoType Mycobacteria Direct Assay method (Hain Lifescience), displacement chain amplification method (BD Probe Tec), the loop-mediated isothermal amplification method (LAMP; Eiken Chemical Co) [14, 16-22]. The Xpert MTB/RIF method is a molecular-genetic method that detects MBT DNA and mutations in the *rpoB* gene responsible for RIF resistance and was implemented in the RM in 2014 [20, 21]. GeneXpert Cepheid equipment is provided by Sunnyvale LTD and included a machine for inserting several cartridges (4-16), a computer, a soft for reading the results, and a scanner for reading the barcode. Reagent cartridges are used to perform PCR inside the cartridges between the reagents. The results are assessed by the system through the measure of the fluorescence signals. The types of results obtained are: 1) MTB detected - DNA of the MTB detected; DNA of the MTB detected and RIF resistance detected - mutation of the *rpoB* gene responsible for RIF resistance identified; MTB detected and the *rpoB* gene mutation undetermined; 2) MTB undetected - no DNA of the MBT identified; 3)

Invalid - the presence or absence of DNA of the MBT cannot be determined; 4) Error - lack of result. The result depends on the number of MBT, sputum collection methods, handling, storage, and transportation. The positive result does not necessarily indicate the presence of viable MBT. It can be obtained by evaluating patients who were treated and further is eliminating MBT after completion of the treatment. For the listed reasons, evaluation of the patient by the GeneXpert MTB/RIF during the anti-TB treatment and after its completion is not recommended. The test is simple, non-laborious, requires a short time to perform, the result is obtained in 2 hours, and does not require biosecurity conditions. It is used in regional laboratories and primary healthcare facilities, however, the main disadvantage is the cost of maintenance, reagents, and cartridges [14, 18-20].

The PCR techniques are used to establish the presence of gene mutations responsible for resistance to anti-TB drugs. So, the resistance to INH is determined by the mutations in *katG* and *inhA* genes, to RIF in *rpoB* gene, to EMB in *embB* gene, to PZA in *pncA* gene, to STR in *rrs*, *rpsL*, *gidB* genes, to quinolones in *gyrA* gene [22-35]. A high level of evidence proved that the main mechanism for acquiring the drug resistance to the anti-TB drugs consists in chromosomal mutations in genes, under the influence of inadequate therapy with anti-TB drugs, such as patient's incompliance, treatment short duration, monotherapy, or individualized treatment [36, 37].

In the RM the new microbiological methods for diagnosis of TB were implemented gradually. The earliest was implemented MGIT 960 Bactec method in 2005 followed by ProbeTec in 2008. The molecular genetic method MTBDR plus was used in 2009, the MTBDRsl in 2011, MTBDR plus version 2 in 2012 and the last implemented was GeneXpert MTB/Rif in 2014 [14].

The microbiological methods are essential in clinical and therapeutic follow-up. According to the NCP, which is based on the WHO recommendations, in patients with drug-susceptible TB, sputum smear microscopy and conventional cultures will be used at the end of the 2nd, 3rd, and 5th /end of the treatment in all new cases and at the end each month of the previously treated cases (relapse, recovered after lost to follow-up and failure). The follow-up of patients with MDR-TB will require microbiological investigations at the end of each month in the intensive phase (first 6 months) and at the end of every trimester in the continuation phase (12 to 18 months) [14]. The investigations have to be performed compulsory in specific periods as recommended by the NCP [14].

Immunological methods for diagnosis of infection with Mycobacterium tuberculosis

For the diagnosis of infection with MTB in the RM is widely used the tuberculin skin test (TST) with 2 tuberculin units (TU) of tuberculin PPD-L [12]. The TST is the oldest, cheapest, and simplest test for assessing the body's delayed-type hypersensitivity reaction to mycobacterial antigens. The technique and results of the intradermal test were described in 1908 by Charles Mantoux (1877-1947). The principle of the method consists of the intradermal introduction on

the anterior surface of the middle third of the left forearm of 2 TU and the measure after 72 hours the size of the papule appearing at the injection site. The indications for the TST are to investigate: 1) children who were in contact with TB patients; 2) children with clinical signs suspected with TB; 3) children at high risk to get the MBT infection; 4) children before admission into the foster care, ancillary schools, other institutions with risk for MBT infection. The contraindications for TST are not established, but certain conditions (acute infections, chronic diseases during the overheating, convalescence, allergies, and cutaneous rashes) allow rescheduling [12]. Injection of tuberculin in an allergised organism can cause several reactions, classified – local: edema, infiltration, blisters, tissue necrosis; focal – edema, congestion, local bleeding and general – fever, hypotension, and vascular collapse. According to the NCP, the local reaction to TST are differentiated into several results: negative, meaning a red point at the injection site, or hyperemia or presence of papule with the diameter less than 4 mm in BCG unvaccinated and less than 9 mm in BCG vaccinated individuals. The negative reaction is established in people who have not been infected either naturally or artificially through the BCG vaccination. The negative TST (fals negative) does not exclude the infection in the following situations: pre-allergic period – up to 12 weeks after infection, severe forms of TB with suppression of the immune response or neoplasms, lymphogranulomatosis, and other diseases associated with suppression of the immune response [12]. The false negative result occurs in situations of temporary immunosuppression by acute infections (measles, influenza, whooping cough, etc), cachexia, trauma, surgery, menstruation, pregnancy, the period after birth, irradiation, treatment with immunosuppressive drugs or immunomodulators, etc. The positive TST is established by the papule from 5 mm in unvaccinated and from 10 mm in BCG vaccinated till 16 mm in children and 20 mm in adults. The positive result of the TST cannot differentiate latent infection from active TB. Hyperergic result is established by the papule with a diameter of more than 17 mm in children and 21 mm in adults, or bladder-necrotic reaction or lymphangitis and regional lymphadenopathy. According to the moment when the positive result was obtained, there are differentiated the tuberculin conversion and booster effect. Tuberculin conversion, is defined by a series of two TST performed in a calendar year, the first being negative and the second positive. It means that during the last year occurred the primary infection. The booster effect reflects the increase of the size of the TST when performed at a short period of time. Some conditions can determine the false-negative results of the TST. Most of them are related to immunosuppression: fever, cachexia, viral, and bacterial infections, recent vaccination, neoplastic diseases, vulnerable age (newborns and elders), and treatment with immunosuppressive drugs. Rarely technical factors could be involved: expired tuberculin, incorrect dilutions, biochemical denaturation, subcutaneous or intramuscular injection, tamponade, massage of the injection site or reading errors. The false-positive result of the TST is noted and is caused

by infection with non-tuberculous mycobacteria or reading errors [12, 38]. TST cannot differentiate the latent TB infection (LTBI) from active TB, as well the natural infection from the post-vaccination (BCG) infection [39]. LTBI is a condition of the body in which MBT are kept in latent form (dormant) and the person is conventionally healthy. Indicators of LTBI establishing a high level of evidence are the positive/hyperergic result of the TST, either conversion, and the positive result of the *in vitro* interferon- γ release test (IGRAs assay) [39]. To differentiate the natural occurred from iatrogenic infection (BCG vaccination) are evaluated the size of the papule, color, evolution, previous BCG vaccination and the post-BCG vaccination scar, presence of paraspecific reactions, and contact with a TB patient, as well. Children who were in contact with a TB case, and in which the LTBI was confirmed and the active TB was excluded will undergo the chemopreventive treatment with INH 10 mg/kg body weight for 6 months (strong recommendation, low level of evidence), according to the NCP [12].

Low specificity (from 57% to 71%) of TST determined the development of serological *in vitro* methods for diagnosis of the MBT infection, based on the production of interferon-gamma (IFN- γ) released by T-lymphocytes stimulated with mycobacterial antigens, known as IGRAs assays [38, 39]. The amount of IFN- γ is detected through ELISA method (enzyme-linked immunosorbent assay) or ELISPOT method (enzyme-linked immunospot assay). The Quantiferon-TB Gold Assay uses ESAT-6 and CFP-10 antigens. IGRAs tests are attractive, fast, and simple methods. The sensitivity varies from 1% to 60% and the specificity from 53% to 98.7% and has high-cost implications. WHO recommended before introducing the IGRAs tests to ensure that the products fulfill local or international requirements. As well was recommended to perform further research in different geographical areas before implementing the IGRAs [39].

Immune reactivity and disorders of the immune system in tuberculosis

Mycobacterial infection and active TB in humans are cyclical [40]. The penetration of MTB by air in the lungs of an uninfected person causes the development of a lesion during 3 to 8 weeks, which is called the primary affect (primary focus). The lymphatic vessels are affected and lymphangitis and intrathoracic lymphadenopathy occur. Simultaneously, the organism acquires delayed hypersensitivity (DHS), also known as hypersensitivity type IVth, which causes a rapid and brutal response against a new infection with MBT. The morphological substrate of DHS represents the cell-mediated response in which the effector immune cells are circulating monocytes that migrated into the inoculated tissue and transformed into macrophages, epithelioid cells, giant Langhans cells, and T-lymphocytes (CD4+ and CD8+ phenotype) [41]. The localization in the cockade of the enumerated cells is characteristic of tuberculous granuloma (TBG). The center of TBG consists of caseous necrosis, surrounded by a crown of macrophages, epithelioid cells, giant Langhans cells, and lymphocytes. At the cross-section of TBG, the caseous necrosis is surrounded by a crown of giant Langhans cells, surrounded at the periphery by macrophages,

epithelioid cells, lymphocytes, and a crown of the B lymphocytes and neutrophil leukocytes. Caseous necrosis is a necrotic lesion of the tissue with a low concentration of O₂ and develops an unfavorable environment for the growth and multiplication of MBT. After phagocytosis of the MBT, foamy macrophages lose their capacity to phagocyte and release the TNF- α and other pro-inflammatory cytokines, stimulating tissue necrosis. Due to the hypoxic intracellular environment, MBT internalized in the foamy macrophages, is induced in the dormant state, also called latent form (L-form). Within 5 to 10 years the TBG is completely replaced by connective tissue impregnated with calcium salts and the calcination (post-TB changes) is constituted. Under certain conditions, usually associated with the immunosuppression of the host, the foamy macrophages lose their ability to keep MBT dormant and allow their reactivation, spread into the body, and development of active TB [41]. The clinical and radiological manifestations of the disease closely correlates with the degree of immune disorders [40]. Innate immune response to MTB infection starts with the activation of macrophages through Toll-like receptor 2 (TLR-2) and the release of pro-inflammatory and antimicrobial mediators (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-12, IFN- γ , IL-10, TGF- β , IL-4) [42]. Presentation of MBT antigens by activated macrophages on their surface is realized through the molecules of the histocompatibility classes I and II [40-42]. Infected macrophages and CD8+ lymphocytes are recognized by CD4+ cells and destroyed. The deficiencies of innate response contribute to the development of severe TB, straight linked with clinical symptomatology [40].

TBG allows the organism to preserve the intracellular MTB in the latent form [41]. The deficiencies of the innate immunity and the failure to constitute the TBG determine severe evolution accompanied by high clinical expressiveness and unfavorable treatment outcomes [40]. It was established important differences of the immune reactivity in the infection with different strains of MBT [40]. Some studies established that in MDR-TB the absolute count of CD3+CD4+ and CD3+CD8+ cells is increased and the content of CD19+ is diminished compared with the normal values and drug-susceptible TB [40-42]. Also, some studies on infected animals confirmed the diminished count of CD3+ which predicted the rapid death [43-45]. Published reports showed that CD25-expressing cells among CD4+ lymphocytes are the memory cells and are responsible for polyclonal activation during MBT infection. They are able to inhibit the production of cytokines, especially IFN- γ , and inhibit the activity of other CD4+ cells using the cell-mediated mechanism, which finally leads to deficiency of DHS [45-46]. Regulatory T cells (Tregs) are a specialized subpopulation of T-lymphocytes that suppress the immune response at any stage by activating perforin/granzyme and Fas/Fas ligand-induced apoptosis. They act by inhibiting the T cells proliferation, and cytokine production and play a critical role in maintaining homeostasis and self-tolerance. Some reports showed that in MDR-TB the lymphocyte apoptosis is more activated through the induction of Treg cells [45, 47]. In addition to this, during the infection with drug-resistant strains of MTB,

immune cells react slowly against the pathogen, since no fast activation of T-lymphocytes by phytohemagglutinin (PHA) at the dose of 0.01 mg/ml and tuberculin (PPD) 50, 500 and 5000 TU occurs. In the meanwhile, in drug-susceptible TB, the activation of T-lymphocytes is more evident and is manifested by a prominent proliferative response of cells and high pro-inflammatory cytokine secretion (IL-2 and IFN- γ) [47, 48].

Recent pathogenetic studies noted important differences between the immune disorders according to the clinical forms of TB and anti-TB drug susceptibility. So, pulmonary MDR-TB is characterized by a lower functional activity of lymphocytes assessed at the blast transformation responses (BTR) to mitogens, such as PHA and PPD, lower rate of CD4+, CD8+, CD20+, CD25+ cells, as well as a higher serum concentration of IL-8, compared with drug-susceptible TB, mono-, either polyresistant TB. Also, was accompanied by a higher concentration of anti-TB antibodies, immunoglobulins IgG, IgM, and IgA, and lower functional activity of the neutrophils assessed through the nitro-blue tetrazolium test, increased adenosine deaminase activity, and neopterin serum concentration [48, 49]. It was demonstrated that in MDR-TB TB there is an increased number of apoptotic lymphocytes and decreased T-cells proliferation [49]. It was presumed that was caused by the reduced antigen-specific Th1 response. As the consequence was observed an increased functional activity of B-lymphocytes and high production of Th2-profile cytokines, especially of IL-1 beta, IL-4 and IL-10, and TNF- α which can induce or potentiate apoptosis of various immune cells (monocytes, B and Th1 cells, dendritic cells), which finally will contribute to immunosuppression and unfavorable clinical evolution of TB [40, 44, 45, 49].

In this context, NCP recommends to perform compulsory complete blood count and to tests the biomarkers for HIV infection [12]. According to the severity of the disorders, immunological investigations can be recommended [51-54]. Low-level evidence provided by immunological research, frequently performed *in vitro*, or involving animal research and a low number of case-series, lack of cohort studies, could not provide immune biomarkers and reproducible immune tests to evaluate the immune state of the patients with TB [52]. Moreover, the immune disturbances showed that are more dependent by the antigens load and tissue damage than on the spectrum of anti-TB resistance [63]. As well, lack of longitudinal studies targeting the evolution of the disease and antigen-specific peripheral immune response could not provide relevant biomarkers to be used in the patient follow-up during the anti-TB treatment [52, 53].

Discussions

Our research was focused on the assessment of the role of laboratory methods for diagnosis and follow-up of patients with tuberculosis in order to establish recommendations for primary healthcare physicians and specialists. The research involved the study of all available open sources - systematic reviews and cohort studies, which provided a high level of evidence and strong recommendations, as well as case-control studies, animal research, and *in vitro* research, with

low level of evidence not providing recommendations.

The Republic of Moldova is a middle-income country, high MDR-TB burden country, and the guidelines for the clinical management of TB, in adult and pediatric patients, are provided by the national clinical protocols, which are based on the standardized internationally recommended approach, regardless of clinical, laboratory, and epidemiological features [2, 12, 14, 55]. The National TB programs are approved every 5 years according to the updated global TB control strategy [56]. The second pillar of the actual Strategy - End TB Strategy is to promote, enhance and intensify research and innovation implementation, especially on low- and middle-income countries, sharing the innovation, development of networks for research and capacity building [1].

The compulsory recommendation, provided by the national clinical guideline in the management of TB patients is to perform microbiological investigations of all suspected patients using conventional methods - smear microscopy and culture on solid and liquid media. Smear microscopy to detect acid-fast bacilli and molecular genetic tests GeneXpert MTB/Rif should be done in every symptomatic patient referred to the primary health care service, either specialized service [12]. This approach is highlighted in the TB manuals and national clinical standards [12, 20, 55]. The evaluation of the resistance against the anti-TB drugs with the standard methods of the Löwenstein-Jensen solid medium or BACTEC medium is crucial for identifying the adequate drugs, with which patients should be treated [14, 20]. MDR-TB is the infection with MBT strains resistant to at least INH+RIF, the most potent 1st line anti-TB drugs and develops as the consequence of chromosomal mutations in genes, under the influence of inadequate therapy, therapeutic non-compliance, short duration of treatment, monotherapy, or individualized anti-TB treatment [26, 36, 57]. There were no identified studies showing the role of immune disorders in acquiring the anti-TB drug resistance.

The most used immunological test to establish MBT infection in RM, as well in all high TB burden countries is the Mantoux test (TST test) [12, 53, 54]. The recommendation according to which TST is applied is the evaluation of children who were in contact with TB patients and symptomatic children with suspected signs [12, 55]. However, the results of the TST are estimative and do not allow properly to confirm or exclude the infection [58]. Moreover, a range of factors contributes to the erroneous interpretation, false negative and false positive results [12]. Promising due to a high specificity are IGRAs test, which is based on the synthesis of interferon-gamma (IFN- γ) by T-lymphocytes stimulated with mycobacterial antigens, but is not recommended in high TB burden geographical areas [58].

Immune studies, mostly performed *in vitro* and a limited number of case-control studies on human subjects could not provide relevant immune biomarkers to diagnose and assess the dynamics of the symptomatic stages of MBT infection, either the follow-up during the anti-TB treatment [59]. For this purpose, there is a need to be performed longitudinal studies, on a large number of patients and multianalyte assays [60].

Conclusions

Microbiological methods are the leading investigations to be done compulsory in all patients suspected with tuberculosis, for diagnosis and follow-up.

Smear microscopy and molecular genetic tests GeneXpert MTB/Rif are strongly recommended to be performed in every symptomatic patient referred to the primary health care and specialized services.

The tuberculin skin test (TST) with 2 tuberculin units (TU) of tuberculin PPD-L is strongly recommended to be performed as an immune test in specific categories of pediatric subpopulation and national implementation of IGRAs need further research.

Currently, the immune state is evaluated according to the white blood cells from the complete blood count, pro-inflammatory biomarkers and the test for HIV.

As recommendation, we propose a dynamic approach for the research on immune biomarkers performed before and during the anti-TB treatment, in longitudinal studies, on a large number of patients and multianalyte assays.

The selected immune biomarker research should provide additional information for the correction of the anti-TB treatment, intensification of immune modulating treatment, and improvement of the treatment outcomes.

Bibliography

1. The End TB Strategy. Global strategy and targets for tuberculosis prevention, care, and control after 2015. Geneva: World Health Organization; 2014
2. Global tuberculosis report 2020. Geneva: World Health Organization; 2020. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
3. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2016;63(7):e147-e195. doi:10.1093/cid/ciw376
4. Biroul Național de Statistică a Republicii Moldova. Anuarul statistic al Republicii Moldova, Chișinău, 2020. (Romanian)
5. Institutul de Ftiziopneumologie Chiril Draganiuc, Notă informativă privind situația epidemiologică a tuberculozei, Chișinău; 2020. (Romanian)
6. Lesnic E, Malic A, Osipov T, Niguleanu A, Procopi S, Foiu D, Iavorschi C. Impactul factorilor de risc asupra incidenței tuberculozei în municipiul Chișinău. *Arta Medica*. 2021;81(4):11-17. doi:10.5281/zenodo.5856850 (Romanian)
7. Vesga JF, Hallett TB, Reid MJA, et al. Assessing tuberculosis control priorities in high-burden settings: a modelling approach [published correction appears in *Lancet Glob Health*. 2019 Sep;7(9):e1179]. *Lancet Glob Health*. 2019;7(5):e585-e595. doi:10.1016/S2214-109X(19)30037-3
8. European Centre for Disease Prevention and Control, WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2022 – 2020 data. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe and Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2022. Licence: CC BY 3.0 IGO.
9. Lesnic E, Malic A, Osipov T. Particularitățile pacienților cu tuberculoză din contingentele periclitante și din grupurile cu risc sporit de îmbolnăvire. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2021;2(89):33-38. doi:10.52556/2587-3873.2021.2(89).06
10. Teo AKJ, Singh SR, Prem K, et al. Delayed diagnosis and treatment of pulmonary tuberculosis in high-burden countries: a systematic review protocol. *BMJ Open*. 2019;9:e029807. doi:10.1136/bmjopen-2019-029807
11. Atkins D, Best D, Briss PA, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004;328(7454):1490. doi:10.1136/bmj.328.7454.1490
12. Protocolul clinic național "Tuberculoza la adult". Chișinău; 2020. [National Clinical Protocol. "Tuberculosis in adults". Chisinau; 2020]. (Romanian)
13. Vilc V, Alexandru S, Crudu V, Ignat R. Controlul tuberculozei la nivelul asistenței medicale primare. Chișinău: Tipografia "Foxtrot"; 2015. (Romanian)
14. Crudu V, Romancenco E. Diagnosticul microbiologic al tuberculozei: Ghid. Chisinau: Tipografia. "Elan Poligraf"; 2012. (Romanian)
15. Saktiawati AMI, Subronto YW, Stienstra Y, Sumardi, Supit F, van der Werf TS. Sensitivity and specificity of routine diagnostic work-up for tuberculosis in lung clinics in Yogyakarta, Indonesia: a cohort study. *BMC Public Health*. 2019;19(1):363. Published 2019 Apr 2. doi:10.1186/s12889-019-6658-8
16. Afsar I, Gunes M, Er H, Gamze Sener A. Comparison of culture, microscopic smear and molecular methods in diagnosis of tuberculosis. *Rev Esp Quimioter*. 2018;31(5):435-438.
17. Saeed M, Ahmad M, Iram S, Riaz S, Akhtar M, Aslam M. GeneXpert technology. A breakthrough for the diagnosis of tuberculous pericarditis and pleuritis in less than 2 hours. *Saudi Med J*. 2017;38(7):699-705. doi:10.15537/smj.2017.7.17694
18. Rakotosamimanana N, Lapiere SG, Raharimanga V, et al. Performance and impact of GeneXpert MTB/RIF® and Loopamp MTBC Detection Kit® assays on tuberculosis case detection in Madagascar. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):542. Published 2019 Jun 20. doi:10.1186/s12879-019-4198-6
19. Jaleta KN, Gizachew M, Gelaw B, Tesfa H, Getaneh A, Biadgo B. Rifampicin-resistant Mycobacterium tuberculosis among tuberculosis-presumptive cases at University of Gondar Hospital, northwest Ethiopia. *Infect Drug Resist*. 2017;10:185-192. Published 2017 Jun 14. doi:10.2147/IDR.S135935
20. The Global Laboratory Initiative. Mycobacteriology Laboratory Manual; 2008.
21. Penn-Nicholson A, Georghiou SB, Ciobanu N, et al. Detection of isoniazid, fluoroquinolone, ethionamide, amikacin, kanamycin, and capreomycin resistance by the Xpert MTB/XDR assay: a cross-sectional multicentre diagnostic accuracy study. *Lancet Infect Dis*. 2022; 22(2):242-249. doi:10.1016/S1473-3099(21)00452-7
22. Pang Y, Wang Z, Zheng H, Song Y, Wang Y, Zhao Y. Pyrazinamide resistance determined by liquid culture at low pH better correlates with genetic mutations in MDR tuberculosis isolates. *J Microbiol Methods*. 2015;119:142-144. doi:10.1016/j.mimet.2015.10.014
23. Pourakbari B, Mamish S, Mohammadzadeh M, Mahmoudi S. First-line anti-tubercular drug resistance of Mycobacterium tuberculosis in IRAN: A systematic review. *Front Microbiol*. 2016;7:1139. doi:10.3389/fmicb.2016.01139
24. Companion Handbook to the WHO Guidelines for the Programmatic Management of Drug-Resistant Tuberculosis. Geneva: World Health Organization. Mono- and poly-resistant strains (drug-resistant TB other than MDR-TB); 2014.
25. Karmakar M, Globan M, Fyfe JAM, et al. Analysis of a Novel pncA Mutation for Susceptibility to Pyrazinamide Therapy. *Am J Respir Crit Care Med*.

- 2018;198(4):541-544. doi:10.1164/rccm.201712-2572LE
26. Nguyen TNA, Anton-Le Berre V, Bañuls AL, Nguyen TVA. Molecular Diagnosis of Drug-Resistant Tuberculosis; A Literature Review. *Front Microbiol.* 2019;10:794. Published 2019 Apr 16. doi:10.3389/fmicb.2019.00794
27. Yang C, Sobkowiak B, Naidu V, et al. Phylogeography and transmission of *M. tuberculosis* in Moldova: A prospective genomic analysis. *PLoS Med.* 2022;19(2):e1003933. Published 2022 Feb 22. doi:10.1371/journal.pmed.1003933
28. Liu L, Jiang F, Chen L, et al. The impact of combined gene mutations in *inhA* and *ahpC* genes on high levels of isoniazid resistance amongst *katG* non-315 in multidrug-resistant tuberculosis isolates from China. *Emerg Microbes Infect.* 2018;7:183. Published online 2018 Nov 16. doi:10.1038/s41426-018-0184-0
29. Tseng ST, Tai CH, Li CR, Lin CF, Shi ZY. The mutations of *katG* and *inhA* genes of isoniazid-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect.* 2015;48(3):249-255. doi:10.1016/j.jmii.2013.08.018
30. Isakova J, Sovkhozova N, Vinnikov D, et al. Mutations of *rpoB*, *katG*, *inhA* and *ahp* genes in rifampicin and isoniazid-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Kyrgyz Republic. *BMC Microbiol.* 2018;18(1):22. Published 2018 Mar 22. doi:10.1186/s12866-018-1168-x
31. Alvarez-Uria G, Reddy R. Differences in *rpoB*, *katG* and *inhA* mutations between new and previously treated tuberculosis cases using the GenoType MTBDRplus assay. *Infect Genet Evol.* 2018;59:48-50. doi:10.1016/j.meegid.2018.01.022
32. Sun Q, Xiao TY, Liu HC, et al. Mutations within *embCAB* Are Associated with Variable Level of Ethambutol Resistance in *Mycobacterium tuberculosis* Isolates from China. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;62(1):e01279-17. Published 2017 Dec 21. doi:10.1128/AAC.01279-17
33. Mohammadi B, Ramazanzadeh R, Rouhi S, Mohajeri P, Nouri B. Point-Mutations in *embB306* Gene and Their Association with Resistance to Ethambutol in *Mycobacterium tuberculosis* in Clinical Isolates. *J Adv Med Biomed Res.* 2019;27(125):43-48. doi:10.30699/jambs.27.125.43
34. Shrestha D, Maharjan B, Thida Oo NA, Isoda N, Nakajima C, Suzuki Y. Molecular analysis of streptomycin-resistance associating genes in *Mycobacterium tuberculosis* isolates from Nepal. *Tuberculosis (Edinb).* 2020;125:101985. doi:10.1016/j.tube.2020.101985
35. Perdigão J, Macedo R, Machado D, et al. *GidB* mutation as a phylogenetic marker for Q1 cluster *Mycobacterium tuberculosis* isolates and intermediate-level streptomycin resistance determinant in Lisbon, Portugal. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(5):0278-0284. doi:10.1111/1469-0691.12392
36. Stosic M, Vukovic D, Babic D, et al. Risk factors for multidrug-resistant tuberculosis among tuberculosis patients in Serbia: a case-control study. *BMC Public Health.* 2018;18(1):1114. doi:10.1186/s12889-018-6021-5
37. Chakaya J, Khan M, Ntoumi F, et al. Global Tuberculosis Report 2020 - Reflections on the Global TB burden, treatment and prevention efforts. *Int J Infect Dis.* 2021;113 Suppl 1(Suppl 1):S7-S12. doi:10.1016/j.ijid.2021.02.107
38. Kiwanuka JP. Interpretation of tuberculin skin-test results in the diagnosis of tuberculosis in children. *Afr Health Sci.* 2005;5(2):152-156.
39. Mack U, Migliori GB, Sester M, et al. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to *M. tuberculosis*? A TBNET consensus statement. *Eur Respir J.* 2009;33(5):956-973. doi:10.1183/09031936.00120908
40. North RJ, Jung YJ. Immunity to tuberculosis. *Annu Rev Immunol.* 2004;22(1):599-623. doi:10.1146/annurev.immunol.22.012703.104635
41. Shah KK, Pritt BS, Alexander MP. Histopathologic review of granulomatous inflammation. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis.* 2017;7:1-12. Published 2017 Feb 10. doi:10.1016/j.jctube.2017.02.001
42. Lerner TR, Borel S, Gutierrez MG. The innate immune response in human tuberculosis. *Cell Microbiol.* 2015;17(9):1277-1285. doi:10.1111/cmi.12480
43. Serebryakova VA, Urazova OI, Novitsky VV, Vengerovskii AI, Kononova TE. In Vitro Study of the Modulatory Effects of Levofloxacin and BCG on Secretion of Proinflammatory Cytokines in Infiltrative Pulmonary Tuberculosis. *Bull Exp Biol Med.* 2018;166(2):225-228. doi:10.1007/s10517-018-4319-z
44. Kolobovnikova UV, Urazova OI, Novitsky VV, et al. Cytokine-Secreting Activity of Blood Eosinophils in Pulmonary Tuberculosis. *Bull Exp Biol Med.* 2012;153(3):319-322. doi:10.1007/s10517-012-1705-9
45. Esimova IE, Urazova OI, Novitsky VV. The role of receptor-mediated T-cells activation disorders in pulmonary tuberculosis. *Bull Sib Med.* 2017;16(2):114-124. doi:10.20538/1682-0363-2017-2-114-124
46. Agrawal S, Parkash O, Palaniappan AN, et al. Efficacy of T Regulatory Cells, Th17 Cells and the Associated Markers in Monitoring Tuberculosis Treatment Response. *Front Immunol.* 2018;9:157. doi:10.3389/fimmu.2018.00157
47. Davids M, Pooran AS, Pietersen E, et al. Regulatory T Cells Subvert Mycobacterial Containment in Patients Failing Extensively Drug-Resistant Tuberculosis Treatment. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198(1):104-116. doi:10.1164/rccm.201707-14410C
48. Titarenko OT, D'iakova ME, Ésmedliaeva DS, et al. *Biomed Khim.* 2012;58(4):467-474. doi:10.18097/pbmc20125804467
49. Churina EG, Novitsky VV, Urazova OI, Filinyuk OV, Teplova NV, Esimova IE. Lymphocyte apoptosis and proliferative activity in patients with pulmonary tuberculosis and multiple drug resistance of *m. Tuberculosis*. *Med Immunol.* 2014;14(1-2):119. doi:10.15789/1563-0625-2012-1-2-119-126
50. Knoring BE, Simbirtsev AS, Sakharova II, Kotov AI. Produktsiia faktora nekroza opukholei alpha i interleikina-1beta u bol'nykh tuberkulezom legkikh v zavisimosti ot techeniia protsessia i osobennosti immuniteta [Production of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1 beta in patients with pulmonary tuberculosis in relation to the course of a process and immunological features]. *Probl Tuberk.* 1996;(5):35-39.
51. Gutiérrez-González LH, Juárez E, Carranza C, et al. Immunological Aspects of Diagnosis and Management of Childhood Tuberculosis. *Infect Drug Resist.* 2021;14:929-946. Published 2021 Mar 8. doi:10.2147/IDR.S295798
52. Kunnath-Velayudhan S, Gennaro ML. Immunodiagnosis of tuberculosis: a dynamic view of biomarker discovery. *Clin Microbiol Rev.* 2011;24(4):792-805. doi:10.1128/CMR.00014-11
53. Abbas A, Lichtman A, Pillai S. Basic immunology. Functions and disorders of the immune system. Philadelphia: Elsevier; 2015.
54. de Martino M, Lodi L, Galli L, Chiappini E. Immune Response to *Mycobacterium tuberculosis*: A Narrative Review. *Front Pediatr.* 2019;7:350. doi:10.3389/fped.2019.00350
55. Heemskerk D, Caws M, Marais B, Farrar J. Tuberculosis in Adults and Children. London: Springer; 2015.
56. Hotărărea Guvernului RM NR. 1160 din 20.10.2016 privind aprobarea Programul Național de Control al Tuberculozei pentru anii 2016-2020. [Government of

- the Republic of Moldova Decision no.1160 of 20.10.2016 n approving the National Tuberculosis Control Program for the years 2016-2020]. (Romanian)
57. Baya B, Achenbach CJ, Kone B, et al. Clinical risk factors associated with multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) in Mali. *Int J Infect Dis.* 2019;81:149-155. Published online 2019 Feb 14. doi:10.1016/j.ijid.2019.02.004
58. WHO: Latent tuberculosis infection. Updated and consolidated guidelines for programmatic management; 2018.
59. Fatima S, Bhaskar A, Dwivedi VP, Repurposing Immunomodulatory Drugs to Combat Tuberculosis. *Front Immunol.* 2021;12:645485. Published 2021 Apr 13. doi:10.3389/fimmu.2021.645485
60. Caruana EJ, Roman M, Hernández-Sánchez J, Solli P. Longitudinal studies. *J Thorac Dis.* 2015;7(11):E537-E540. doi:10.3978/j.issn.2072-1439.2015.10.63
-

Received – 11.08.2022, accepted for publication – 07.11.2022

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

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

Funding Statement: The authors report no financial support.

Citation: Lesnic E, Ghinda S. The role of laboratory methods in diagnosis and follow-up of patients with tuberculosis. *Arta Medica.* 2022;84(3):16-24.



DOI: 10.5281/zenodo.7305584
UDC: 616.349-007.59:618.3

VOLVULUSUL DE SIGMOID ÎN SARCINĂ SIGMOID VOLVULUS IN PREGNANCY

Corina Șerbatiuc-Condur^{1,2}, Ana Mișina³, Elina Șor^{2,4}, Igor Mișin^{1,2}

¹ Laboratorul Chirurgie Hepato-Pancreato-Biliară, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova;

² IMSP Institutul de Medicină Urgentă, Chișinău, Republica Moldova;

³ Secția ginecologie chirurgicală, IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova;

⁴ Catedra de chirurgie nr. 1 „Nicolae Anestiadi”, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

Rezumat

Obiective. Volvulusul de sigmoid în sarcină are o incidență scăzută, dar prezintă o provocare pentru clinicieni, din contul lipsei semnelor patognomonice și care mimează un șir de patologii acute, dar care necesită abordare diferită. Diagnosticul precoce este absolut necesar pentru evitarea apariției complicațiilor, fiind demonstrată relativitatea dintre durata crescută de la debut și mortalitate. Investigațiile imagistice, așa ca radiografia, tomografia computerizată și imagistica prin rezonanță magnetică oferă datele necesare pentru stabilirea diagnosticului, fiind prezente semne certe caracteristice ale acestei patologii. Tratamentul este orientat spre reechilibrarea volemică și hidroelectrolitică, urmată de rezolvare endoscopică, în cazul absenței perforației. Prezența acestei complicații impune tratament chirurgical. Scopul lucrării a fost evaluarea particularităților clinice, paraclinice și evolutive ale acestei patologii, pentru diagnosticarea precoce.

Materiale și metode. Pentru realizarea acestui articol au fost studiate sursele bibliografice din baza de date on-line PubMed, Google Scholar, Medline. Căutarea a fost efectuată după următoarele cuvinte cheie: „sigmoid volvulus”, „pregnancy”, „sigmoid torsion”. A fost cercetată și procesată informația despre manifestările clinice caracteristice, metodele de diagnostic și opțiunile de tratament, datele colectate fiind analizate și comparate.

Rezultate. Volvulusul de sigmoid prezintă un tablou clinic de ocizie intestinală, și poate mima un spectru larg de patologii acute chirurgicale și obstetricale. Diagnosticul imagistic este eficient, fiind prezente o serie de semne caracteristice. Decompresia și detorsiunea endoscopică este procedura standardă în cazul lipsei perforației, cu o rată de succes foarte mare, și care poate fi repetată la necesitate, pentru temporizarea nașterii, în cazul pacienților cu termen de gestație mic, cu ulterioară rezolvare chirurgicală postpartum.

Concluzii. Volvulusul sigmoid gestațional este o patologie rară, care necesită o diagnosticare precoce pentru evitarea complicațiilor evolutive. Pacientele gravide cu volvulus de sigmoid trebuie abordate de o echipă multidisciplinară. Apariția perforației este indicație pentru tratament chirurgical în mod urgent, indiferent de termen.

Cuvinte-cheie: volvulus de sigmoid, sarcină

Summary

Objectives. Sigmoid volvulus in pregnancy has a low incidence, but presents a challenge for clinicians, due to the lack of pathognomonic signs and mimicking a series of acute pathologies, but requiring a different approach. Early diagnosis is absolutely necessary to avoid the occurrence of complications, as the relativity between the increased time since onset and mortality has been demonstrated. Imaging investigations, such as radiography, computed tomography and magnetic resonance imaging, provide the necessary data for establishing the diagnosis, being certain characteristic signs of this pathology. The treatment is oriented towards volume and hydroelectrolytic rebalancing, followed by endoscopic resolution, in the absence of perforation. The presence of this complication requires surgical treatment. The aim of the study was the evaluation of the clinical, paraclinical and evolutive features of this pathology, for early diagnosis.

Materials and methods. To create this article, the bibliographic sources from the PubMed, Google Scholar and Medline online database were studied. The search was performed using the following keywords: “sigmoid volvulus”, “pregnancy”, “sigmoid torsion”. Information on characteristic clinical manifestations, diagnostic methods and treatment options was researched and processed, and the collected data was analyzed and compared.

Results. Sigmoid volvulus presents a clinical picture of intestinal occlusion, and can mimic a wide spectrum of acute surgical and obstetric pathologies. Imaging diagnosis is effective, as a series of characteristic signs are present. Endoscopic decompression and torsion is the standard procedure in the absence of perforation, with a very high success rate, and which can be repeated if necessary, to delay delivery in the case of patients with a short gestation period, with subsequent postpartum surgical resolution.

Conclusions. Gestational sigmoid volvulus is a rare pathology that requires an early diagnosis to avoid evolutionary complications. Pregnant patients with sigmoid volvulus should be approached by a multidisciplinary team. The occurrence of perforation is an indication for immediate surgical treatment, regardless of the term.

Keywords: sigmoid volvulus, pregnancy

Introducere

Volvulusul de sigmoid (VS) este o cauză rară de obstrucție intestinală în sarcină, cu o incidență care variază de la 1

la 1500, la 1 la 66431 nașteri [1-3]. Conform afirmației lui Ballantyne GH, VS prezintă o rată de cca 44% dintre toate posibilele cauze de obstrucție intestinală în sarcină [4]. Este

o patologie cu un potențial de mortalitate sporit, atât matern, cât și fetal, în special în cazul întârzierii diagnosticului [5-7]. Diagnosticul tardiv este, de fapt, factorul care influențează negativ evoluția și consecințele bolii. Astfel, această patologie continuă a fi o provocare pentru clinicieni, din considerentul lipsei unui tablou clinic patognomonic și a unui protocol de management.

Materiale și metode

Pentru realizarea acestui articol am studiat sursele bibliografice din bazele de date on-line PubMed, Google Scholar și Medline. Analiza a fost efectuată după următoarele cuvinte cheie: "sigmoid volvulus", "pregnancy", "sigmoid torsion". A fost colectată și procesată informația despre cazurile clinice raportate, manifestările clinice caracteristice, metodele de diagnostic și opțiunile de tratament, datele obținute fiind analizate, comparate și sintetizate.

Rezultate și discuții

După prelucrarea articolelor din bazele de date on-line, în concordanță cu criteriile de căutare, și înlăturarea duplicatelor și a studiilor irelevante au fost identificate 53 de surse din literatura de specialitate, care au fost utilizate pentru dezvoltarea și realizarea ideilor principale.

VS reprezintă o răsucire a colonului sigmoid în jurul axei sale mezenterocolice cu realizarea unei ocluzii distale prin strangulare [8], constituind 3,4% din cauzele de obstrucție intestinală acută în Statele Unite, 2% în Europa de Vest și 30% în Africa [4], vârsta medie a pacienților fiind în Africa de 40 de ani [9], comparativ cu 70 de ani în țările occidentale [10] cu predominare de sex masculin [8]. Această patologie este cunoscută încă din antichitate, iar Hipocrate a propus ca tratament devoluția (detorsia) volvulusului de sigmoid [4, 8].

În grupul femeilor de vârstă fertilă, non-gravide, VS este un fenomen foarte rar, sarcina reprezentând una dintre cauzele care duc la instalarea VS, prin compresia, translocarea și obstrucția colonului sigmoid de către uter [11, 12, 13]. Creșterea în dimensiuni a fătului duce la migrarea colonului sigmoid, cu ulterioara rotire a acestuia pe mezocolonul fixat [12, 14], ceea ce poate explica frecvența crescută a VS în trimestrul III de graviditate [13, 15, 16]. Însă, în literatura de profil, sunt prezentate articole în care este raportat VS în primele două trimestre și în lăuzie [17, 18, 19, 20].

Pentru prima dată VS în sarcină a fost raportat în 1885 de către Braun care a prezentat un caz confirmat prin necropsie [2, 21]. Actualmente în literatura de profil, conform afirmației lui Watanabe T. și coaut. (2021), sunt raportate peste 100 cazuri de VS în sarcină și lăuzie precoce [22]. Într-un caz a fost detectat VS în sarcina ectopică [23]. Factorii de risc standardizați includ: progresarea în vârstă, constipația cronică, dieta bogată în fibre, dolicosigma [13, 20, 21]. Constipația cronică este asociată cu un risc crescut de volvulus sigmoid în populațiile țărilor vestice, în timp ce dieta bogată în fibre poate crește riscul în țările în curs de dezvoltare, cum ar fi Africa [17, 24]. Incidența disproporțională este explicată prin dimensiunile particulare ale uterului în creștere cu translocarea colonului de la nivelul bazinului, teorie ce argumentează încă o dată frecvența mai

crescută la gravidele în al III-lea trimestru de sarcină [4, 21]. Predispoziția congenitală este susținută de prevalența familială și apariția volvulusului sigmoid la unele grupuri etnice [24]. De asemenea, unele patologii congenitale, cum ar fi boala Hirschprung, poate fi o cauză a unui colon sigmoid lung și redundant, cu un mezenter alungit predispus să se rotească pe sine, condiționând în cele din urmă VS [25]. O altă teorie de dezvoltare a VS în sarcină este hipomotilitatea intestinală cauzată de nivelul crescut de progesteron, din contul relaxării musculaturii netede, fapt care duce la apariția constipațiilor și creșterea riscului de instalare a VS [4, 7, 26, 27]. Conform Bajaj M. și coaut. (2017), multiparitatea nu a fost demonstrată drept un factor de risc semnificativ [26]. Pe de altă parte, Atalmanap SS. și coaut. (2015) au descris pacienta tipizată care dezvoltă VS în sarcină, fiind o femeie de la 15 la 35 de ani, multipară, în trimestrul III de sarcină [2]. Această opinie este susținută de alți cercetători [12, 28]. Astfel, VS în sarcină se dezvoltă pe fundalul schimbărilor fiziologice și hormonale provocate de către aceasta.

Tablou clinic. Manifestările clinice ale VS în sarcină nu sunt patognomonice pentru această patologie și mimează un șir de maladii posibile în perioada de sarcină, fapt ce este definitoriu în evoluția unor paciente cu VS [21]. Însă, în literatura de profil, se descriu semnele frecvent detectate pentru VS: distensie abdominală, constipație și durere abdominală [2, 4, 11, 27]. Adicional, sunt înregistrate și alte manifestări de ocluzie intestinală, cum ar fi greața și voma, balonarea abdomenului, la tușeul rectal se detectă ampula rectală liberă [2, 13, 28, 29]. Frecvent greața, voma și disconfortul abdominal sunt interpretate drept manifestări ale unei sarcini fiziologice, fapt ce întârzie diagnosticul [2, 11, 13, 30, 31].

În dependență de tabloul clinic prezentat, VS este divizat în forme de evoluție: tipic și atipic [24]. VS tipic are o instalare bruscă, sunt prezente toate elementele menționate, pe când în cazul celui atipic semnele clinice sunt șterse și se instalează insidios, fiind nevoie de un diagnostic diferențial riguros [24]. În literatura de profil, durata medie de la instalarea VS și prezentarea la o instituție medicală variază de la 1 la 6 zile, fiind în mediu 48 de ore [27]. Conform datelor prezentate de către Al Maksoud AM. și coaut. (2014), cele mai frecvent raportate simptome de obstrucție intestinală în timpul sarcinii includ: durerea abdominală (98%), voma (82%) și constipația (30%) [27]. Examinarea clinică și obiectivă poate deveni o provocare în cazul pacientelor gravide, fapt care complică și mai mult diagnosticul precoce al VS, uterul mărit în dimensiune fiind unul dintre factorii limitanți [32].

De subliniat faptul că doar în 6 articole sunt menționate cazuri de recurență a VS (tabelul 1) [7, 21, 26, 30, 33, 34]. Prezintă interes pacienta raportată de către Alrahmani L. și coaut. (2018) care a descris 5 episoade de recurență a VS, inclusiv 3 în sarcină și 2 postpartum [21]. În populația generală, recurența volvulusului intestinal nu este o trăsătură specifică, dar pare a fi mai comun în cazul gravidității, fapt care confirmă teoria de sarcină drept factor de risc. În toate cazurile de recurență înregistrate în literatura de profil, semnele clinice au fost similare, indiferent de numărul episodului de recurență.

Tabelul 1

Cazuri de VS recurent raportate în literatura de specialitate

nr	Autor/an	Vârsta	I-ul episod	Recurența	Diagnostic	Tratament	Rezultate
1	Bandler M. 1964 ^[34]	28	16 s.	37 s. + 1 zi	NR	Laparotomie, sigmoidopexie	Naștere cezariană Colectomie 4 s. postpartum
2	Alshawi JS 2005 ^[30]	22	28 s.	35 s.	Rx	Decompresie endoscopică	Naștere vaginală la 38 s. și sigmoidectomie peste 2 s.
3	Bajaj M. 2017 ^[26]	23	5 s.	36 s. + 5 zile	IRM Rx	Decompresie endoscopică	Naștere vaginală peste 24 h, sigmoidectomie peste 6 s.
4	Alrahmani L. 2018 ^[21]	25	32 s.	32 s. + 4 zile 37 s. 38 s. 1 zi postpartum 32 zi postpartum	VCS	Decompresie endoscopică	Naștere vaginală și sigmoidectomie peste 4 săptămâni
5	Cortez N. 2020 ^[7]	26	30 s.	32 s.	IRM	Decompresie endoscopică	Naștere vaginală la 40 s.
6	Simsek D. 2021 ^[33]	19	30 s.	Peste 8 zile	Rectosigmoidoscopie	Colectomie cu ileostomie	Fetus decedat
NR - nu este raportat; IRM – imagistica prin rezonanță magnetică; VCS – videocolonoscopie; s – săptămâni; Rx – radiografie							

Diagnostic. Întârzierea diagnosticului de VS este asociată cu un risc înalt de mortalitate maternă și fetală, care poate atinge 6% și respectiv 25% [4, 24, 35]. Apariția VS în sarcină presupune necesitatea unui diagnostic diferențial minuțios, din considerentul multitudinii de maladii chirurgicale și obstetricale care ar putea mima tabloul clinic prezentat. Simptomele precum durerea ușoară, crampe și constipația sunt vagi și pot fi considerate ca fiind legate de sarcină; în plus, adaptările anatomice și fiziologice ale stării la gravidă scad sensibilitatea și specificitatea datelor clinice și de laborator, determinând frecvent clinicienii să se bazeze pe imagistică pentru a distinge între o varietate extinsă de posibile diagnostice [24]. Astfel e necesară o tactică diagnostică certă, care ar scurta maximal timpul de ischemie și ar permite evitarea complicațiilor.

Evaluarea testelor de laborator de rutină frecvent indică un răspuns inflamator manifestat prin leucocitoză cu deviere spre stânga, ceea ce nu poate fi distins de alte cauze ale patologiei acute abdominale [2, 36-38].

Radiografia reprezintă examinarea de primă linie și permite stabilirea diagnosticului în 90% din cazuri [8, 9, 13]. În multe serii, se observă reticența la examenul radiologic din cauza sarcinii și acțiunii asupra fătului [12, 28]. În pofida faptului că poate prezenta iradiere, radiografia abdominală este electivă pentru stabilirea diagnosticului în mod urgent [12]. Doza de 0,01 Gy prezintă un risc de malformație congenitală de 1/1000, pentru radiografie abdominală fiind utilizată 0,001 Gy, fapt ce face acest instrument diagnostic accesibil pentru a fi aplicat în graviditate [12, 39]. În unele cazuri pot fi utilizate substanțele de contrast hidrosolubile [12].

Imaginile radiologice tipice pentru un volvulus de sigmoid sunt: absența gazului la nivel rectal și colonul sigmoid

inversat, în formă de litera “U” [24]. Această formă specifică a colonului sigmoid este datorată acumulării excesive de aer în ansele care sunt strivite [6, 24, 40]. Un alt semn caracteristic pentru VS este semnul “*northern exposure sign*” (semnul “*expoziției nordice*”), care constă în suprapunerea colonului sigmoid peste ficat și colonul transvers. Semnul “*boabei de cafea*”, la fel, reprezintă o trăsătură imagistică tipică, care se creează din contul anselor contrapuse, închise, scizura centrală fiind formată de peretele intestinal opus [6].

Levsky JM și coaut. au descris două semne imagistice noi ale volvulusului: tranziția sigmoidiană încrucișată (numită semnul “*X-mark-the-spot-sign*”) și pliarea peretelui sigmoid prin răsucire parțială – semnul „peretelui despicat” [40]. Semnul „peretelui despicat” este o constatare imagistică tipică datorită răsucirii parțiale a ansei sigmoide: pereții intestinali sunt separați de planuri adipoase mezenterice adiacente. Punctele de tranziție, semnul „peretelui despicat” și semnul „de vârtej” (*whirl sign*) sunt clar detectabile pe imaginile tomografiei computerizate (TC) în secțiune transversală [40]. Aceste semne au fost clar sistematizate de către Palmucci S. și coaut. în 2014 (tabelul 2) [24].

Toate aceste semne patognomonice sunt valabile și pentru examinarea prin imagistica cu rezonanță magnetică (IRM) [24]. Luând în considerație limitările condiționate de sarcină, IRM este mai aplicabilă în cazul pacientelor suspecte la VS pe durata sarcinii.

Videocolonoscopia și sigmoidoscopia sunt utilizate cu scop diagnostic, în special în cazurile incerte, dar pot fi și terapeutice [8].

Tratament. Managementul volvulusului gestațional este similar ca și în cazul populației generale [13, 27]. Aprecierea tacticii de tratament depinde de termenul de gestație și de starea colonului, prezența peritonitei și durata bolii.

Tabelul 2

Semnele imagistice specifice pentru VS [24]

Radiografie	Ultrasonografie	Tomografie computerizată	Imagistică prin rezonanță magnetică	Contrastare	Scintigrafie	PET
absența gazului rectal; sigmoid întins în formă de U inversat; semnul "boabe de cafea"; semnul de "expunere nordică"	punct de tranziție; semnul "ansei despicate"; dilatarea ansei intestinale	bucla sigmoidiană ahaustrală întinsă într-o configurație în U inversat; punct de tranziție; semnul "ansei despicate"; dilatarea ansei intestinale	MR - T1: Configurație buclă sigmoidă U-inversată; dilatarea intestinului; MR - T2: Configurație buclă sigmoidă U-inversată; dilatarea intestinului; MR - DWI: posibilă difuzie restrânsă	intensificarea variabilă a contrastului; volvulusul prelungit poate produce modificări ischemice ale peretelui intestinal (amplificare scăzută)	absorbție sporită	absorbție sporită
PET – Positron emission tomography; MR-DWI – Magnetic Resonance – Diffusion Weighted Imaging						

Abordarea a astfel de pacienți necesită o echipă multidisciplinară, formată din chirurghi, obstetricieni și neonatologi [2, 7, 27, 41].

Atitudinea terapeutică urgentă este controversată și utilizează diverse tehnici care au evoluat în ultimii ani [8]. Inițial managementul este conservativ și orientat spre stabilizarea pacientei: o resuscitare precoce și eficientă, care implică reechilibrare volemică și hidroelectrolitică, plasarea sondei nazogastrice pentru decompresie [2]. Tocoliticele pot fi utilizate dacă se observă iritabilitate uterină, se inițiază administrarea de steroizi pentru sporirea maturității pulmonare fetale [2, 41]. Inducerea nașterii în sarcinile mature sau avortul la pacienții cu un făt mort înainte de tratamentul neoperator sau operator este contestată și depinde de condițiile materne și fetale [2, 36, 38].

Abordarea chirurgicală este variată, uneori litigioasă [8]. În cazul instalării complicațiilor, cum ar fi: ischemia și perforația, managementul este similar pacienților din populația generală reprezentând intervenție chirurgicală urgentă prin laparotomie mediană, ce permite expunerea maximă cu manipulare minimă a uterului [2, 36, 38]. Procedurile cezariene pentru managementul operativ în sarcinile mature sunt controversate, iar decizia cu privire la această abordare depinde de afecțiunile materne și fetale [2, 38]. În trimestrul III de sarcină, din cauza limitării expunerii intestinului și imposibilității examinării eficiente a acestuia, se recomandă efectuarea operației de cezariană pentru rezolvarea sarcinii [11].

Obstrucția lumenului intestinal cu afectarea perfuziei vasculare apar atunci când gradul de torsiune depășește 180° grade și 360° grade și când ileonul se înfășoară în jurul sigmoidului, ca regulă, în sensul acelor de ceasornic [12, 39, 41]. Ischemia intestinală, gangrena și perforația duc la dezvoltarea peritonitei și reprezintă complicațiile volvulusului netratat și influențează semnificativ la creșterea mortalității fetale și materne [42]. Intestinul schimbat gangrenos nu trebuie să fie detorsionat pentru evitarea diseminării sistemice a substanțelor toxice, prin urmare, necesită rezecția intestinului lezat [12, 39]. Astfel, intervenția de elecție este sigmoidectomia cu aplicarea anastomozelor

primare sau procedura Hartmann și mezosigmoidoplastie [43, 44].

Pe de altă parte, Connolly și coaut. evită anastomoza primară a intestinului gros edemat, deoarece ar putea fi periculoasă atât pentru mamă, cât și pentru făt [45]. Unii autori nu recomandă mezosigmoidoplastia din contul recurențelor și complicațiilor posibile [43]. Abdelrahim A și coaut. (2022) au relatat despre rezultatele mai bune în cazul intervenției chirurgicale definitive care urmează decompresia endoscopică [46].

VS necomplicat poate fi gestionat nonchirurgical [12]. Tratamentul endoscopic de urgență, dacă este disponibil, devine din ce în ce mai important pentru a permite intervenția chirurgicală la rece [8]. Detorsia endoscopică urmată de sigmoidectomie după prepararea colonului reprezintă tehnica ideală în absența semnelor de severitate și a complicațiilor [2, 7, 47-51]. Această constatare din literatura de specialitate este confirmată de cazul raportat suportat 5 detorsiuni endoscopice, până și după naștere, iar peste 4 săptămâni de la nașterea vaginală, pacienta a fost supusă sigmoidectomiei [21]. Conform datelor literaturii, în 90% cazuri de rezolvare chirurgicală, este stabilită recidivă [52]. Însă decompresia conservativă prezintă dificultăți tehnice, în special în ultimul trimestru, deoarece uterul mărit în dimensiuni împiedică desfacerea colonului [7, 12, 41].

Alshawi și coaut. au propus următoarele opțiuni de management în funcție de stadiul sarcinii: în primul trimestru, iar în cazurile recidivante în al doilea trimestru, se efectuează detorsionare colonoscopică și decompresie rectală [30]. Colectomia sigmoidă este recomandată în al doilea trimestru, deoarece decompresia endoscopică este asociată cu o rată mare de recurență a volvulusului, iar operarea în al doilea trimestru este asociată cu o rată mai mică a avorturilor spontane decât în primul [30]. În al treilea trimestru se efectuează decompresia endoscopică până la maturitatea fetală, când travaliul electiv urmat de sigmoidectomie asigură tratamentul final [30]. Decompresia endoscopică are o rată raportată de succes de la 75% la 95% și este demonstrată sigură pentru mamă și făt [2, 7, 12, 49]. Această procedură trebuie efectuată urgent, pentru preîntâmpinarea ischemiei

colonice [19].

Recidiva VS este foarte frecventă, astfel încât se efectuează adesea o intervenție chirurgicală electivă pentru îndepărtarea sigmoidului mobil redundant cu anastomoză [12]. Liang și coaut. au raportat că chirurgia electivă laparoscopică după decompresia colonoscopică cu succes poate fi o alegere bună pentru un grup selectat de pacienți în ceea ce privește reducerea la minimum a complicațiilor chirurgicale și recuperarea rapidă [53]. Sigmoidopexia endoscopică a fost utilizată în locul rezecției chirurgicale pentru pacienții cu risc crescut de complicații chirurgicale [12].

Întârzierea diagnosticului și a tratamentului poate duce la ischemia intestinului și pune sarcina în pericol [11, 49]. Complicațiile materne includ perforația, peritonita și sepsisul. S-a observat că ratele mortalității fetale și materne sunt ridicate în timpul sarcinii din cauza diagnosticării întârziate [12, 17]. Mortalitatea maternă poate ajunge la 50% în cazul în care are loc perforația [2]. În majoritatea cazurilor clinice raportate în literatura de profil, unde s-a înregistrat mortalitate maternă, durata a depășit 2 zile de la debut [11, 17, 27]. Complicațiile fetale includ nașterea prematură, moartea intrauterină și sepsisul neonatal [11, 28, 49]. Mortalitatea fetală este dependentă de evoluția volvulusului, din contul reducerii fluxului sangvin placentar, creșterea presiunii intraabdominale [2]. Un indice ridicat

de suspiciune și utilizarea modalităților imagistice moderne sunt necesare pentru a obține rezultate mai bune pentru a diminua riscul matern și fetal [11, 41, 49].

Concluzii

Volvulusul de colon sigmoid gestațional este o patologie rară, care necesită o diagnosticare precoce pentru evitarea complicațiilor evolutive, cum ar fi perforația, care crește semnificativ rata de morbiditate și mortalitate, atât maternă, cât și paternă. Prezintă un tablou clinic de ocluzie intestinală, și poate mima un spectru larg de patologii acute chirurgicale și obstetricale. Diagnosticul imagistic este unul eficient, fiind prezente o serie de semne caracteristice. Limitarea utilizării investigațiilor radiante în sarcină nu este justificată, în acest context, din considerentul riscurilor crescute. Radiografia abdominală poate oferi suficiente date pentru stabilirea diagnosticului. Decompresia și detorsiunea endoscopică este procedura standard în cazul lipsei perforației, cu o rată de succes foarte mare, și care poate fi repetată la necesitate, pentru temporizarea nașterii, în cazul pacientelor cu termen de gestație mic, cu ulterioara rezolvare chirurgicală postpartum. Pacientele gravide cu VS trebuie abordate de o echipă multidisciplinară. Apariția perforației este indicație pentru tratament chirurgical în mod urgent, indiferent de termen.

Bibliografie

1. Lodhia J, Magoma J, Tendai J, Msuya D, Suleiman J, Chilonga K. Sigmoid volvulus in pregnancy: a case report. *J Med Case Rep.* 2021;15(1):554. doi:10.1186/s13256-021-03151-3
2. Atamanalp SS, Kisaoglu A, Ozogul B, et al. Sigmoid volvulus complicating pregnancy: a case report. *Eurasian J Med.* 2015;47(1):75-6. doi:10.5152/eajm.2014.0105
3. Rottenstreich M, Mosmar K, Ehrlich Z, Kitroser E, Grisaru-Granovsky S. Flexible endoscopic decompression for treatment of sigmoid volvulus in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019;242:184-185. doi:10.1016/j.ejogrb.2019.09.020
4. Ballantyne GH, Brandner MD, Beart RW Jr, Ilstrup DM. Volvulus of the colon. Incidence and mortality. *Ann Surg.* 1985;202(1):83-92. doi:10.1097/0000658-198507000-00014
5. Tesnière M, Arnoult A, Roger N. Sigmoid volvulus in pregnancy. *J Emerg Med.* 2018;54(6):e129-e131. doi:10.1016/j.jemermed.2018.02.038
6. Lepage-Saucier M, Tang A, Billiard JS, Murphy-Lavallée J, Lepanto L. Small and large bowel volvulus: Clues to early recognition and complications. *Eur J Radiol.* 2010;74(1):60-66. doi:10.1016/j.ejrad.2009.11.010
7. Cortez N, Berzosa M, Muddasani K, Ben-David K. Endoscopic Decompression of Recurrent Sigmoid Volvulus in Pregnancy. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2020;8:2324709620975939. doi:10.1177/2324709620975939
8. Keita S, Keita K, Sissoko M, Coulibaly M, Soumare L, Sacko O, Koumare S, Koita AK, Keita S, Sanogo Z. Volvulus of the sigmoid colon—management in the surgery “A” department of the teaching hospital of point G. *Surg Sci.* 2020;11(12):469-478. doi:10.4236/ss.2020.1112049
9. Touré CT, Dieng M, Mbaye M, et al. Résultats de la colectomie en urgence dans le traitement du volvulus du côlon au centre hospitalier universitaire (CHU) de Dakar. [Results of emergency colectomy in the management of the colon volvulus in Dakar hospital]. *Ann Chir.* 2003;128(2):98-102. (French)
10. Grossmann EM, Longo WE, Stratton MD, Virgo KS, Johnson FE. Sigmoid volvulus in Department of Veterans Affairs Medical Centers. *Dis Colon Rectum.* 2000;43(3):414-418. doi:10.1007/BF02258311
11. Khan MR, Ur Rehman S. Sigmoid volvulus in pregnancy and puerperium: a surgical and obstetric catastrophe. Report of a case and review of the world literature. *World J Emerg Surg.* 2012;7(1):10. Published 2012 May 2. doi:10.1186/1749-7922-7-10
12. Dhar H, Ahuja K, Nimre EA, Khan SA, Arif MA, Hamdi I. Pregnancy with sigmoid volvulus: A case report with literature review. *Turk J Obstet Gynecol.* 2015;12(2):114-117. doi:10.4274/tjod.32767
13. Superable AB, Lampitoc M, Umipig-Guevara A. A deadly twist detorted. *Philipp J Obstet Gynecol.* 2021;45(3):117-121. doi:10.4103/pjog.pjog_14_21
14. Bong CY, Yuide PJ, Burstow MJ, Chua TC. Sigmoid volvulus: mischief from a gravid uterus. *ANZ J Surg.* 2020;90(6):1173-1174. doi:10.1111/ans.15466
15. Perdue PW, Johnson HW Jr, Stafford PW. Intestinal obstruction complicating pregnancy. *Am J Surg.* 1992;164(4):384-388. doi:10.1016/s0002-9610(05)80910-9
16. Harer WB Jr, Harer WB Sr. Volvulus complicating pregnancy and puerperium; report of three cases and review of literature. *Obstet Gynecol.* 1958;12(4):399-406.

17. Kulusari A, Kurdoglu M, Adali E, Yildizhan R, Sahin HG, Kotan C. Sigmoid volvulus in pregnancy and puerperium: a case series. *Cases J.* 2009;2:9275. Published 2009 Sep 17. doi:10.1186/1757-1626-0002-0000009275
18. Sascha Dua R, Rothnie ND, Gray EA. Sigmoid volvulus in the puerperium. *Int J Gynaecol Obstet.* 2007;97(3):195. doi:10.1016/j.ijgo.2007.01.018
19. Fuller JK, Larrieu AJ. Sigmoid volvulus in the young. A case following cesarean section. *Arch Surg.* 1978;113(3):316-317. doi:10.1001/archsurg.1978.01370150088021
20. Uylas U, Kayaalp C. Different clinicopathological features of non-elderly sigmoid volvulus patients. [published correction appears in *Int J Colorectal Dis.* 2020 Aug 11;]. *Int J Colorectal Dis.* 2020;35(10):1937-1942. doi:10.1007/s00384-020-03689-6
21. Alrahmani L, Rivington J, Rose CH. Recurrent Volvulus during Pregnancy: Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2018;2018:4510754. Published 2018 Mar 1. doi:10.1155/2018/4510754
22. Watanabe T, Kinjo T, Kinjo Y, et al. Sigmoid Volvulus in Pregnancy Assessed by Contrast-Enhanced Computed Tomography Scanning. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2021;2021:6692483. Published 2021 Mar 3. doi:10.1155/2021/6692483
23. Lurie S, Katz Z, Rabinerson D, Simon D. Sigmoid volvulus after medical management with subsequent operative laparoscopy of unruptured ectopic pregnancy. *Gynecol Obstet Invest.* 1997;43(3):204-205. doi:10.1159/000291855
24. Palmucci S, Lanza ML, Gulino F, Scilletta B, Ettorre GC. Diagnosis of a sigmoid volvulus in pregnancy: ultrasonography and magnetic resonance imaging findings. *J Radiol Case Rep.* 2014;8(2):54-62. Published 2014 Feb 1. doi:10.3941/jrcr.v8i2.1766
25. Sergi W, Serra F, Cucciarè G, De Ruvo N, Gelmini R. Complication of Hirschsprung's disease immediately after pregnancy: A rare case report. *Int J Surg Case Rep.* 2021;83:105893. doi:10.1016/j.ijscr.2021.105893
26. Bajaj M, Gillespie C, Dale J. Recurrent sigmoid volvulus in pregnancy. *ANZ J Surg.* 2017;87(11):E226-E227. doi:10.1111/ans.13140
27. Al Maksoud AM, Barsoum AK, Moneer MM. Sigmoid volvulus during pregnancy: A rare non-obstetric complication. Report of a case and review of the literature. *Int J Surg Case Rep.* 2015;17:61-64. doi:10.1016/j.ijscr.2015.10.030
28. De U, De KK. Sigmoid volvulus complicating pregnancy. *Indian J Med Sci.* 2005;59(7):317-319.
29. Narjis Y, El Mansouri MN, Jgounni R, et al. Volvulus du sigmoïde, une complication rare de la grossesse [Sigmoid volvulus, a rare complication of pregnancy]. *Gynecol Obstet Fertil.* 2008;36(7-8):776-778. (French) doi:10.1016/j.gyobfe.2008.05.004
30. Alshawi JS. Recurrent sigmoid volvulus in pregnancy: report of a case and review of the literature. *Dis Colon Rectum.* 2005;48(9):1811-1813. doi:10.1007/s10350-005-0118-5
31. Unal A, Sayharman SE, Ozel L, et al. Acute abdomen in pregnancy requiring surgical management: a 20-case series. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011;159(1):87-90. doi:10.1016/j.ejogrb.2011.07.028
32. Zachariah SK, Fenn MG. Acute intestinal obstruction complicating pregnancy: diagnosis and surgical management. *BMJ Case Rep.* 2014;2014:bcr2013203235. Published 2014 Mar 6. doi:10.1136/bcr-2013-203235
33. Simsek D, Ozgen G. Recurrent sigmoid volvulus: Cause of colon perforation, sepsis, and fetal death. *J Obstet Gynaecol Res.* 2021;47(6):2230-2233. doi:10.1111/jog.14764
34. Bandler M, Freidman S, Roberts M. Recurrent volvulus of the sigmoid colon during pregnancy complicated by toxemia of pregnancy. *Am J Gastroenterol.* 1964;42:447-453.
35. Sharp HT. Gastrointestinal surgical conditions during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 1994;37(2):306-315. doi:10.1097/00003081-199406000-00008
36. Lord SA, Boswell WC, Hungerpillar JC. Sigmoid volvulus in pregnancy. *Am Surg.* 1996;62(5):380-382.
37. Iwamoto I, Miwa K, Fujino T, Douchi T. Perforated colon volvulus coiling around the uterus in a pregnant woman with a history of severe constipation. *J Obstet Gynaecol Res.* 2007;33(5):731-733. doi:10.1111/j.1447-0756.2007.00641.x
38. Vo TM, Gyaneshwar R, Mayer C. Concurrent sigmoid volvulus and herniation through broad ligament defect during pregnancy: case report and literature review. *J Obstet Gynaecol Res.* 2008;34(4 Pt 2):658-662. doi:10.1111/j.1447-0756.2008.00903.x
39. Machado NO, Machado LS. Sigmoid volvulus complicating pregnancy managed by resection and primary anastomosis: Case report with literature review. *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2009;9(1):84-88.
40. Levsky JM, Den EI, DuBrow RA, Wolf EL, Rozenblit AM. CT findings of sigmoid volvulus. *AJR Am J Roentgenol.* 2010;194(1):136-143. doi:10.2214/AJR.09.2580
41. Aftab Z, Toro A, Abdelaal A, et al. Endoscopic reduction of a volvulus of the sigmoid colon in pregnancy: case report and a comprehensive review of the literature. *World J Emerg Surg.* 2014;9:41. Published 2014 Jun 30. doi:10.1186/1749-7922-9-41
42. Ahmad A, Shing KK, Tan KK, Krasu M, Bickle I, Chong VH. Sigmoid volvulus in pregnancy: early diagnosis and intervention are important. *Am J Emerg Med.* 2014;32(5):491.e1-491.e4912. doi:10.1016/j.ajem.2013.11.024
43. Prieto Montañó J, Reyna-Villasamil E, Suárez-Torres I, Labarca-Acosta M. Vólvulo de sigmoïdes en el puerperio [Sigmoid volvulus in the puerperium]. *Gastroenterol Hepatol.* 2016;39(1):26-27. doi:10.1016/j.gastrohep.2014.11.008
44. Akinkuotu A, Samuel JC, Msiska N, Mvula C, Charles AG. The role of the anatomy of the sigmoid colon in developing sigmoid volvulus: a case-control study. *Clin Anat.* 2011;24(5):634-637. doi:10.1002/ca.21131
45. Connolly MM, Unti JA, Nora PF. Bowel obstruction in pregnancy. *Surg Clin North Am.* 1995;75(1):101-113. doi:10.1016/s0039-6109(16)46537-0
46. Abdelrahim A, Zeidan S, Qulaghassi M, Ali O, Boshnaq M. Dilemma of sigmoid volvulus management. *Ann R Coll Surg Engl.* 2022;104(2):95-99. doi:10.1308/rcsann.2021.0001
47. Vogel JD, Feingold DL, Stewart DB, et al. Clinical practice guidelines for colon volvulus and acute colonic pseudo-obstruction. *Dis Colon Rectum.* 2016;59(7):589-600. doi:10.1097/DCR.0000000000000602
48. Kumar S, Gautam S, Prakash R, Sidhartha K, Shashikant. Volvulus of sigmoid colon during full term pregnancy with rectovaginal fistula: a case report. *J Clin Diagn Res.* 2014;8(10):ND15-ND16. doi:10.7860/JCDR/2014/9196.4990

49. Serafeimidis C, Waqainabete I, Creaton A, Vakamacawai E, Kumar R. Sigmoid volvulus in pregnancy: case report and review of literature. Clin Case Rep. 2016;4(8):759-761. Published 2016 Jun 30. doi:10.1002/ccr3.617
50. Johansson N, Rosemar A, Angenete E. Risk of recurrence of sigmoid volvulus: a single-centre cohort study. Colorectal Dis. 2018;20(6):529-535. doi:10.1111/codi.13972
51. Bernart C, Lubrano J, Moulin V, Manton G, Kastler B, Debabrousse E. Apport du Scanner multi-détecteurs dans la prise en charge du volvulus du sigmoïde. [Value of multidetector-row CT in the management of sigmoid volvulus]. J Radiol. 2010;91(2):213-220. (French) doi:10.1016/s0221-0363(10)70026-3
52. Ward KE, Blake E, Gonzalez E, Pieracci F, Alston M. Sigmoid volvulus complicating postpartum period. Case Rep Obstet Gynecol. 2017;2017:9034925. doi:10.1155/2017/9034925
53. Liang JT, Lai HS, Lee PH. Elective laparoscopically assisted sigmoidectomy for the sigmoid volvulus. Surg Endosc. 2006;20(11):1772-1773. doi:10.1007/s00464-005-0665-9

Recepționat – 23.08.2022, acceptat pentru publicare – 06.11.2022

Autor corespondent: Elina Șor, e-mail: elina.sor@usmf.md

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

Declarația de finanțare: Studiul a fost realizat în cadrul proiectului de cercetare nr. 20.80009.8007.11 "Patologia chirurgicală și trauma la gravide și postpartum: optimizarea strategiei managementului în diagnostic și tratament".

Citare: Șcerbatiuc-Condur C, Mișina A, Șor E, Mișin I. Volvulusul de sigmoid în sarcină [Sigmoid volvulus in pregnancy]. Arta Medica. 2022;84(3):25-31.



DOI: 10.5281/zenodo.7306453

UDC: 314.422.3-053.4:614.2(5-12)

MORTALITY UNDER FIVE YEARS ONE OF THE MAIN PUBLIC HEALTH ISSUES IN SOUTH-EAST ASIA: A NARRATIVE REVIEW

Alina Ferdohle¹, associate professor, Laura Berdaga²

¹ Chair of the Department of Social Medicine and Management "Nicolae Testemițanu", State University of Medicine and Pharmacy "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republic of Moldova

² Graduate 2022, State University of Medicine and Pharmacy "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republic of Moldova

Summary

Objective. In 2020, 5 million children died before reaching their 5th birthday, most of those deaths being preventable with the right resources and access to them. Investing in the health and wellbeing of the children of the world is an essential investment in the future and it is subsequently the main focus of numerous projects that have been implemented for decades by organizations globally.

Material and methods. A secondary-type narrative review was carried out in compliance with the requirements for such research. The bibliographic sources were taken from the PubMed, Medline, WHO library and Information Center InfoMedica library databases. Criteria for selecting sources included: 1) key-words: Child Mortality in Southeast Asia; Under-Five Mortality Rate; Millennium Development Goal; United Nations Children's Fund, United Nations; 2) sources published until 31 January, 2022.

Results. There was a significant decline of 76% in under-five mortality rate in Southeast Asia, in the last three decades. From 2000 to 2009, the mortality rate has decreased annually by 6.0%. In the last decade this number has decreased to an annual rate of reduction of 4.7%. A significant decline of over 50% has been obtained from 2000 until 2020, and a continuous, yet less rapid decrease in child mortality has been maintained. The target for 2030 set by the United Nations Sustainable Development Goals is for all regions to reach a rate of 25 deaths per 1000 live births. In 2020, according to data collected by the United Nations Children Fund and United Nations Inter-Agency Group for Child Mortality Estimation the Eastern and Southeast Asian regions had a child mortality rate of 14 deaths per 1000 live births, hence already reaching the target goal. Although the under-five mortality rate in Eastern and Southeast Asia has decreased considerably in the last 20 years and has reached in 2020 the Sustainable Development Goals country target goal, it is important to keep in mind that the data is averaged amongst all the countries that this region is comprised of. Thus, although the regional data looks promising, a noticeable gap can be noticed between the individual countries located in this region. The reduction in under-five mortality rates is unevenly distributed among and within the countries in the Southeast Asian region. In 2011, of the ten countries in the Association of Southeast Asian Nations, only Brunei, Singapore, and Malaysia had infant and child mortality rates below 10 per 1000 live births. Infant and under-5 mortality in Thailand and Vietnam have substantially declined to below 15 per 1000 live births, but the Philippines and Indonesia have seen a levelling off in rates to between 30 and 50 per 1000 live births. Myanmar, Cambodia, and Lao PDR still have mortality levels of 50-70 per 1000 live births in 2008, which are similar to the rates of their neighbors from more than two decades ago, and ranked among the highest for Asia.

Conclusion. A significant decline of 76% has been achieved in under-five mortality rate in Southeast Asia, in the years 2000-2020. Southeast Asia has reached in 2020 the Sustainable Development Goals 3.2 target, although a significant gap is present in the mortality rates of individual countries located in this region. The programmers with the most success in decreasing child mortality rates in Southeast Asia have been Millennium Development Goals and Sustainable Development Goals, implemented in 2000 and 2015, respectively. Furthermore, 11 million under-5 deaths could be prevented globally between 2020 and 2030, if all the countries work towards meeting the Sustainable Development Goals target on under-5 mortality. To further the progress in reducing the under-five mortality rate in underdeveloped countries in Southeast Asia, cooperation at all levels of society, ranging from families and communities to health care workers and governments is required.

Keywords: Under-Five Mortality Rate; Millennium Development Goal; Sustainable Development Goals; Association of Southeast Asian Nations; United Nations Children's Fund

Introduction

Investing in the health and wellbeing of the children of the world is an essential investment in the future. It has been, and always will be, one of the most important duties of our society, and it is consequentially the main focus of numerous projects that have been implemented for decades by organizations globally. More specifically from 2000 until 2020, sustainable global progress has been made to reduce the annual number of children dying before they reach the age of 5 from 12.6 million to 5 million. Still, in 2020, 5 million children died before reaching their 5th birthday, most of those deaths being preventable with the right resources and access to them [1, 2, 3]. High child mortality rates generally

indicate unmet needs in sanitation, medical care, nutrition, and education in the designated region. As outcome burdens develop at different levels such as societal, economical, familial, which create a long-lasting unfavorable effect on a society.

The under-five mortality rate (U5MR) is an important indicator of the level of child health as well as of a country's overall development. It is the probability of a child dying within the period from his birth until reaching the age of five. U5MR is not necessarily a rate as would be expected (*i.e. the number of deaths divided by the number of population at risk during a certain period of time*), but more of a probability of death, derived from a life table and expressed as rate per 1000

live births.

International goals such as Millennium Development Goals (MDG) and Sustainable Development Goals (SDG) have been developed by the United Nations (UN) in 2000 and 2015, respectively, with one of the target objectives being reducing child mortality. The extent to which these development goals have reached their targets concerning child mortality will be examined in the study. The MDG and SDG will be used as a framework for analysis, as they are the main global frameworks addressing child mortality in the last 22 years [4-8].

Encompassing Southeast Asia is a group of ten countries, all of which possess impressive diversity in religion, culture and history: *Brunei, Myanmar (Burma), Cambodia, Indonesia, Lao PDR, Malaysia, the Philippines, Singapore, Thailand and Vietnam*. The socioeconomic development of the countries mentioned above is individual and varies in levels, as does their public health systems and child mortality rates. Diving deeper into this subject, the mortality of children under-five years of age remains to be a main issue for the region. Along with exploring the main causes and factors responsible for the levels of child mortality rates, this thesis will also study the different burdens faced by Southeast Asian countries associated with high child mortality rates [9-14].

Moreover, with the beginning of the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) pandemic, health systems world-wide have undergone many challenges in order to quickly and effectively resolve the current situation. The subsequent disruptions to vital care and health services have inevitably had an effect on U5MR, particularly in low and middle-income countries. Such mortality rates have also been indirectly affected by other effects of the pandemic, such as disruptions to preventative interventions like vaccination and nutrition, household income loss and lockdowns to name a few.

According to the report “Levels and Trends in Child Mortality, Report 2021” by the United Nations Inter-agency Group for Child Mortality Estimation (UN IGME), it is predicted that a high number of additional child deaths in the last years are linked to the indirect effects mentioned above [15, 16]. However, as the pandemic is still unfolding and not all countries have well-functioning and effective surveillance

and data systems, the long-term outcomes are still unknown and the real effects this pandemic has had on under-five mortality is uncertain [17, 18, 19]. To evaluate the health status of children, there are used a series of indicators both influenced by health determinants (genetics, environment, lifestyle, socioeconomic) and changed by protection, prevention, health promotion, public involvement, key partners, etc.

Each indicator explains only one aspect of the health state and their only use in this structure allows us to make an elaborated assessment of it [20].

Health status indicators are not unique for all states, they differ from country to country depending on the economic development, the level of the Health System development, predominant health problems, the policies implemented in this field and other particularities. The health status indicators used to keep under observation the objectives of the "Health for All" program of the WHO and the related European strategies are classified into: 1) psychosocial development indicators of children; 2) maternal mortality; 3) specific morbidity; 4) **infant mortality rate**; 5) inability to work (children with disabilities); 6) **the mortality rate for children and youth**; 7) **mortality rate under the age of 5**; 8) specific mortality; 9) life expectancy at a certain age; 10) mental and social pathology.

Mortality under the age of 5 (M0-5), as well as *infant mortality (M0-1)*, are some of the most representative and sensitive indicators of the children's health status during early age [20, 21]. For these reasons, the infant mortality dynamics (M0-1) and under-5 mortality (M0-5) were separately described. In the figure below, we can see the structure of the under-5 mortality indicator according to the children's age period.

The under-five mortality rate refers to the probability of dying before age 5 years per 1000 newborns. This indicator measures the risk of dying in infancy and early childhood. The aim of the scientific work is to analyze the levels and trends in under-five mortality rate in the Southeast Asia, the predominant causes and consequences, as well as underline key solutions according to their effectiveness in reducing child mortality rates.

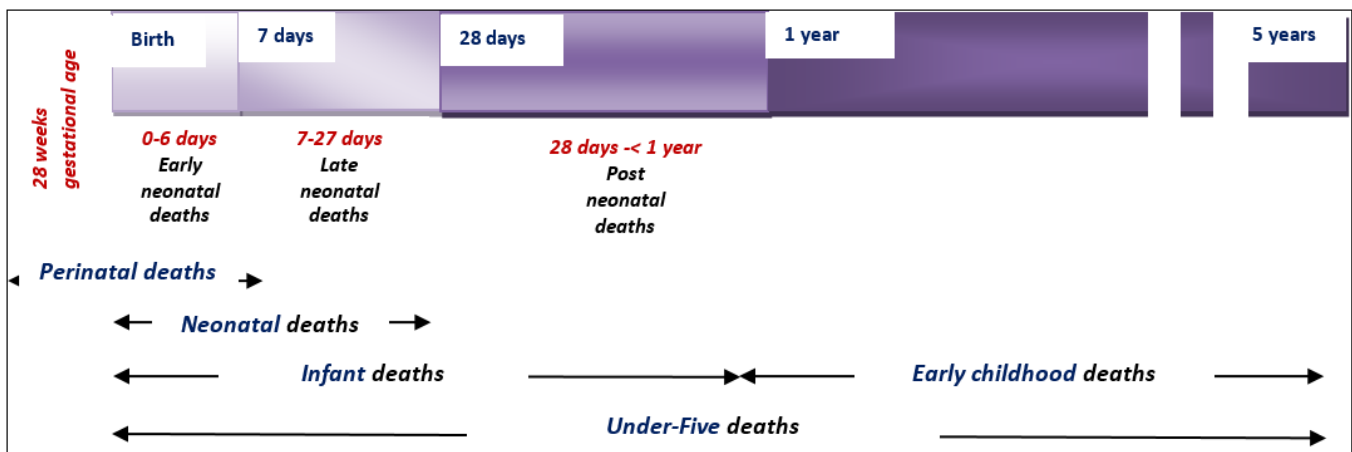


Figure 1. Mortality indicator under 5 years depending on age.

Material and methods

A secondary-type narrative review was carried out. The bibliographic sources were taken from the PubMed, Medline, WHO library and InfoMedica library databases. Criteria for selecting sources included: 1) key-words: *Child Mortality in Southeast Asia; Under-Five Mortality Rate; Millennium Development Goal; United Nations Children's Fund, United Nations*; 2) sources published until January 2021. The synthesis included more than **53 bibliographic sources** [23-36]. The languages of publication of the selected bibliographic sources were English. The study is a literature review, providing a summary of findings regarding U5MR in Southeast Asia. More specifically, this study outlines its levels and trends, causes and consequences, the resultant burdens of high mortality rates, as well as solutions and their effectiveness in reducing U5MR from 2000-2021.

This paper presents studies carried out in the framework of: 1) the 2022 undergraduate thesis, **Laura Berdaga**, "Mortality Under Five Years One of The Main Public Health Issues in South-East Asia"; 2) PhD thesis in medicine with the theme "Management of care and supervision of a child under-5-year-old" [20, 21]. On the other hand, in the basis were also other works of the bachelor's theses of USMF

graduates, "Nicolae Testemițanu", with the undergraduate thesis: 1) Social inclusion of children with disabilities; 2) Maternal mortality as a medical and social problem; 3) Peculiarities of medical and social rehabilitation of children with disabilities; 4) Medical-social aspects of children with disabilities; 5) Medical and social aspects of epilepsy in children supervision, et al.

Results

In 2019, according to the World Health Organization (WHO), the global U5MR was of 32 deaths per 1000 live births [37]. In 2018, 5.3 million children died worldwide before their fifth birthday, 1.9 million of which occurred in the Eastern and Southern Asia regions [38], making it responsible for nearly 36%. There was a significant decline of 76% in U5MR in Southeast Asia, in the years 1990-2020. From 2000 to 2009, the mortality rate has decreased annually by 6.0%. However, in the last decade this number has decreased to an annual rate of reduction of 4.7% case [39, 40, 41]. The U5MR in Southeast Asia has declined over 50% from 2000 until 2020, and a continuous, yet slower decrease in child mortality has followed (see Table 1).

Table 1

Levels and trends in the under-five mortality rate, by Sustainable Development Goal region (South-Eastern Asia), 1990-2020 [16]

Region	Under-five mortality rate (deaths per 1.000 live births)							Decline (percent)
	1990	1995	2000	2005	2010	2015	2020	1990-2020
Europe	15	13	10	8	7	6	5	70
Northern Africa and Western Asia	75	62	50	40	33	29	25	66
Western Asia	65	53	42	33	26	26	22	67
Central and Southern Asia	124	108	91	74	59	46	37	71
Central Asia	71	72	61	43	30	23	19	73
Southern Asia	127	109	92	75	60	47	37	70
Eastern and South-Eastern Asia	57	49	40	29	22	17	14	76
Eastern Asia	51	45	35	23	15	10	7	86
South-Eastern Asia	72	58	48	40	33	28	24	67
World	93	87	63	76	51	43	37	61

Intriguingly, Eastern and Southeast Asia's child mortality rate is not amongst the highest in the world. In comparison to the other seven regions designated by SDG, Eastern and Southeast Asia had the third lowest U5MR in 2020 behind Europe and Northern America, and Australia and New Zealand. The target for 2030 set by the UN is for all regions to reach a rate of 25 deaths per 1000 live births.

In 2020, according to data collected by the United Nations Children Fund (UNICEF) and UN IGME, the Eastern and Southeast Asian regions had a child mortality rate of 14 deaths per 1000 live births, hence already reaching the target goal for 2030 [15, 42]. Although the U5MR in Eastern and Southeast Asia has decreased considerably in the last 20 years and has reached in 2020 the SDG country target goal, it is

important to keep in mind that the data is averaged amongst all the countries that this region is comprised of. Thus, although the regional data looks promising, a noticeable gap can be noticed between the individual countries located in this region. According to the World Bank's data, Singapore's U5MR was of 2.2 deaths per 1000 live births in 2020 [43]. The data also shows that in 2020 Cambodia had an U5MR of 25.7, Philippines – 26.4, Lao PDR – 44.1, and Myanmar – 43.7 case. All four of these countries had an U5MR above the SDG's target goal for 2030, as well as the mortality rates in Lao PDR and Myanmar in 2020 are above the annual world-average that was of 37 deaths per 1000 live births [43]. The U5MR in Lao PDR and Myanmar has had a continuous decrease since 2000 until 2020. Although these countries have the highest

mortality rates in Southeast Asia, their U5MR have declined throughout the years displaying progress being made annually. It is evident however, that this progress is not as intense as it was during 2000-2010. In both Lao PDR and Myanmar can be observed high initial rates with a downward trend that was greater between the years 2000-2011. The reduction in under-five mortality rates is unevenly distributed among and within the countries in the Southeast Asian region. In 2011, of the ten countries in the Association of Southeast Asian Nations (ASEAN), only Brunei, Singapore, and Malaysia had infant and child mortality rates below 10 per 1000 live births. Infant and under-5 mortality in Thailand and Vietnam have substantially declined to below 15 per 1000 live births, but the Philippines and Indonesia have seen a levelling off in rates to between 30 and 50 per 1000 live births. Myanmar, Cambodia, and Lao PDR still have mortality levels of 50-70 per 1000 live births in 2008, which are similar to the rates of their neighbors from more than two decades ago, and ranked among the highest for Asia [44].

The predominant causes and factors responsible for under-five mortality in Southeast Asia

In order to identify appropriate targets and interventions to address mortality in children under 5 years, a broad understanding of the causes of mortality among this age group is needed, both globally and in individual countries. This, however, proves to be a challenge, as some countries do not have well-functioning and essential registration systems that allow the direct reporting of underlying causes of death. Globally, according to WHO, the five leading causes of death among children under five in 2017 were preterm birth complications, acute respiratory infections, intrapartum-related complications, congenital anomalies and diarrhea. According to the data, 47% of these deaths were neonatal deaths [45]. Communicable and infectious diseases continue to be leading causes of under-five deaths, despite the fact that these are preventable conditions in our day and age. Globally, premature birth and birth complications such as birth asphyxia or trauma, pneumonia, diarrhea and malaria, remain the leading causes of preventable deaths of children under 5 years old.

In 2020, in Asia and the Pacific, the main causes of under-five mortality included pneumonia, diarrhea and malaria. An overlapping risk factor for these childhood illnesses in this region is malnutrition due to undernutrition, suboptimal breastfeeding and zinc deficiency.

The issue at hand is reported to be related to the access and availability of healthcare resources, as well as health-related education at a population level, linking it even further to the socio-economic status of the country. As further evidence to support this claim, the UNICEF-UN IGME 2021 report on child mortality provides data that shows that children born in low-income countries were 14 times more likely to die before their 5th birthday than children that were born in high-income countries such as Singapore. On average, children in low-income countries have an U5MR of 66 deaths per 1000 live births, compared to 5 deaths per 1000 live births in high-income countries [15, 46, 47].

As Singapore had the lowest mortality rate, and Lao PDR

and Myanmar had the highest, we have chosen to explore the predominant causes of under-five mortality in these countries, in order to gain a better understanding of the situation, furthermore creating a comparison. According to a report by the Statistics Singapore Newsletter, in 2019, the leading causes of infant deaths in 2017 were due to conditions surrounding birth. These include preterm births, complications of pregnancy, labor and delivery, and congenital anomalies [48].

The estimates made by the Institute of Health Metrics and Evaluation of Lao PDR in 2017, presumed that the most common causes of death in children under the age of five were neonatal deaths, lower respiratory infections and diarrheal diseases, accounting for about 80% of deaths. A large proportion of neonatal deaths occur during the first day after birth due to preventable conditions such as hypoxia or infectious diseases. Despite there being effective preventative measures and treatment available for these illnesses, that could dramatically decrease neonatal and under-five deaths in this country, the U5MR in Lao PDR remains, unfortunately, one of the highest in the region [49].

Furthermore, a contributing factor to the high U5MR in Lao PDR is the wide disparity in access to maternal and child health care. Generally, mothers in rural and under-developed regions do not have the same resources, opportunities or accessibility to healthcare as mothers in urban regions. It is estimated that only about 50% of women in rural areas receive sufficient antenatal care, in comparison to 90% in urban areas. This is due to the location of health centers as they are either too far away and require time and a mean of transport to reach it, making it less accessible to mothers who do not have a mode of transportation or cannot afford to take time off work. In other cases, it has been found that family members prevent these women to seek medical care due to either personal or cultural beliefs. Additionally, most women in poorer villages do not receive maternity leave from work, forcing them to choose between financial loss or breastfeeding their children, in which case most women cannot afford to take time off work.

Another factor that must be considered is that malnutrition contributes to a higher risk of death due to infectious diseases and according to the latest data, one in every three children in Lao PDR remains chronically malnourished. This issue remains a global one as an approximate of 45% of deaths among children under five, are linked to undernutrition [50].

In Myanmar, the U5MR is currently at 44 deaths per 1000 live births, 50% of which are neonatal deaths, as the neonatal mortality rate is at 22 deaths per 1000 live births [51]. The predominant causes of neonatal mortality in this country are preterm birth complications (32%), intrapartum related events (27%), sepsis and tetanus (15%), congenital anomalies (12%) and pneumonia (6%). The main causes leading to under-five mortality are preterm births, intrapartum-related events, pneumonia, congenital anomalies and diarrhea [47, 52]. According to a study done in 2014 by the ministry of health of Myanmar and UNICEF, among neonatal deaths the most common causes were prematurity, birth asphyxia, neonatal jaundice and neonatal sepsis. Among children

above 28 days to under five years, acute respiratory infections were the leading cause of death, followed by beriberi. In the rural areas specifically, the most common causes of death in this category were birth asphyxia and acute respiratory infections. There have been reported about 220 cases where interventions at home had been attempted for the illness of a child under five years. Of these cases, about 50% administered medication that was available at home, and 34% took herbal remedies. Lack of education and awareness of the importance of symptoms led to a delay in seeking proper treatment in 80% of cases. On average, patients waited 4.9-17.4 days before seeking professional medical care [53].

Taking a look at the data surrounding the main causes of under-5 mortality, all three previously mentioned countries have in common that a large percentage of these deaths are a result of neonatal and birth-related complications. Despite there being a significant gap in the U5MR of Singapore, Lao PDR and Myanmar, neonatal health is a common denominator not only in these Southeast Asian countries, but also globally.

It is thus important to look at the differences in causes, which are potentially responsible for the drastically different U5MR in these countries. As was mentioned before, the socioeconomic status of a country has a direct effect on under-five mortality, with higher mortality rates observed in developing low-income countries in comparison to high-income countries. Singapore is categorized by the World Bank as a high-income country, in comparison to Lao PDR and Myanmar which are considered as lower middle-income countries [29, 46, 50].

Lao PDR has a population of 7 million people, 70% of which live in rural, under-developed areas. Similarly, data reported in 2020 shows that Myanmar has also an approximation of 70% of its population living in rural areas. On the other hand, as of 2018, Singapore has no rural population.

In 1990 in Brunei, Singapore, Malaysia and Thailand, infant and under-5 mortality rates were already at or below 20 per 1000 live births. As these countries are the most economically advanced in the region, they have had the opportunity to invest in their health systems over time, resulting in lower U5MR. These countries have managed to achieve low rates of mortality between the MDG baseline year 2000 and 2008. Therefore, it can be safely presumed that lack of access to proper health-care centers and physicians, and reduced coverage of effective interventions such as immunization, the number of children dying before they reach the age of five remains high in countries where a large majority of the population live in rural under-developed areas where access to quality health care is limited [29, 46, 50].

In Myanmar, emphasis has been made on the importance of access to health services provided by the state to all children, making improving the health status of children a major priority for the Government of the Union of Myanmar and the Burmese Ministry of Health. Activities such as training, provision of logistics and human resources, and supervision have been executed as part of projects and programmes that focus on child health in Myanmar [53]. These efforts have all contributed to decreasing U5MR.

In Lao PDR, the decreasing trend of U5MR is associated with improved coverage of interventions to prevent or treat the leading causes of under-five mortality and immunization. Improvement in the socioeconomic conditions of the country has also had an indirect effect on reducing deaths in children before the age of five. Moreover, higher rates of early and exclusive breastfeeding may have contributed to reducing the rate of mortality. More specifically, under the MDG, the following steps have been taken that have made an impact in reducing the mortality rates: essential immunizations, vitamin A supplementation, use of bed-nets to reduce and prevent malarial infections. At an economic, environmental and educational level, the percentage of population living below the poverty line has been reduced, the *per capita* income has increased, female literacy percentage has increased as well as access to clean water and sanitation has also been improved.

The slower decline in U5MR both in Lao PDR and Myanmar is attributed to the fact that mortality declines are generally slower in poorer, more rural and less educated areas. Given that about 70% of the population in these countries are located in such areas, a greater reduction in under-five mortality rates requires time, and progress is thus understandably slower [29, 46, 50].

Additionally, although a relatively small number of direct COVID-19 deaths have been reported among children and young people, they may be at increased risk of indirect death resulting from disruptions to services, decreased utilization of health services (due to lockdowns or fear of contracting the virus) or economic contractions [53].

The programmes implemented with the highest impact on reducing child mortality

The Millennium Development Goals were introduced more than two decades ago, when the UN and the global community set a number of goals aimed at combating multiple global issues such as disease, poverty, hunger and environmental degradation. In order to reduce the rate of child mortality, a specific target was set, MDG 4, calling for a reduction in U5MR of two-thirds until the year 2015 [13]. Although the global target was not reached by 2015, more than 60 countries reduced their U5MR from the implementation of MDG [53].

In order to maintain progress, global initiatives were taken in the post-MDG era that intensified mobilization of resources and monitoring. The SDGs were established by the UN General Assembly in the year 2015, with the aim of furthering the progress already made by the MDGs whilst including additional important goals for 2030. The UN Global Strategy for Women's, Children's and Adolescent's Health, established in 2016 built on the SDGs to create a more focused set of goals to end preventable deaths of neonates and children under the age of 5 [15].

More specifically, the SDG child survival targets aim to achieve a U5MR of 25 or fewer deaths per 1000 live births by 2030, and an neonatal mortality rate (NMR) of 12 or fewer deaths per 1000 live births by 2030, globally [16]. The first 28 days of life is the most crucial period for a child's survival and almost half of all under-five deaths that occurred worldwide

in 2020, occurred during this period. At a global level, U5MR are declining faster than NMR, despite the fact that neonatal death is responsible for approximately half of under-five deaths worldwide. So far, the significant progress made by the implementation of both the MDGs and SDGs is evident in the data. There has been a 58% reduction in the annual number of global under-5 deaths, as they declined from 12.5 million in 1990 to 5.2 million in 2019. Furthermore, the global U5MR decreased from 93.0 deaths per 1000 live births in 1990 to 37.7 in 2019, a reduction of 59% [17]. In 2019, the vast majority of under-5 deaths were attributed to two regions, South Asia being one of them, alongside sub-Saharan Africa as they represented 26% and 55% respectively, of the global under-5 deaths. To reach the target SDG goals in both Lao PDR and Myanmar, multiple plans and programmers have been implemented by the UN in collaboration with the local governments and the ministries of health in order to achieve the SDGs by 2030. At a global level, 122 out of 195 countries have achieved the SDG U5MR target in 2019. It is expected that another 20 countries will achieve the target by 2030, meanwhile the remaining 53 countries will need to accelerate progress in order to do so. As for NMR, 116 countries have already reached the target goal, whilst 16 are on track, and 63 at risk of not reaching the SDG NMR goal. It is estimated that 11 million under-5 deaths could be prevented between 2020 and 2030, if all the countries meet the SDG target on under-5 mortality [16].

Discussion and Key solutions to addressing under-five mortality

As about 50% of deaths amongst children aged under five years occur in the very first month of life, children born to mothers who have not received quality health-related education, born into poor or rural families are the most vulnerable and face the highest mortality risk. An estimated 70% of newborn deaths are preventable with simple and inexpensive interventions. Preventing these deaths, therefore, requires cooperation at all levels of society, ranging from families and communities to healthcare workers and governments [18]. Recommendations made by UNICEF Myanmar in 2014 in a study, include that health systems have a greater focus on reducing deaths caused by non-infectious preventable diseases such as prematurity, low birth weight and birth asphyxia, whilst at the same time hastening the progress made concerning infectious diseases. Myanmar needs to focus on the quick scaling-up of evidence-based interventions that reduce neonatal mortality [12].

There are different levels at which interventions can vary in impact, and most of the high impact interventions to reduce NMR are effectively provided at health facilities rather than at community level. UNICEF thus further recommended that Myanmar strengthens its health facilities and reverses the proportion of home to facility-based deliveries. They advocate for multifaceted interventions which focus on strengthening the health system in order to provide an increase in services, a better enabling environment, adequate knowledge among caregivers and a strong demand for those services [46, 50].

As access to quality healthcare services is not always a

viable option for all communities, ensuring access to all moving forward can be done by two approaches: investing in health centers particularly in rural and remote areas and strengthening existing health facilities. These measures should be considered alongside increasing the amount of qualified health workers. Furthermore, the aim should be to provide integrated preventative, curative and well promoted services to communities that are under-served in order to reduce the inequity in health care access. As children in the poorest quantile are 3.6 times more likely to die before reaching the age of 5 than those in the wealthiest quantile, overcoming this equity gap would have a high impact on reducing U5MR and is thus a crucial aspect to focus on. Reaching high-risk populations is essential for continuing mortality declines going forward. Thus, it is equally essential to educate mothers about all of the health services available to them, and encouraging proven methods of optimizing their child's health and development such as breast-feeding [19].

Conclusions

A significant decline of 76% has been achieved in U5MR in Southeast Asia, in the years 2000-2020. From 2000 to 2009, the mortality rate has decreased annually by 6.0%. However, in the last decade this number has decreased to an annual rate of reduction of 4.7%. Southeast Asia has reached in 2020 the SDG 3.2 target. The U5MR calculated for the region is averaged amongst multiple countries with vastly different socioeconomic backgrounds, and a significant gap is present in the mortality rates of individual countries located in this region.

Access and availability of healthcare resources, nutrition, as well as health-related education at a population level are predominant factors responsible for U5MR in Southeast Asia. Children born in low-income countries were 14 times more likely to die before their 5th birthday than children that were born in high-income countries. Regionally, the main causes leading to under-five mortality are preterm births, intrapartum-related events, pneumonia, congenital anomalies and diarrhea. Despite there being a significant gap in the U5MR of Singapore, Lao PDR and Myanmar, neonatal health is a common denominator in child mortality not only in these Southeast Asian countries, but also globally. Furthermore, malnutrition contributes to a higher risk of death due to infectious diseases, a predominant cause of death for children under five in Southeast Asia.

The programmers with the most success in decreasing child mortality rates in Southeast Asia have been MDG and SDG, implemented in 2000 and 2015, respectively. There has been a 58% reduction in the annual number of global under-5 deaths, as they declined from 12.5 million in 1990 to 5.2 million in 2019. Furthermore, the global U5MR decreased from 93.0 deaths per 1000 live births in 1990 to 37.7 in 2019, a reduction of 59%. Many lives have already been saved with the help of these development goals, and 11 million under-5 deaths could be prevented globally between 2020 and 2030, if all the countries work towards meeting the SDG target on under-5 mortality.

To further the progress in reducing U5MR in under-developed countries in Southeast Asia, cooperation at all levels of society, ranging from families and communities to health care workers and governments is required. Existing health systems are encouraged to focus on reducing deaths caused by non-infectious preventable diseases, and to

address neonatal mortality as a priority as it is reported to be responsible for nearly half of the deaths of children under five years in the region. Recommendations by the UN include providing integrated, preventative, curative and well promoted services to communities that are under-served in order to reduce the inequity in health care access.

Bibliography

- World Health Organization. Child Mortality (under 5 Years). 2022. Available from: www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/levels-and-trends-in-child-under-5-mortality-in-2020
- World Health Organization. United Nations Children's Fund. Every Newborn: an action plan to end preventable deaths. Available from: <https://www.healthynewbornnetwork.org/resource/every-newborn-action-plan/>
- World Health Organization. Indicator Metadata Registry Details. Available from: www.who.int/data/gho/indicator-metadata-registry/imr-details/67
- World Health Organization. Under-Five Mortality Rate. Available from: www.who.int/healthinfo/indicators/2015/chi_2015_26_mortality_under5.pdf
- UN. Millennium Development Goals. Goal 4: REDUCE CHILD MORTALITY. Available from: <https://www.un.org/millenniumgoals/childhealth.shtml>
- UN. Sustainable Development Goals. Available from: <https://sdgs.un.org/>
- UN. Transforming our world: the 2030 Agenda for Sustainable Development. New York: United Nations, 2015. Available from: <https://sustainabledevelopment.un.org/post2015/transformingourworld/publication>
- UN. United Nations Millennium Declaration. New York: United Nations, 2000.
- Axelson H, Gerdtham UG, Ekman B, Dinh TPH, Alfvén T. Inequalities in reproductive, maternal, newborn and child health in Vietnam: a retrospective study of survey data for 1997–2006. *BMC Health Serv Res.* 2012;12(1):456. doi:10.1186/1472-6963-12-456
- Chao F, You D, Pedersen J, Hug L, Alkema L. National and regional under-5 mortality rate by economic status for low-income and middle-income countries: a systematic assessment. *Lancet Glob Health.* 2018;6(5):e535–e547. doi:10.1016/S2214-109X(18)30059-7
- Etikan I, Babatope O, Bala K, Ilgi S. Child Mortality: A Comparative Study of Some Developing Countries in the World. *Int J Clin Biostat Biom.* 2019;5:022. doi:10.23937/2469-5831/1510022
- Gwatkin D, Rutstein S, Johnson K, Suliman E, Wagstaff A, Amouzou A. Socio-economic differences in health, nutrition, and population in Vietnam. The World Bank; Washington, DC: 2007.
- Gwatkin D, Rutstein S, Johnson K, Suliman E, Wagstaff A, Amouzou A. Socio-economic differences in health, nutrition, and population in Indonesia. The World Bank; Washington, DC: 2007.
- Gwatkin D, Rutstein S, Johnson K, Suliman E, Wagstaff A, Amouzou A. Socio-economic differences in health, nutrition, and population in Cambodia. The World Bank; Washington, DC: 2007.
- United Nations Inter-Agency Group for Child Mortality Estimation (UN IGME). Levels and Trends in Child Mortality: Report 2021. Estimates developed by the United Nations Inter-Agency Group for Child Mortality Estimation. United Nations Children's Fund, New York, 2021. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/levels-and-trends-in-child-mortality-report-2021>
- UNICEF, Myanmar (MMR) – Demographics, Health & Infant Mortality. UNICEF, data, 2020. Available from: <https://data.unicef.org/country/mmr/>
- Limwattananon S, Tangcharoensathien V, Prakongsai P. Equity in maternal and child health in Thailand. *Bull World Health Organ.* 2010;88(6):420–427. doi:10.2471/BLT.09.068791
- Liu L, Hill K, Oza S, et al. Levels and causes of mortality under age five years. In: *Disease Control Priorities, Third Edition (Volume 2): Reproductive, Maternal, Newborn, and Child Health.* The World Bank; 2016:71–83. doi:10.1596/978-1-4648-0348-2_ch4
- Malherbe H, Aldous C, Woods D, Christianson A. The contribution of congenital disorders to child mortality in South Africa. In: Padarath A, King J, Mackie E, Casciola J, eds. *South African Health Review 2016.* 19th ed. Durban: Health Systems Trust, 2016:137–152. doi:10.7196/SAMJ.2016.v106i8.11129
- Ferdohleb A. Management of care and development of a child under-5 years old. PhD thesis. Chisinau, 2009:188. <http://www.cnaa.md/thesis/13783/>
- Ețco C, Ferdohleb A, Stefanet S. Management of care and supervision of a child under-5-year-old: (Monograph). Chisinau, 2011:214. Available from: <https://library.usmf.md/ro/library/economie-management-si-psihopedagogie-medicina/etco-c-ferdohleb-stefanet-s-managementul>
- United Nations Human Rights, WHO. Mortality among children under five years of age as a Human Rights Concern. Switzerland, 2013:24. Available from: www.ohchr.org/sites/default/files/Documents/Issues/Women/WRGS/Health/StudyMortalityAmongChildren.pdf
- WHO RO – SEA. Improving maternal, newborn and child health in the South-East Asia Region. Data source: Basic indicators: health situation in South-East Asia, World Health Organization, South-East Asia Region. WHO New Delhi, 2005:84. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/205324>
- Bhutta ZA, Ahmed T, Black RE, et al. What works? Interventions for maternal and child undernutrition and survival. *Lancet.* 2008;371(9610):417–440. doi:10.1016/S0140-6736(07)61693-6
- Bhutta ZA, Ali S, Cousens S, et al. Alma-Ata: Rebirth and Revision 6 Interventions to address maternal, newborn, and child survival: what difference can integrated primary health care strategies make? *Lancet.* 2008;372(9642):972–989. doi:10.1016/S0140-6736(08)61407-5
- Black RE, Cousens S, Johnson HL, et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2008: a systematic analysis. *Lancet.* 2010;375(9730):1969–1987. doi:10.1016/S0140-6736(10)60549-1
- Black RE, Morris SS, Bryce J. Where and why are 10 million children dying every year?. *Lancet.* 2003;361(9376):2226–2234. doi:10.1016/S0140-6736(03)13779-8
- Boschi-Pinto C, Young M, Black RE. The Child Health Epidemiology Reference Group reviews of the effectiveness of interventions to reduce maternal, neonatal

- and child mortality. *Int J Epidemiol.* 2010;39 Suppl 1(Suppl 1):i3-i6. doi:10.1093/ije/dyq018
29. Ministry of Health Lao PDR, PMNCH, WHO, World Bank, AHPSP and participants in the Lao PDR multistakeholder policy review. *Success Factors for Women's and Children's Health: Lao PDR.* 2014:35. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/178630>
30. Tabassum T., Mohammad KA. The impact of socio-economic and demographic factors on under-five child mortality in Bangladesh. *Imperial Journal of Interdisciplinary Research.* 2016;2(8):626-631.
31. Nimalan Arinaminpathy, Abhinav Sinha, Anupkumar R. Anvikar, Arjun K. Joseph, Gagandeep Kang, Isabel Frost, Jyoti Joshi, Chand Wattal, Neeraj Goel, Anita Kotwani, Subhash Hira, Shivangi Pawar and Ramanan Laxminarayan. *Infectious Diseases in the South-East Asia Region.* CDDEP, 2021:136. Available from: <https://cddep.org/wp-content/uploads/2021/02/infectious-diseases-in-the-south-east-asia-region.pdf>
32. Sohail H, Neupane S. Prevalence of and factors associated with under-5 mortality in South Asia. *Int Health.* 2019;11(2):119-127. doi:10.1093/inthealth/ihy065
33. Soleman SR. The trends of neonatal mortality rate among South East Asia Countries from 2000-2017. *Dis Prevention and Public Health J.* 2020;14(2):90. doi:10.12928/dpphj.v14i2.1912
34. Streatfield PK, Khan WA, Bhuiya A, et al. Cause-specific childhood mortality in Africa and Asia: evidence from INDEPTH health and demographic surveillance system sites. *Glob Health Action.* 2014;7:25363. doi:10.3402/gha.v7.25363
35. Tai N, Htut SHT, Swe T. Impact of Use of Health Care on Under-5 Child Mortality among States and Regions: Analysis of the 2015-16 Myanmar Demographic and Health Survey. 2019;147. <https://dhsprogram.com/publications/publication-wp147-working-papers.cfm>
36. Tangcharoensathien V, Patcharanarumol WP, Aljunid SM, et al. Health-financing reforms in South East Asia: challenges in achieving universal coverage. *Lancet.* 2011 [https://doi:10.1016/S01406736\(10\)618909](https://doi:10.1016/S01406736(10)618909)
37. OECD and World Health Organization. *Health at a Glance: Asia/Pacific Measuring Progress Towards Universal Health Coverage.* OECD Publishing, Paris, 2020:146. <https://doi.org/10.1787/26b007cd-en>
38. United Nations. *Transforming Our World: The 2030 Agenda for Sustainable Development 2015.* Available from: <https://sustainabledevelopment.un.org/content/documents/21252030%20Agenda%20for%20Sustainable%20Development%20web.pdf>
39. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division. *World Mortality 2019: Highlights (ST/ESA/SER.A/432).* Available from: https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/mortality/WMR2019/WMR2019_Highlights.pdf
40. United Nations Statistics Division. *Natality - Concepts and Definitions .* Available from: <https://unstats.un.org/unsd/demographic/sconcerns/natality/natmethods.htm#:~:text=Live%20birth%20is%20the%20complete,definite%20movement%20of%20voluntary%20muscles%2C>
41. The World Bank. *Mortality Rate, under-5 (per 1,000 Live Births).* Available from: <https://data.worldbank.org/indicator/SH.DYN.MORT?start=2000&view=map>
42. Acuin CS, Khor GL, Liabsuetrakul T, et al. Maternal, neonatal, and child health in southeast Asia: towards greater regional collaboration. *Lancet.* 2011;377(9764):516-525. doi:10.1016/S0140-6736(10)62049-1
43. World Health Organization. *Child Mortality and Causes of Death? 2022* Available from: www.who.int/data/gho/data/themes/topics/topic-details/GHO/child-mortality-and-causes-of-death
44. World Health Organization. *Newborn Mortality. 2021.* Available from: www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/levels-and-trends-in-child-mortality-report-2021
45. WHO, MCEE, *Estimates generated by the WHO and Maternal and Child Epidemiology Estimation Group (MCEE).* Available from: <http://data.unicef.org>
46. Statistics Singapore Newsletter. *Trends in Infant Mortality Rate and Related Indicators,* Available from: www.singstat.gov.sg/-/media/files/publications/population/ssn119-pg7-8.pdf
47. Horiuchi, Sayaka. *Causes of Child Mortality and Health Issues in Laos.* 2019. Available from: www.childresearch.net/papers/health/2019_02
48. Gwatkin DR, Rutstein S, Johnson K, Suliman E, Wagstaff A, Amouzou A. Socio-economic differences in health, nutrition, and population within developing countries: an overview. *Niger J Clin Pract.* 2007;10(4):272-282.
49. UNICEF. *Lao People's Democratic Republic (Lao) - Demographics, Health & Infant Mortality.* UNICEF, data, 2020. Available from: <https://data.unicef.org/country/lao/>
50. The Republic of the Union of Myanmar Ministry of Health. *Study on Cause of Under-Five Mortality.* UNICEF, 2014. Available from: www.unicef.org/myanmar/media/3941/file/Study%20in%20Cause%20of%20Under-five%20Mortality.pdf
51. UNICEF. *Preventing Malnutrition in Laos.* UNICEF, 2018. Available from: www.unicef.org/stories/preventing-harmful-effects-malnutrition-lao-pdf
52. United Nations Inter-Agency Group for Child Mortality Estimation (UN IGME). *Levels and Trends in Child Mortality: Report 2020.* Estimates developed by the United Nations Inter-Agency Group for Child Mortality Estimation, United Nations Children's Fund, New York, 2020. Available from: <https://www.unicef.org/reports/levels-and-trends-child-mortality-report-2020>
53. You D, Hug L, Ejdemyr S, et al. Global, regional, and national levels and trends in under-5 mortality between 1990 and 2015, with scenario-based projections to 2030: a systematic analysis by the UN Inter-agency Group for Child Mortality Estimation [published correction appears in *Lancet.* 2015 Dec 5;386(10010):2256]. *Lancet.* 2015;386(10010):2275-2286. doi:10.1016/S0140-6736(15)00120-8

Received – 20.09.2022, accepted for publication – 06.11.2022

Corresponding author: Alina Ferdohleb, e-mail: alina.ferdohleb@usmf.md

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

Funding Statement: The authors report no financial support.

Citation: Ferdohleb A, Berdaga L. Mortality under five years one of the main public health issues in South-East Asia: a narrative review. *Arta Medica.* 2022;84(3):32-39.



DOI: 10.5281/zenodo.7306022

UDC: 618.19-006.6-089-085.357

ACTUALITĂȚI ÎN TACTICA DE TRATAMENT A PACIENTELOR CU CANCER MAMAR CONFORM SUBTIPULUI LUMINAL. REVIUL LITERARATURII

RECENT TREATMENT TACTICS FOR THE PATIENT WITH LUMINAL BREAST CANCER. LITERARY REVIEW

Elena Pavlic¹, student, anul VI, Lilia Bacalim², dr.șt.med., asistent universitar

¹ Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova

² Catedra de oncologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova

Rezumat

Obiective. Scopul lucrării a fost de a analiza informația și dovezile existente din literatura de specialitate, referitor la tactica de tratament a pacienților cu cancer al glandei mamare.

Material și metode. Au fost analizate publicațiile științifice ce relatează informații referitor la tactica de tratament a pacienților cu cancer al glandei mamare conform subtipului luminal. În calitate de surse de căutare au fost utilizate Google Scholar, PubMed, PubMed Central și literatura medicală internațională. Cuvintele cheie utilizate în căutare au fost: "breast cancer", "luminal subtype", "estrogen receptor", "radical mastectomy".

Rezultate. Au fost identificate 51 publicații științifice care reflectă dovezi actuale referitor la tratamentul modern al cancerului glandei mamare.

Concluzii. Tratamentul modern al cancerului glandei mamare este complex, fiind în strânsă legătură cu caracteristicile imunohistochimice ale tumorii, profilul genetic, vârsta pacientei, rezultatul analizei histologice, gradul de diferențiere, precum și stadiul maladiei. Majoritatea cancerelor de glandă mamară, imunohistochimic sunt subtipurul luminal A sau B, prin urmare, tratamentul hormonal adjuvant medicamentos sau chirurgical reduce semnificativ rata recurenței și a mortalității. În stadiile incipiente, tratamentul combinat (chirurgical și hormonoterapic) demonstrează rate de supraviețuire mai mari în comparație cu mastectomiile radicale de sine stătător.

Cuvinte cheie: cancer mamar, subtipur luminal, receptor de estrogen, mastectomie radicală

Summary

Objectives. The aim of the study was to analyze evidence based data from existing sources, regarding the treatment tactics for the patient with luminal breast cancer.

Material and methods. Google Scholar and PubMed, Central PubMed and international medical literature search engines were used to find evidence based data regarding the treatment tactics for the patient with luminal breast cancer. The following keywords were used for search: "breast cancer", "luminal subtype", "estrogen receptor", "radical mastectomy".

Results. There were identified 51 scientific publications that reflect current evidence regarding the treatment tactics for the patient with luminal breast cancer.

Conclusions. The modern treatment of breast cancer is complex and depends on the immunohistochemical characteristics, genetic profile, age, histological results and stage of the tumor. Most breast cancers are diagnosed at an early stage and are hormone positive receptors, therefore adjuvant treatment with hormone therapy significantly reduces the rate of recurrence and mortality. In the initial stages, combined treatment (surgical and hormonal) has higher survival rates compared to radical mastectomies. According to the latest studies, local radiotherapy can induce immunotherapeutic effects in patients with breast cancer.

Keywords: breast cancer, luminal subtype, estrogen receptor, radical mastectomy

Introducere

Actualitatea problemei abordate

Cancerul glandei mamare (CGM) reprezintă cea mai frecventă afecțiune malignă și principala cauză de mortalitate a femeilor dintre toate bolile oncologice [1]. Datorită frecvenței sale ridicate, această boală reprezintă o problemă majoră de sănătate publică în întreaga lume. Conform datelor Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), în anul 2020, 2,3 milioane de femei au fost diagnosticate cu CGM, ocupând primul loc după prevalență [2]. La începutul deceniului trecut, în majoritatea țărilor din Europa de Vest

și în cele nord-americane, s-a înregistrat o ușoară diminuare a mortalității prin CGM, datorită utilizării pe scară largă a screening-ului mamografic, pe când, în țările din centrul și estul Europei, s-au înregistrat tendințe persistente de majorare a indicelui de mortalitate prin această neoplazie [3]. În Republica Moldova, în anul 2020, incidența cancerului glandei mamare a constituit 28,7‰, prevalența – 567,7‰, iar mortalitatea – 13,7‰. Când tumorile mamare sunt detectate și tratate în stadii incipiente, șansele de supraviețuire sunt foarte mari [4, 6].

Identificarea factorilor asociați cu o incidență crescută

a dezvoltării CGM reprezintă o importanță vădită pentru screeningul acestei maladii [5, 7]. Aici se includ: vârsta înaintată, genul feminin, istoricul personal, rezultatul analizei histologice, istoricul familial de CGM, în special cu mutații la nivelul genelor BRCA1 și/sau BRCA2, factorii de risc reproductivi, utilizarea estrogenilor exogeni [8].

Stadializarea clinică se efectuează printr-o combinație atât de examinări clinice, cât și radiologice, criteriile de bază incluzând dimensiunea tumorii primare (T), afectarea ganglionilor limfatici regionali (N) și metastazarea la distanță (M) [9].

Evaluarea pacientei care necesită tratament începe cu aprecierea stadializării clinice. Prezența metastazelor la distanță constituie o contraindicație pentru tratamentul chirurgical, terapia sistemică fiind tratamentul de elecție. De asemenea, tratamentul CGM, pe lângă stadializare, este în corelație strânsă cu analiza histologică, subtipurile moleculare și sensibilitatea la hormonoterapie, vârsta și starea generală a pacientei [10].

CLASIFICAREA MOLECULARĂ A CANCERULUI GLANDEI MAMARE

(Conferința Internațională de cancer de sân St. Gallen, 2015) [11]

Subtipul luminal A

ER+ și/sau PR \geq 20%, HER-2/neu- și Ki-67 <14% (negativ)

Subtipul luminal B:

- ER+, orice PR, HER-2/neu+ și orice Ki-67

- ER+ și/sau PR- <20%, HER-2/neu- și o expresie înaltă Ki-67 \geq 20% (pozitiv)

Subtipul HER-2neu/+

ER-, PR-, HER-2/neu+

Subtipul TNBC (triplu negativ)/basal-like

ER-, PR-, HER-2/neu-

Subtipul normal-like

ER-, PR-, HER-2/neu-, EGFR+, CK 5/6+

Ținta tratamentului este de a reduce riscul recidivei locale și a metastazelor ulterioare. În cazuri mai grave, pentru pacientele cu diseminare sistemică a procesului neoplazic, terapia sistemică este utilizată ca terapie paliativă [6, 12, 25].

Material și metode

Au fost analizate și studiate publicațiile științifice cu referire la tratamentul CGM în dependență de subtipul luminal, accentul fiind pus pe tratamentul chirurgical radical, tratamentul chimioterapic, radioterapic și hormonoterapic. În calitate de surse de căutare au fost utilizate Google Scholar, PubMed, PubMed Central, precum și literatura medicală internațională. Cuvintele cheie utilizate în căutare au fost: “breast cancer”, “luminal subtype”, “estrogen receptor”, “radical mastectomy”.

Rezultate și discuții

Tratamentul cancerului glandei mamare și controlul semnelor clinice locale

Decizia privind tactica de tratament este în strânsă corelație cu dimensiunea și localizarea formațiunii primare,

caracterul uni- sau multicentric, precum și aspectul anatomopatologic (subtipul luminal, forma histologică și gradul de diferențiere) al tumorii, dar și vârsta și starea generală a pacientei. Tratamentul chirurgical are un rol important în controlul semnelor clinice locale. Volumul intervenției chirurgicale a evoluat pe parcursul timpului [13, 14]. În anul 1891, Halsted a propus mastectomia radicală, în cadrul căreia se înlătura glanda mamară, nodulii limfatici superficiali și profunzi, precum și ambii mușchi pectorali [15]. În rezultatul acestei intervenții chirurgicale se obține un control local pozitiv, însă procedura dată se manifesta prin complicații tardive și caracter mutilant. Mai apoi, în anul 1904, Patey a propus mastectomia radicală cu păstrarea mușchiului pectoral mare, iar în 1972, Madden a recomandat, pe lângă păstrarea mușchilor pectoral mare și mic, o reducere a exciziei pielii și limitarea disecției axilare la nivelul 1 și 2 după Berg [16, 17]. Mastectomia tip Madden, fiind numită și Mastectomia Radicală Modificată (MRM) a devenit standardul de aur, fiind pe larg aplicată în întreaga lume atunci când tratamentul conservativ este imposibil [18]. Pe lângă MRM, în stadiile incipiente, sunt indicate intervenții chirurgicale minime ce includ înlăturarea locală a tumorii prin lumpectomie, sectorectomie sau cadranectomie cu/fără limfadenectomie axilară. Informația raportată de *Danish Breast Cancer Cooperative Group* (DBCG) (2018), demonstrează faptul că rata de supraviețuire generală pe parcursul a șapte ani prezintă rezultate similare la pacientele cu CGM după cadranectomie sau lumpectomie, urmată de radioterapie, comparativ cu pacientele după MRM [19-20]. În ultimii ani, un număr mare de studii au demonstrat o eficiență sporită cu majorarea ratei de supraviețuire a pacienților după sectorectomie în asociere cu tratamentul sistemic adjuvant, comparativ cu mastectomia radicală în stadiul incipient fără tratament adjuvant [22]. Pentru pacientele care dezvoltă recidive după intervenția chirurgicală minimă, standardul actual de îngrijire este o mastectomie radicală [23].

Conform altor studii, riscul de recidivă la 10 ani este mai mic după mastectomie în comparație cu terapia conservativă (8–12% vs. 15–20%) [24-26]. Factori de risc majori pentru recidiva post-mastectomie sunt dimensiunea tumorii primare (mai mare de 4 cm) și un număr de 4 sau mai mulți ganglioni limfatici axilari pozitivi. Recidivele post-mastectomie în majoritatea cazurilor sunt limitate la peretele toracic, ganglionii limfatici regionali, în deosebi, cei supraclaviculari [27].

După operațiile radicale, cu scop de îmbunătățire a calității reconstrucției mamare, au fost dezvoltate proceduri mai puțin invazive, în special Mastectomia Skin-Sparing (SSM), care permite conservarea unui strat foarte subțire de piele prin intermediul unei incizii peri-areolare circulare [28]. Această tehnică trebuie însoțită de o reconstrucție imediată [29].

O altă alternativă terapeutică radicală o reprezintă tratamentul conservativ al CGM, prin chimioterapie, radioterapie sau hormonoterapie, fiind posibilă datorită screeningului și diagnosticării acestei maladii în stadii incipiente [30].

Tratamentul conservativ adjuvant reduce riscul recidivei ulterioare. În urma a 10 studii randomizate, tratamentul

conservativ adjuvant a redus riscul de recidivă locală după intervenție chirurgicală în 26% dintre paciente, comparativ cu 7% dintre paciente care nu au fost supuse tratamentului adjuvant [31].

Importanța radioterapiei după intervenția chirurgicală în volum de sectorectomie sau lumpectomie este discutabilă, deoarece nu există dovezi clare privind eficiența sa, însă, în mediu diminuează riscul de recidivă locoregională cu circa 70% [32, 33]. În cadrul unei meta-analize raportată de *Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group* (EBCTCG) în anul 2015, unde au fost incluse 10801 paciente, a fost demonstrat că radioterapia reduce proporțional rata de decese anuale cu 1/6, iar rata anuală de insuficiență poliorganică acută a fost redusă cu 50% [34]. Totodată, pacientele cu vârsta peste 65 de ani cu diametrul tumorii < 3 cm și noduli limfatici negativi, cu RE+ care primesc tamoxifen, pot omite radioterapia datorită ratei scăzute de recidivă locală în acest lot [12, 35]. În general, radioterapia este bine tolerată, însă în cadrul unui studiu care a inclus 2168 de paciente, tratate în perioada 1958-2001, s-a demonstrat că incidența maladiei de ischemie a cordului a crescut liniar cu 7,4% pentru doza de 40 Gy. În majoritatea cazurilor au fost afectate pacientele cu maladii cardiovasculare preexistente [35].

Efectele tratamentului conservativ al CGM sunt influențate de factorii de risc responsabili de apariția recidivelor locoregionale. Cei mai importanți factori de risc reprezintă: vârsta 35-40 ani, stadiile avansate, mutațiile la nivelul genelor BRCA1 și/sau BRCA2, afectarea ganglionilor limfatici regionali, prezența celulelor maligne în marginile de rezecție, prezența semnelor de invazie perivasculară și perineuronală postoperatorie, tumorile slab diferențiate, subtipul molecular triplu negativ. Contraindicații absolute pentru tratamentul conservativ reprezintă: microcalcificări difuze, tumori masive care nu pot fi excizate cu marginile de rezecție negative, formele difuze ale CGM, afectarea ganglionilor limfatici regionali sau prezența metastazelor. Contraindicațiile relative sunt reprezentate de bolile țesutului conjunctiv (sclerodermia, lupusul eritematos sistemic), tumori > 5 cm, marginile de rezecție pozitive [34].

Progresele recente în terapia sistemică a CGM

Chimioterapia (CHT), hormonoterapia și terapia *target* sunt terapiile sistemice utilizate pe larg în gestionarea CGM [1]. Conform datelor raportate de Micog JS. și colab. (2017), utilizarea unui regim de chimioterapie de generația I, cum ar fi ciclofosamid, metotrexat și 5-fluorouracil (CMF), într-un ciclu de 6 luni, reduce cu 25% riscul de recidivă pe o perioadă de la 10 până la 15 ani [35]. Alte studii au raportat că regimurile pe bază de antraciline sunt asociate cu un risc redus de recidivă și mortalitate în comparație cu CMF [36].

De la începutul anilor 1980, a crescut interesul pentru administrarea chimioterapiei neoadjuvante în rezultatul efectelor pozitive obținute la pacientele cu stadiu local avansat al CGM [26]. Scopul tratamentului sistemic neoadjuvant fiind diminuarea dimensiunii tumorii primare, astfel fiind posibilă efectuarea unei intervenții chirurgicale radicale.

La Conferința Internațională din St. Gallen (2015), un grup de experți au sugerat că indicațiile pentru chimioterapie adjuvantă în CGM, în stadiu incipient, includ subtipul

molecular triplu negativ, HER2/neu+, tumorile cu receptori hormonali negativi sau slab pozitivi, indecele Ki-67 ridicat, tumorile slab diferențiate și nediferențiate (G3 și G4), afectarea a 3 sau mai mulți ganglioni limfatici, iar în cazurile de RE (receptor de estrogen) pozitivi și HER2/neu-, când dimensiunea tumorii este > 1 cm sau are loc implicarea ganglionilor limfatici axilari [11].

Antracilinele (doxorubicina sau epirubicina) și taxanii, sunt regimurile CHT moderne utilizate pentru tratamentul CGM. Perioada de timp de la 3 până la 6 luni este indicată pentru chimioterapia adjuvantă și neoadjuvantă. Peto R. și colab. din cadrul EBCTCG (2012) au demonstrat că, printre 100.000 de paciente înscrise în 123 de studii randomizate, riscul de recidivă a bolii, mortalitate prin CGM și mortalitate generală se reduce după utilizarea regimurilor pe bază de antraciline-taxan, comparativ cu regimurile pe bază de numai antraciline, indiferent de starea receptorilor hormonali. În general, această meta-analiză a sugerat că 4 cicluri de chimioterapie pe bază de antraciline au fost echivalente cu 6 cicluri de chimioterapie CMF, în timp ce adăugarea unui taxan la un regim de chimioterapie pe bază de antraciline a redus mortalitatea prin CGM cu circa 24% [36]. În cazul pacientelor cu patologii cardiovasculare, un regim precum docetaxel plus ciclofosamidă este preferabil pentru o durată mai scurtă a tratamentului și capacitatea de a evita riscurile de toxicitate cardiacă și leucemie acută secundară asociată cu administrarea de antraciline [34-36].

Cardiotoxicitatea reprezintă una din problemele esențiale la utilizarea trastuzumabului și antracinelor pentru pacientele cu CGM în stadii local avansate HER2/neu+ [37].

Într-un studiu din 2019, realizat de Arun B. și colab., riscul de progresare al CGM la purtătorii de mutații la nivelul genelor BRCA1 și/sau BRCA2 se reduce cu până la 45% atunci când au fost tratați neoadjuvant cu antraciline plus taxani [36, 37]. Recomandările internaționale privind tratamentul chimioterapic adjuvant conform subtipurilor luminal în CGM sunt redată în tabelul 1.

Majoritatea pacientelor cu CGM sunt diagnosticate într-un stadiu incipient și sunt receptori hormonali (RH) pozitive și cu HER2/neu-. Ținta hormonoterapiei (HT) în CGM reprezintă calea receptorilor de estrogen. S-a demonstrat că tratamentul adjuvant al CGM RH+ în stadiu incipient cu tamoxifen, timp de cel puțin 5 ani, reduce rata de recidivă cu aproximativ jumătate în primii 10 ani și reduce mortalitatea prin CGM cu aproximativ 30% în primii 15 ani. Astfel, cinci ani de terapie endocrină adjuvantă reprezintă un standard pentru pacientele cu CGM în stadiu incipient LUM A și LUM B [37].

Utilizarea hormonoterapiei în CGM este indicată în subtipurile luminal A și B care sunt sensibile la preparatele hormonale (RE+ RP+) indiferent de vârstă, funcția reproductivă, stadiul bolii, statusul HER2/neu, administrarea tratamentului chimioterapic sau a terapiei anti-HER2/neu [38]. Morfologic, CGM ce au ≥1% din celule cu colorare pozitivă pentru RE sunt considerate RE-pozitive, iar cele cu ≥1% din celule cu colorare cu RP sunt considerate RP-pozitive. Subtipurile de RE cu niveluri scăzute de pozitivitate (1-10%) tind să se comporte mai mult ca tumori RH-negative.

Tabelul 1

Recomandările internaționale în tratamentul chimioterapic adjuvant al CGM

	St. Gallen Consensus Conference 2017 [38]	National Comprehensive Cancer Network 2017 [39]
Tumori HER2/neu pozitive	CHT adjuvantă pentru tumorile > 0,5 cm și/sau ganglioni limfatici pozitivi și tratament anti-HER2/neu cu trastuzumab	CHT adjuvantă pentru tumorile > 0,5 cm și/sau ganglioni limfatici pozitivi și trastuzumab
Tumori HER2/neu negative	RE negativi: - CHT adjuvantă pentru T1b și/sau ganglioni limfatici axilari pozitivi	RE negativi: - CHT adjuvantă pentru tumori ≥ 1 cm și/sau ganglioni limfatici axilari pozitivi - Tumori 0,5 – 1,0 cm.
Tumori HER2/neu negative	RE pozitivi: - Hormonoterapie (HT) pentru tumorile pT1a, pT1b, pN0, proliferație celulară redusă sau "risc genomic" redus - În asociere cu CHT dacă sunt RE pozitivi cu un "risc genomic" intermediar/ridicat sau ganglioni limfatici pozitivi - În asociere cu CHT pentru tumorile cu expresie RE și RP (receptor de progesteron) scăzută; T3 și/sau N2-3; grad de proliferare înalt a Ki-67	RE pozitivi: - CHT adjuvantă în caz de ganglioni limfatici pozitivi

Există o serie de tipuri de hormonoterapie [39], precum:

- Modulatorii selectivi ai receptorilor de estrogen (MSRE) ce blochează RE de pe suprafața celulelor din componența glandei mamare, pentru a preveni legarea estrogenului de receptori. Un astfel de preparat este tamoxifenul.

- Antagoniștii selectivi ai receptorilor de estrogen (ASRE), cum ar fi fulvestrant, acționează în manieră similară MSRE, însă au și acțiune de reducere a numărului de RE.

- Supresia (blocarea) funcției ovariene cu ajutorul analogilor hormonului de eliberare a gonadotropinei corionice (GnRH) sau prin metode chirurgicale (ovariectomie) cu scop de a reduce producerea estrogenului la nivelul ovarelor.

- Inhibitorii de aromatază reduc producția de estrogen din țesuturi și alte organe, diferite de ovare, fiind eficienți numai la pacientele aflate în perioada de menopauză, cu excepția cazurilor în care funcția ovarelor este suprimată (nivelurile de estrogen sunt reduse artificial) la pacientele aflate în perioada de premenopauză. Anastrozol, letrozol și exemestan sunt inhibitorii de aromatază.

Supraviețuirea pacientelor cu RE slab pozitivi este intermediară între cea a grupurilor RE pozitivi și RE negativi [40]. *Societatea Americană de Oncologie Clinică* (ASCO) (2020) sugerează că riscurile și beneficiile terapiei hormonale ar trebui discutate la pacientele ale căror tumori au un nivel scăzut de expresie a RE [37].

Ghidurile de tratament recomandă ca inhibitorii de aromatază (IA), precum anastrozolul, să fie incluși, de obicei, în tratamentul pacientelor aflate în postmenopauză cu CGM RH+. Unele paciente premenopauzale pot beneficia și de îndepărtarea chirurgicală sau supresia chimică a ovarelor, care sunt principala sursă de estrogen înainte de menopauză [35, 36]. Ovariectomia chirurgicală este ireversibilă, cu consecințele ulterioare ale menopauzei, cum ar fi infertilitatea și riscul crescut de osteoporoză și boală coronariană. Beneficiile potențiale ale acestei abordări includ scăderea nivelului de estrogen cu circa 95% și reducerea riscului de cancer ovarian la pacientele cu mutații ale genei BRCA. Beneficiul major al antagoniștilor GnRH utilizat în

ovariectomia chimică, față de intervențiile chirurgicale, sunt păstrarea fertilității și limitarea efectelor adverse ale menopauzei, cum ar fi osteoporoza. S-a observat un beneficiu semnificativ în favoarea tratamentului combinat dintre terapia hormonală și chimio-/radioterapia. Într-un studiu raportat de Agarwal S. și colab. (2014), rata de supraviețuire după tratamentul combinat este de 9,7 luni, comparativ cu 6,3 luni după tratamentul cu buserelină în monoterapie și 5,6 luni pentru tratamentul cu tamoxifen în monoterapie (P = 0,03) [37].

Datele EBCTCG (2018) au demonstrat că 5 ani de tamoxifen adjuvant reduce riscul de recidivă locală, contralaterală și la distanță a CGM cu 30-50% în primii 10 ani după diagnostic. În plus, mortalitatea prin CGM este redusă cu aproximativ o treime în primii 15 ani după diagnostic, indiferent de dimensiunea tumorii, de nivelul de afectare al ganglionilor limfatici, de utilizare a tratamentului chimioterapic adjuvant sau de alți factori, cum ar fi vârsta [37-38]. La întreruperea tratamentului hormonal înainte de 5 ani, ratele de recidivă și progresare din cauza CGM se majorează intens [39].

Mai recent, studiile au arătat că utilizarea prelungită a tamoxifenului adjuvant (10 ani față de 5 ani) reduce și mai mult riscul de recidivă și mortalitate a CGM, astfel încât ghidurile de practică clinică recomandă la momentul actual luarea în considerare a tratamentului adjuvant cu tamoxifen timp de 10 ani [39]. Cu toate acestea, ghidul *Societății Americane de Oncologie Clinică* (ASCO), recomandă evitarea administrării de tamoxifen pentru pacientele cu tromboză venoasă profundă, accident vascular cerebral, embolism pulmonar și atac ischemic [40].

Terapia *target* este, de obicei, indicată în aproximativ 17% dintre pacientele cu CGM HER2/neu intens pozitiv. Trastuzumab, primul medicament aprobat, este un anticorp monoclonal care vizează direct proteina HER2/neu [35,39]. Acest preparat, reduce riscul de recidivă și deces cu 52% dacă este combinat cu chimioterapie în CGM incipient, în comparație cu 33% când este administrat doar tratamentul

cu citostatice [40].

Pentru pacientele cu mutații la nivelul genelor BRCA1 și/ sau BRCA2, opțiunile de tratament sunt limitate în prezent, iar prezența acestor mutații este asociată cu vârsta mai tânără la momentul diagnosticului, caracteristicile evolutive agresive ale bolii și riscul sporit de recidivare loco-regională. În pofida tratamentului agresiv administrat, multe paciente recidivează sau prezintă metastaze la momentul diagnosticului inițial [37, 39, 40].

Concluzii

Tratamentul modern al cancerului glandei mamare este

complex, fiind în strânsă legătură cu caracteristicile imuno-histochimice ale tumorii, profilul genetic, vârsta pacientei, rezultatul analizei histologice, gradul de diferențiere, precum și stadiul maladiei. Majoritatea cancerelor de glandă mamară, imunohistochimic sunt subtipul luminal A sau B, prin urmare, tratamentul hormonal adjuvant medicamentos sau chirurgical reduce semnificativ rata recurenței și a mortalității. În stadiile incipiente, tratamentul combinat (chirurgical și hormonoterapic) demonstrează rate de supraviețuire mai mari în comparație cu mastectomiile radicale de sine stătător.

Bibliografie

- Vincent TD, Theodore SL, Steven AR. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer Principles & Practice of oncology - 11 edition. Wolters Kluwer, United States of America; 2019.
- Lafourcade A, His M, Baglietto L, Boutron-Ruault MC, Dossus L, Rondeau V. Factors associated with breast cancer recurrences or mortality and dynamic prediction of death using history of cancer recurrences: the French E3N cohort. *BMC Cancer*. 2018;18(1):171. Published 2018 Feb 9. doi:10.1186/s12885-018-4076-4
- Dent R, Valentini A, Hanna W, et al. Factors associated with breast cancer mortality after local recurrence. *Curr Oncol*. 2014;21(3):e418-e425. doi:10.3747/co.21.1563
- Maughan KL, Lutterbie MA, Ham PS. Treatment of Breast Cancer. *Am Fam Physician*. 2010;81(11):1339-1346.
- Alkabban FM, Ferguson T. Breast Cancer. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; August 7, 2021.
- Plesca M, Bordea C, El Houcheimi B, Ichim E, Blidaru A. Evolution of radical mastectomy for breast cancer. *J Med Life*. 2016;9(2):183-186.
- Cortesi L, Rugo HS, Jackisch C. An Overview of PARP Inhibitors for the Treatment of Breast Cancer. *Target Oncol*. 2021;16(3):255-282. doi:10.1007/s11523-021-00796-4
- Jossa V, Olivier F, Lifrange E, et al. From modified radical mastectomy to infra-radical mastectomy: a phase I study for surgical de-escalation focusing on pathological analyses. *Gland Surg*. 2021;10(6):1931-1940. doi:10.21037/gs-21-48
- Wu YT, Xu Z, Zhang K, et al. Efficacy and cardiac safety of the concurrent use of trastuzumab and anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy for HER2-positive breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ther Clin Risk Manag*. 2018;14:1789-1797. Published 2018 Sep 26. doi:10.2147/TCRM.S176214
- Fajdic J, Djurovic D, Gotovac N, Hrgovic Z. Criteria and procedures for breast conserving surgery. *Acta Inform Med*. 2013;21(1):16-19. doi:10.5455/AIM.2013.21.16-19
- Wolff AC, Dowsett M. Estrogen receptor: a never ending story?. *J Clin Oncol*. 2011;29(22):2955-2958. doi:10.1200/JCO.2011.35.4589
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy, radiotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005;365(9472):1687-1717. doi:10.1016/S0140-6736(05)66544-0
- Ginsburg O, Yip CH, Brooks A, et al. Breast cancer early detection: A phased approach to implementation. *Cancer*. 2020;126 Suppl 10(Suppl 10):2379-2393. doi:10.1002/cncr.32887
- Klijn JG, Beex LV, Mauriac L, et al. Combined treatment with buserelin and tamoxifen in premenopausal metastatic breast cancer: a randomized study. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92(11):903-911. doi:10.1093/jnci/92.11.903
- Halsted WS. I. The Results of Radical Operations for the Cure of Carcinoma of the Breast. *Ann Surg*. 1907;46(1):1-19. doi:10.1097/00000658-190707000-00001
- Patey DH, Dyson WH. The prognosis of carcinoma of the breast in relation to the type of operation performed. *Br J Cancer*. 1948;2(1):7-13. doi:10.1038/bjc.1948.2
- Madden JL, Kandalaft S, Bourque RA. Modified radical mastectomy. *Ann Surg*. 1972;175(5):624-634. doi:10.1097/00000658-197205000-00002
- Toth BA, Lappert P. Modified skin incisions for mastectomy: the need for plastic surgical input in preoperative planning. *Plast Reconstr Surg*. 1991;87(6):1048-1053. doi:10.1097/00006534-199106000-00006
- Christiansen P, Carstensen SL, Ejlersen B, et al. Breast conserving surgery versus mastectomy: overall and relative survival-a population based study by the Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). *Acta Oncol*. 2018;57(1):19-25. doi:10.1080/0284186X.2017.1403042
- Mahvi DA, Liu R, Grinstaff MW, Colson YL, Raut CP. Local Cancer Recurrence: The Realities, Challenges, and Opportunities for New Therapies. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):488-505. doi:10.3322/caac.21498
- Prabhu JS, Korlimarla A, Desai K, et al. A Majority of Low (1-10%) ER Positive Breast Cancers Behave Like Hormone Receptor Negative Tumors. *J Cancer*. 2014;5(2):156-165. Published 2014 Jan 23. doi:10.7150/jca.7668
- Mieog JS, van der Hage JA, van de Velde CJ. Preoperative chemotherapy for women with operable breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;2007(2):CD005002. Published 2007 Apr 18. doi:10.1002/14651858.CD005002.pub2
- Sun ZH, Chen C, Kuang XW, Song JL, Sun SR, Wang WX. Breast surgery for young women with early-stage breast cancer: Mastectomy or breast-conserving therapy?. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(18):e25880. doi:10.1097/MD.00000000000025880
- Teven CM, Schmid DB, Sisco M, Ward J, Howard MA. Systemic Therapy for Early-Stage Breast Cancer: What the Plastic Surgeon Should Know. *Eplasty*.

- 2017;17:e7. Published 2017 Feb 21.
25. Doren A, Vecchiola A, Aguirre B, Villaseca P. Gynecological-endocrinological aspects in women carriers of BRCA1/2 gene mutations. *Climacteric*. 2018;21(6):529-535. doi:10.1080/13697137.2018.1514006
26. Parkes A, Arun BK, Litton JK. Systemic Treatment Strategies for Patients with Hereditary Breast Cancer Syndromes. *Oncologist*. 2017;22(6):655-666. doi:10.1634/theoncologist.2016-0430
27. Salhab M, Al Sarakbi W, Joseph A, Sheards S, Travers J, Mokbel K. Skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction: patient satisfaction and clinical outcome. *Int J Clin Oncol*. 2006;11(1):51-54. doi:10.1007/s10147-005-0538-1
28. Vande Perre P, Toledano D, Corsini C, et al. Role of the general practitioner in the care of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: General practitioner and patient perspectives. *Mol Genet Genomic Med*. 2018;6(6):957-965. doi:10.1002/mgg3.464
29. Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M, et al. Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: ASCO/CAP Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2020;38(12):1346-1366. doi:10.1200/JCO.19.02309
30. Puhalla S, Brufsky A, Davidson N. Adjuvant endocrine therapy for premenopausal women with breast cancer. *Breast*. 2009;18 Suppl 3(0 3):S122-S130. doi:10.1016/S0960-9776(09)70286-3
31. Walsh EM, Smith KL, Stearns V. Management of hormone receptor-positive, HER2-negative early breast cancer. *Semin Oncol*. 2020;47(4):187-200. doi:10.1053/j.seminoncol.2020.05.010
32. Dieci MV, Vernaci G, Guarneri V. Escalation and de-escalation in HER2 positive early breast cancer. *Curr Opin Oncol*. 2019;31(1):35-42. doi:10.1097/CCO.0000000000000492
33. EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group), McGale P, Taylor C, et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. [published correction appears in *Lancet*. 2014 Nov 22;384(9957):1848]. *Lancet* 2014;383(9935):2127-2135. doi:10.1016/S0140-6736(14)60488-8
34. Agarwal S, Pappas L, Neumayer L, Kokeny K, Agarwal J. Effect of breast conservation therapy vs mastectomy on disease-specific survival for early-stage breast cancer. *JAMA Surg*. 2014;149(3):267-274. doi:10.1001/jamasurg.2013.3049
35. van Maaren MC, de Munck L, de Bock GH, et al. 10 year survival after breast-conserving surgery plus radiotherapy compared with mastectomy in early breast cancer in the Netherlands: a population-based study. *Lancet Oncol*. 2016;17(8):1158-1170. doi:10.1016/S1470-2045(16)30067-5
36. Zare H. Effects of *Salvia officinalis* extract on the breast cancer cell line. *SciMed J*. 2019;1(1):25-29. doi:10.28991/scimedj-2019-0101-4
37. Wapnir IL, Anderson SJ, Mamounas EP, et al. Prognosis after ipsilateral breast tumor recurrence and locoregional recurrences in five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project node-positive adjuvant breast cancer trials. *J Clin Oncol* 2006;24(13):2028-2037. doi:10.1200/JCO.2005.04.3273
38. van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS, et al. Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial. *J Natl Cancer Inst*. 2020;92(14):1143-1150. doi:10.1093/jnci/92.14.1143
39. Jacobson JA, Danforth DN, Cowan KH, et al. Ten-year results of a comparison of conservation with mastectomy in the treatment of stage I and II breast cancer. *N Engl J Med*. 1995;332(14):907-911. doi:10.1056/NEJM199504063321402
40. Katz A, Strom EA, Buchholz TA, et al. Locoregional recurrence patterns after mastectomy and doxorubicin-based chemotherapy: implications for postoperative irradiation. *J Clin Oncol*. 2020;38(15):2817-2827. doi:10.1200/JCO.2000.18.15.2817

Recepționat – 14.04.2022, acceptat pentru publicare – 21.09.2022

Autor corespondent: Lilia Bacalim, e-mail: lilia.bacalim@usmf.md

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

Declarația de finanțare: Autorii declară lipsa de finanțare.

Citare: Pavlic E, Bacalim L. Actualități în tactica de tratament a pacientelor cu cancer mamar conform subtipurii luminal. *Reviul literaturii* [Recent treatment tactics for the patient with luminal breast cancer. Literary review]. *Arta Medica*. 2022;84(3):40-45.



DOI: 10.5281/zenodo.7306049

UDC: 616.346-089

PATOLOGIA RARĂ A CECULUI. REVISTA LITERATURII

THE RARE PATHOLOGY OF THE CECUM. LITERATURE REVIEW

Iurii Bazeliuc¹, d.ș.m., asistent universitar, Alin Bour¹, d.h.ș.m., profesor universitar

¹ Catedra Chirurgie nr. 5, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

Rezumat

Obiective. Scopul articolului a fost de a analiza datele din sursele existente de literatură, referitor la patologia rară a cecului, care necesită tratament chirurgical.

Material și metode. Au fost studiate publicații științifice ce prezintă informații referitoare la patologia rară a cecului, tabloul clinic și tactica de tratament chirurgical a diferitor patologii rare de cec cu și fără de complicații. În calitate de surse au fost utilizate publicații internaționale prin intermediul bazelor de date online Google Scholar și PubMed. Cuvintele cheie utilizate la căutare au fost: "rare pathology of cecum", "cecum mass", "rare cecum inflammatory disease", "cecum bleeding", "cecum acute surgical disease".

Rezultate. Au fost identificate 58 publicații științifice ce relevă informații actuale referitor la tabloul clinic, metode de investigație și tratament a apendagitei acute, diverticulitei acute, necrozei peretelui intestinului orb, volvulusului cecului, endometriozei cecului, tiflizei neuropenice, invaginației cecului, varice de cec, traumatismelor lui, perforației spontane de cec, chistului dermoid al cecului, bolii Crohn.

Concluzii. În cazurile când tabloul clinic de apendicită acută nu corespunde cu cel morfologic, iar la revizia ileonului diverticulul Meckel lipsește, este necesar de a efectua revizia minuțioasă a cecului pentru a exclude apendagita și diverticulita acută a cecului, tiflita, invaginația, necroza peretelui cecului sau a perforației spontane de cec. Hemoragiile digestive inferioare de etiologie neidentificată necesită colonoscopie diagnostică pentru a exclude, de rând cu tumorile colonului, și surse mai rare de hemoragie digestivă inferioară: din varice, diverticul sau endometrioza cecului. Chistul dermoid, invaginația cecului, tiflita, boala Crohn a regiunii ileocecale pot mima plastronul apendicular sau neoplasmul cecului. Durerea în regiunea iliacă pe dreapta, la un pacient cu cancer hematologic, asociată cu neutropenie, va fi determinată de tiflita neutropenică, iar laparoscopia diagnostică va permite confirmarea diagnosticului.

Cuvinte cheie: patologie rară a cecului, tumoare a cecului, patologie inflamatorie rară a cecului, hemoragie cecală

Summary

Objectives. The purpose of the article was to analyze data from existing literature sources about the rare pathology of the cecum, which requires surgical treatment.

Material and methods. Publications have been studied, that present information about the rare pathology of the cecum, the clinical picture and the tactics of surgical treatment of various rare pathologies of the cecum with and without complications. Online databases Google Scholar and PubMed were used as sources for identification of international publications. The keywords used in the search were: "rare pathology of cecum", "cecum mass", "rare cecum inflammatory disease", "cecum bleeding", "cecum acute surgical disease".

Results. We identified 58 scientific publications that reveal current information about the clinical picture, methods of investigation and treatment of acute appendicitis, acute diverticulitis, necrosis of the cecum wall, cecum volvulus, cecum endometriosis, neuropenic typhlitis, cecum intussusception, varicose veins and trauma of the cecum, dermoid cyst of the cecum, Crohn's disease.

Conclusions. In cases where the clinical picture of acute appendicitis does not correspond to the morphological one and the diverticulum Meckel is missing at the revision of the ileum a thorough examination is necessary to exclude acute appendicitis and diverticulitis of the cecum wall, typhlitis, intussusception and necrosis of the cecum wall, spontaneous cecum perforation. Lower gastrointestinal bleeding of unidentified etiology requires diagnostic colonoscopy to rule out colon tumors and rarer sources of lower gastrointestinal bleeding: varicose veins and endometriosis of cecum. Dermoid cyst, cecum intussusception, typhlitis, Crohn's disease of the ileocecal region can mimic appendicular mass and cecum neoplasms. Pain in the right iliac region in a patient with hematologic cancer associated with neutropenia will be caused by neutropenic typhlitis, and diagnostic laparoscopy will confirm the diagnosis.

Keywords: rare pathology of cecum, cecum mass, rare cecum inflammatory disease, cecum bleeding

Introducere

Durerea localizată în regiunea iliacă dreaptă ne impune să ne gândim în primul rând la o eventuală apendicită acută, care se întâlnește la aproximativ 8-10% din populația lumii. Studiarea literaturii de specialitate denotă, însă, că există o gamă de patologii rare ale cecului care deseori pot mima apendicită acută, plastronul apendicular [1]. Cunoașterea particularităților tabloului clinic, metodelor de investigație și a tacticii de tratament a acestor patologii rare poate contribui

la ameliorarea rezultatelor tratamentului acestor patologii. Selectarea tacticii de tratament în funcție de caracterul patologiei rare a cecului ne va permite de a evita o intervenție chirurgicală în plus sau, din contra, nu vom pierde din timp și vom efectua o intervenție chirurgicală precoce [2].

Material și metode

Au fost studiate publicații științifice ce prezintă informații referitoare la patologia rară a cecului, tabloul clinic și tactica

de tratament chirurgical a diferitor patologii rare de cec cu și fără de complicații. În calitate de surse au fost utilizate publicații internaționale prin intermediul bazelor de date online Google Scholar și PubMed. Cuvintele cheie utilizate la căutare au fost: "rare pathology of cecum", "cecum mass", "rare cecum inflammatory disease", "cecum bleeding", "cecum acute surgical disease".

Rezultate

Apendagita acută

Apendicele epiploic este o formațiune rotundă ce conține țesut adipos, care este acoperit de peritoneum și este localizat pe partea antimezenterică a colonului, lângă tenia coli. Ele, deseori, pot fi depistate pe cec sau pe intestinul sigmoid, dar pot fi întâlnite oriunde pe traiectul colonului, cu excepția rectului [3]. Apendicele epiploic are o lungime de 0.5-5 cm și lățimea de 1-2 cm, și sunt mai mari pe partea stângă a colonului decât pe dreapta. Apendagita epiploică reprezintă o cauză rară a abdomenului acut și, în funcție de topografia acestuia pe parcursul colonului, poate mima patologia acută a colonului inclusiv apendicita acută [4]. Apendagita acută este o patologie acută inflamatorie a apendicelui epiploic, care apare ca rezultat al trombozei venoase și torsionii ultimului. Apendagita acută se întâlnește la 2-7% dintre pacienții cu diagnosticul prezumtiv de diverticulită acută și la 0.3-1% dintre pacienții cu suspjecție la apendicita acută [5]. În trecut, apendagita acută era o descoperire incidentală intraoperatorie, în zilele noastre scanarea prin tomografie computerizată (CT) este considerată standardul de aur în stabilirea corectă a diagnosticului. Semnele tomografice ale apendagitei acute denotă prezența a 2-3 formațiuni ovale cu hiperatenuare centrală datorită trombozei venoase, îngroșare a peritoneului și schimbărilor inflamatorii în țesutul adipos adiacent. Apendicele epiploic nu poate fi depistat la scanarea CT a abdomenului atunci când nu prezintă semne de inflamație [6]. Rezonanța magnetică este și ea utilă în aceste cazuri, dar este mai puțin studiată. Tratamentul apendagitei acute constă în utilizarea medicamentelor antiinflamatorii nesteroidiene timp de 5-7 zile. Utilizarea antibioticelor este controversată, mulți autori considerând că antibioticoterapia nu este obligatorie. Apendagita primară acută se tratează conservativ timp de 5-7 zile [7]. Rareori, atunci când are loc apariția unei ocluzii intestinale de origine aderentă, sau prin invaginarea apendicelui epiploid, a peritonitei sau abcedării lui, este necesar tratamentul chirurgical. În caz de apendagită acută secundară, inflamația apendicelui epiploic are loc din cauza răspândirii procesului inflamator de la organele situate în vecinătate (apendicită, diverticulită, colecistită, pancreatită). Tratamentul patologiei primare contribuie la lichidarea procesului inflamator în apendicele epiploic [8].

Diverticulita cecului

Diverticulii cecului reprezintă o patologie rară, de regulă asimptomatică, care se poate manifesta clinic prin complicații de ordin inflamator sau hemoragic. Diverticuloza cecului se întâlnește în 1 din 300 de apendicectomii [9]. Diverticulul solitar al cecului reprezintă o patologie congenitală și, de regulă, conține toate straturile cecului, adică, este un diverticul

adevărat. Preoperator este dificil de stabilit diagnosticul de diverticulită a cecului și de efectuat diagnosticul diferențial cu apendicita acută [10]. Wagner și Zollinger au stabilit diagnosticul preoperator de diverticulită a cecului la 5.3% din 318 pacienți [11]. În timpul operației este greu de diferențiat diverticulita de cec de adenocarcinomul cecului. Diverticulii cecului, spre deosebire de celelalte localizări pe colon, se întâlnesc, de regulă, la persoane tinere, de gen masculin, sunt solitari și se află în aproximativ 80% cazuri în regiunea valvei ileocecale. Diverticulii inflamați, situați pe peretele anterior al cecului, au tendință spre perforație și peritonită, iar cei situați pe peretele posterior, de obicei, formează un plastron inflamator. Cu toate că majoritatea autorilor consideră că diagnosticul este imposibil de stabilit preoperator, alți autori consideră că durata lungă a bolii, fără manifestări de grețuri, vomă, semne de intoxicație, pot fi semne ale diverticulitei cecului [12].

Nu există un standard al tacticii chirurgicale în caz de prezență a diverticulului de cec și diverticulitei cecului. Totuși, unii autori consideră că se va recurge la o simplă diverticulotomie în asociere cu apendicectomia atunci când diagnosticul nu are dubii și procesul inflamator nu depășește limitele ultimului [13]. Hemicolectomia pe dreapta este indicată atunci când diagnosticul stârnește dubii, sau procesul inflamator depășește limitele diverticulului, răspândindu-se pe peretele cecului [14].

Necroza peretelui cecului

Necroza izolată a peretelui cecului este o formă rară a colitei acute ischemice și o cauză rară a abdomenului acut chirurgical, și apare ca consecință a obstrucției aterosclerotice sau trombembolice a arterei cecului [15]. Această patologie se dezvoltă, de regulă, la persoanele în vârstă cu patologii cronice cardiace sau care au suportat un bypass cardiopulmonar, la pacienții care au avut stări de hipotensiune cauzate de traumă, pacienții care suportă chimioterapie sau hemodializa din cauza insuficienței renale cronice. Necroza cecului se manifestă clinic prin dureri în regiunea iliacă din dreapta, grețuri, vomă, febră și leucocitoză, ce imită tabloul clinic de apendicită acută [16].

CT a abdomenului relevă o îngroșare și hemoragie a peretelui cecului, tromboza arterei anterioare sau posterioare a cecului, pneumatoză, pneumoperitoneum, lichid liber intraperitoneal. Semnele CT ale necrozei izolate de cec nu sunt specifice, din care cauză laparoscopia diagnostică este binevenită în cazurile clinic dubioase și pentru stabilirea tacticii curative [17, 18].

Prezența necrozei izolate de cec este indicație pentru tratament chirurgical de urgență, rezecție parțială sau totală de cec, rezecție segmentară de colon sau hemicolectomie pe dreapta. Majoritatea autorilor consideră că hemicolectomia pe dreapta este indicată în caz de necroză izolată de cec, deoarece rezecția parțială este riscantă [19].

Necroza izolată de cec se poate dezvolta la pacienții în vârstă cu patologii asociate, cum ar fi, spre exemplu, insuficiența cardiacă cronică și insuficiența renală cronică [20].

Volvulusul cecului

Volvulusul cecului este o cauză rară a ocluziei intestinale

și are o rată de la 2.8 până la 7.1 pacienți la un milion de oameni anual, și constituie 1-1.5% din toate cazurile de ocluzie intestinală. Este pentru prima dată descris de Rokitsky în 1837 [21]. Volvulusul de cec apare ca rezultat al torsiunii axiale a cecului, porțiunii distale a ileonului și colonului ascendent. Factorii predispozanți care contribuie la apariția volvulusului de cec sunt: rotația incompletă a cecului și operațiile, în antecedente, la organele cavității peritoneale [22].

Pacienții cu volvulus de cec nu au semne clinice specifice acestei patologii și prezintă, de obicei, un tablou clinic de ocluzie intestinală înaltă. La unii pacienții cecul dilatat și balonat poate fi palpat. La pacienții cu volvulus cu prezentare fulminantă se determină durere abdominală severă, semne de iritare a peritoneului, deshidratare și instabilitate hemodinamică [23].

La radiografia panoramică a abdomenului se determină o distensie evidentă a unei anse a colonului, cu axa îndreptată spre epigastru sau rebordul costal stâng. Spre deosebire de volvulusul de colon, unde se determină câteva nivele hidroaerice, în volvulusul cecului se determină un singur nivel hidroaeric. La examinarea CT se determină o colecție focală rotunjită de intestin destins cu aer, cu cute haustrale în cadranul stâng de sus. La locul torsiunii cecului se determină o îngustare a ansei cecului sub formă de cioc de pasăre [24].

Tratamentul volvulusului de cec este chirurgical și depinde de schimbările morfologice în cec. În caz de gangrenă a cecului se efectuează rezecția cecului, iar în cazurile când schimbările patomorfologice în cec lipsesc se efectuează detorsionarea cecului și pexia lui [25].

Endometrioza cecului

Endometrioza reprezintă o localizare atipică a țesutului endometrial, în afara uterului. Endometrioza intestinală se determină de la 3% la 37% din toți pacienții cu endometrioza, se întâlnește mai des în regiunea rectosigmoidă și mai rar în cec, în 3.5% cazuri. Endometrioza intestinală mai des este situată pe peretele extern al intestinelor. Sunt descrise și unele cazuri când endometrioza se dezvoltă și infiltrază mucoasa intestinală, manifestându-se clinic prin prezența sângelui în masele fecale. Endometrioza cecului poate fi cauzată de o invaginație ileocecală și ocluziei intestinale [26, 27]. Ultrasonografia (USG) și rezonanța magnetică sunt utile în depistarea diagnosticului de endometrioza intestinală, dar, totuși, laparoscopia rămâne standardul de aur. Colonoscopia are un rol diagnostic limitat, deoarece formele intraintestinale se întâlnesc foarte rar [28].

Enterocolita neutropenică (Tiflita)

Această patologie se dezvoltă la pacienții ce au un statut de imunodepresie și neutropenie, indus de chimioterapie, care afectează cecul, colonul, ileonul distal și se poate complica cu hemoragie, perforație, necroză și sepsis. Apare edemul peretelui intestinal, procese eroziv-distrofice ale mucoasei, translocarea microbiană. Incidența tiflitei la pacienții internați cu neoplasme hematologice este de 2-10% [29].

Enterocolita neutropenică este un sindrom ce se caracterizează prin durere abdominală și febră la un pacient neutropenic. Simptomele clinice apar pe fundal de neutropenie și dispar la restabilirea numărului de neutrofile.

Examenul histologic ne oferă diagnosticul definitiv, se determină edem al peretelui intestinal cu ulcerări ale mucoasei și semne de necroză în care lipsește infiltratul inflamator acut. Spre deosebire de apendicita acută, la acești pacienți lipsește infiltrația neutrofilică a peretelui intestinal [30].

Invaginația cecului

Invaginația intestinală a fost descrisă în 1674 de Paul Barbette. Se întâlnește preponderent la copii, iar la adulți constituie doar 5% din numărul total de invaginații. Invaginația ileocolică este cea mai răspândită formă de invaginare la copii, și apare din cauza invaginării valvulei musculare ileocecale în cec, deoarece pereții cecului nu sunt rigizi. La adulți invaginarea cecului are loc pe fundal de cancer al cecului, cec mobil, lipoame ale cecului, adică pe fundal de formațiuni solide tumorale, care se transformă în apexul ansei proximale telescopată în ansa distală [31].

Tabloul clinic al invaginației intestinale la copii se manifestă prin triada: durere abdominală, scaun semilichid sub forma juleului de fragă, iar palpator se determină o tumefacție intestinală sub formă de crenvuști [32].

Tabloul clinic de invaginație intestinală la adulți se manifestă prin grețuri, vomă, dureri abdominale, mai rar melenă, pierderi ponderale, febră, constipație sau diaree. La adulți tabloul clinic al invaginației de cec poate fi confundat cu apendicita acută, mai ales la debut, când semnele clinice caracteristice ocluziei intestinale încă nu s-au dezvoltat [33].

USG abdominală confirmă diagnosticul de invaginare intestinală prin determinarea semnelor ultrasonografice de "țintă" în incidență transversală sau de pseudorinichi în incidență longitudinală. La examenul CT se determină semnul "target" (de țintă) sau a unei mase alungite [34].

Tratamentul invaginației intestinale la adulți necesită rezecție de intestine *en bloc*, deoarece rata proceselor maligne, ce pot servi drept punct de reper pentru dezvoltarea invaginației, este mare. Încercarea de a rezolva invaginarea prin metode non-rezecabile sunt periculoase din cauza unei posibile diseminări a tumorii, în timpul reducerii invaginației intestinale, pe cale intraluminală sau intravenoasă, sau intraperitoneală în caz de perforație intestinală. Reducerea invaginației este contraindicată și atunci când persistă semne de inflamație sau ischemie ale ansei telescopate și pacientul are o vârstă înaintată [35].

Traumatismele cecului

Traumatismele închise ale cecului reprezintă o raritate clinică și se întâlnește în 0.57% cazuri, iar trauma apendicelui se întâlnește în 0.4% cazuri. Din punct de vedere morfologic, leziunile cecului în traumatismul abdominal închis se manifestă prin fisuri ale peretelui, traumă penetrantă și devascularizare a mezoului cecului [36].

Durerea și rezistența abdominală situată inițial în regiunea iliacă dreaptă sunt simptomele clinice des întâlnite la această grupă de pacienți. Traumatismele asociate, consumul de analgezice, droguri și alcool șterg tabloul clinic, contribuind la mărirea ratei de greșeli de diagnostic. Metodele instrumentale de diagnostic: radiografia panoramică a abdomenului, USG și CT a abdomenului ne oferă informație utilă în privința prezenței aerului liber în abdomen, prezența

lichidului liber, îngroșarea sau întreruperea integrității peretelui cecului. Laparocenteza și laparoscopia diagnostică sunt utilizate în cazurile de diagnostic dificil, când metodele instrumentale sus-menționate nu sunt de ajutor [37].

Un rol important în micșorarea letalității constituie timpul trecut din momentul traumei și până la operație, dacă intervalul de timp depășește 5 ore rata mortalității crește de 3 ori [38].

Sutura ordinară a plăgii cecului poate fi utilizată în caz de prezență a plăgilor mici, cu contaminare minimală a cavității peritoneale. Rezecție de intestin cu aplicarea stomei se va utiliza în cazurile de contaminare masivă a cavității peritoneale sau la pacienții cu peritonită. Dacă perforația de cec este depistată precoce, tratamentul chirurgical poate fi efectuat într-o singură ședință operatorie [39].

Varice de cec

Cea mai frecventă cauză a varicelui de cec este hipertensiunea portală, alte cauze fiind: atrezia și scleroza biliară, tromboza venelor mezenterice superioare.

Varicele de cec sunt depistate în caz de complicație cu hemoragie digestivă inferioară și foarte rar sunt depistate fără semne clinice de hemoragie. În timpul colonoscopiei, pe fundal de hemoragie digestivă inferioară, este necesar de avut în vedere că, deși rar, varicele cecului pot fi sursa unor hemoragii digestive inferioare incerte [40, 41].

Tratamentul varicelor cecului necesită efectuarea colectomiei sau a unui șunt transjugular porto-sistemic, atunci când factorul etiologic este hipertensiunea portală. Eficacitatea scleroterapiei, ligaturării endoscopice și chiar a tratamentului chirurgical necesită încă studii suplimentare [42].

Paniculita mezenterică a cecului

Paniculita mezenterică reprezintă un proces inflamator fibrotic ce afectează țesutul adipos mezenterian. Acest proces inflamator fibrotic a mezenterului se asociază cu patologii autoimune, chirurgia sau trauma abdominală, procese neoplazice, inflamatorii sau granulomatoase. Paniculita mezenterică mai este cunoscută și sub alt nume: mezenterita sclerotică, lipodistrofia mezenterică, boala mezenterică Weber-Christian. Acest proces patologic se numește paniculită mezenterică, mezenterită xantogranulomatoasă, lipomatoza mezenterică, când predomină procesul inflamator în mezenter, lipodistrofie mezenterică când predomină necroza țesutului adipos al mezenterului. Mezenterita retractilă apare atunci când predomină procesul sclerotic în mezenter [43]. Schimbările patologice în mezenter reprezintă stadii consecutive de dezvoltare ale paniculitei mezenterice. Mai frecvent este atacat intestinul subțire și rar colonul. Paniculita mezenterică se manifestă clinic prin: dureri abdominale, constipație, diaree și prezența plastronului în etajul inferior al abdomenului. CT prezintă o atenuare progresivă a mezenterului cecului, plastron moale, componente chistice sau calcificări. Diagnosticul definitiv este confirmat prin biopsie. Tratamentul chirurgical este indicat atunci când apar semne de ocluzie sau ischemie [44].

Perforația spontană de cec

Perforația spontană de cec este o patologie foarte rară și se manifestă prin perforația spontană a cecului clinic sănătos,

fără semne de schimbări patologice determinate de anumite patologii sau traume. Berry și coautorii divizează perforațiile spontane de cec în stercorale și idiopatice. Perforațiile stercorale se depistează pe fundal de constipație cronică și au o formă rotundă sau ovală cu margini necrotizate și sunt asociate cu ulcerare de compresie. Perforațiile idiopatice au o formă liniară pe un fundal aparent sănătos al colonului, din punct de vedere macroscopic. Teoria vasculară explică apariția perforației idiopatice a cecului prin prezența hipoperfuziei tisulare a colonului și slăbirea rezistenței peretelui colonic, de exemplu, în gastroenteritele acute. Perforația spontană de colon, și de cec, se întâlnește la persoanele de vârstă înaintată, care suferă de constipații, sau au o altă cauză care mărește presiunea intraluminală a cecului [45].

Tabloul clinic al perforației spontane de cec se manifestă prin distensie abdominală marcată, însoțită de durere și rezistență musculară slab pronunțată [46, 47].

Tratamentul chirurgical al perforației de cec este în funcție de factorul etiologic și include: sutura perforației în 2 planuri, cecostomie, sau hemicolectomie pe dreapta. Hemicolectomia este indicată în cazurile de perforație asociată cu inflamație, torsione, hemoragie, necroză, plastron sau cancer al cecului [48].

Perforația spontană de cec este deseori neidentificată până la intervenția chirurgicală, ce contribuie la creșterea ratei mortalității în perioada postoperatorie. Prognosticul perforației spontane de cec poate fi îmbunătățit dacă este determinat corect și precoce diagnosticul, se recurge precoce la tratament chirurgical și este selectată metoda optimă chirurgicală de tratament [49].

Chistul dermoid al cecului

Chistul dermoid al cecului poate fi congenital (teratoame benigne) sau dobândit. În forma congenitală chistul ia naștere prin implantare ectodermală în timpul embriogenezei, în forma dobândită apare datorită implantării epiteliale în timpul unei traume sau operații precedente. Chistul dermoid este o formă a teratoamei mature, în care histologic se determină derivație ectodermală și este format din piele și conține glande sebacee, foliculi piloși, dinți și este plin cu un conținut alb, de consistența brânzei. Chistul epidermoid se deosebește de chistul dermoid prin lipsa structurii dermale [50, 51].

Chistul dermoid al cecului este o patologie foarte rară, spre deosebire de chisturile dermale ale ovarelor, mediastinului, regiunii cervicale anterioare și a sistemului nervos central. Prezența chistului dermoid trebuie luată în considerație mai ales în cazurile ce prezintă o dilemă diagnostică. Teratoamele benigne ale cecului se pot manifesta clinic prin prezența hemoragiilor rectale, dureri abdominale, ocluzie intestinală, palpator se determină o tumefacție palpabilă a regiunii iliace pe dreapta. Chistul se poate manifesta prin ocluzie intestinală, ruptură sau infecție. Chistul dermoid al cecului este situat subseros și rareori poate fi depistat clinic până la operație [52, 53].

Tratamentul chirurgical al chistului dermoid al cecului constă în excizia lui sau rezecția cecului. În literatura medicală a fost raportat un caz de înlăturare celioscopică a chistului [54].

Boala Crohn a cecului

Boala Crohn a fost descrisă în 1932 de către Dr. Burrill B. Crohn și îi poartă numele. Ea reprezintă o inflamație transmurală granulomatoasă de origine autoimună a tractului intestinal, mai frecvent a regiunii ileocecale. Incidența bolii Crohn este de 3-20 cazuri la 100000 de locuitori. Boala lui Crohn (sinonime: ileita terminală, colita granulomatoasă) reprezintă un proces inflamator de origine autoimună a tractului digestiv și se manifestă histologic prin schimbări granulomatoase ale mucoasei intestinale, eroziuni, îngroșarea și stenozarea lumenului intestinului afectat, dezvoltarea plastroanelor și fistulelor [55].

Tabloul clinic al bolii Crohn a regiunii ileocecale se manifestă prin diaree, dureri abdominale, pierderi ponderale. Ileocolita se începe acut cu dureri în regiunea iliacă dreaptă, febră, leucocitoză și poate mima tabloul clinic de apendicită acută. La majoritatea pacienților faza acută a bolii Crohn se termină cu reconvalescență, iar la unii pacienții trece în forma cronică. Forma primar cronică este mai tipică pentru boala Crohn, procesul progresează lent și se manifestă prin dureri spastice în abdomen, balonare, scaune semilichide de câteva ori pe zi, temperatură subfebrilă. Această formă a bolii Crohn mimează infecția intestinală. Un aport esențial în stabilirea diagnosticului clinic este prezența abceselor și

fistulelor pararectale, a fisurilor anale [56, 57].

Tratamentul chirurgical poate ameliora simptomele, nu vindecă boala Crohn. Tratamentul chirurgical este necesar în cazul când terapia medicamentoasă suferă eșec: stenoze și ocluzii intestinale, formarea fistulelor, apariția perforațiilor intestinale și abceselor [57, 58].

Concluzii

În cazurile când tabloul clinic de apendicită acută nu corespunde cu cel morfologic, iar la revizia ileonului diverticulul Meckel lipsește, este necesar de a efectua revizia minuțioasă a cecului pentru a exclude apendagita și diverticulita acută a cecului, tiflita, invaginația, necroza peretelui cecului sau perforația spontană de cec. Hemoragiile digestive inferioare de etiologie neidentificată necesită colonoscopie diagnostică pentru a exclude de rând cu tumorile colonului și surse mai rare de hemoragie digestivă inferioară: din varice, diverticulul sau endometrioza cecului. Chistul dermoid, invaginația cecului, tiflita, boala Crohn a regiunii ileocecale pot mima plastronul apendicular și neoplasmul cecului. Durerea în regiunea iliacă dreaptă la un pacient cu cancer hematologic, asociată cu neutropenie va fi determinată de tiflita neutropenică, iar laparoscopia diagnostică va permite confirmarea diagnosticului.

Bibliografie

1. Guven H, Koc B, Saglam F, Bayram IA, Adas G. Emergency right hemicolectomy for inflammatory cecal masses mimicking acute appendicitis. *World J Emerg Surg.* 2014;9(1):7. Published 2014 Jan 20. doi:10.1186/1749-7922-9-7
2. Kaushal-Deep SM, Anees A, Khan S, Khan MA, Lodhi M. Primary cecal pathologies presenting as acute abdomen and critical appraisal of their current management strategies in emergency settings with review of literature. *Int J Crit Illn Inj Sci.* 2018;8(2):90-99. doi:10.4103/IJCIIS.IJCIIS_69_17
3. Schnedl WJ, Krause R, Tafel E, Tillich M, Lipp RW, Wallner-Liebmann SJ. Insights into epiploic appendagitis, *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2011;8(1):45-49. doi:10.1038/nrgastro.2010.189
4. Rodríguez Gandía MA, Moreira Vicente V, Gallego Rivera I, Rivero Fernández M, Garrido Gómez E. Apendicitis epiploica: la otra apendicitis [Epiploic appendicitis: the other appendicitis]. *Gastroenterol Hepatol.* 2008;31(2):98-103. doi:10.1157/13116074 (Spanish)
5. Legome EL, Belton AL, Murray RE, Rao PM, Novelline RA. Epiploic appendagitis: the emergency department presentation. *J Emerg Med.* 2002;22(1):9-13. doi:10.1016/s0736-4679(01)00430-9
6. Sandrasegaran K, Maglinte DD, Rajesh A, Akisik FM. Primary epiploic appendagitis: CT diagnosis. *Emerg Radiol.* 2004;11(1):9-14. doi:10.1007/s10140-004-0369-9
7. Pogorelic Z, Stipić R, Druzijanić N, et al. Torsion of epiploic appendage mimic acute appendicitis. *Coll Antropol.* 2011;35(4):1299-1302.
8. Rashid A, Nazir S, Hakim SY, Chalkoo MA. Epiploic appendagitis of caecum: a diagnostic dilemma. *Ger Med Sci.* 2012;10:Doc14. doi:10.3205/000165
9. Griffiths EA, Bergin FG, Henry JA, Mudawi AM. Acute inflammation of a congenital cecal diverticulum mimicking appendicitis. *Med Sci Monit.* 2003;9(12):CS107-CS109.
10. Lane JS, Sarkar R, Schmit PJ, Chandler CF, Thompson JE Jr. Surgical approach to cecal diverticulitis. *J Am Coll Surg.* 1999;188(6):629-635. doi:10.1016/s1072-7515(99)00043-5
11. Wagner DE, Zollinger RW. Diverticulitis of the cecum and ascending colon. *Arch Surg.* 1961;83:436-443. doi:10.1001/archsurg.1961.01300150110014
12. Lauridsen J, Ross FP. Acute diverticulitis of cecum; a report of four cases and review of one hundred fifty-three surgical cases. *AMA Arch Surg.* 1952;64(3):320-330.
13. Ancombe AR, Keddie NC, Schofield PF. Solitary ulcers and diverticulitis of the caecum. *Br J Surg.* 1967;54(6):553-557. doi:10.1002/bjs.1800540613
14. Langdon A. Solitary diverticulitis of the right colon. *Can J Surg.* 1982;25(5):579-581.
15. Dirican A, Unal B, Bassulu N, Tatlı F, Aydin C, Kayaalp C. Isolated cecal necrosis mimicking acute appendicitis: a case series. *J Med Case Rep.* 2009;3:7443. Published 2009 Jun 19. doi:10.4076/1752-1947-3-7443
16. Simon AM, Birnbaum BA, Jacobs JE. Isolated infarction of the cecum: CT findings in two patients. *Radiology.* 2000;214(2):513-516. doi:10.1148/radiology.214.2.r00fe15513
17. Perko Z, Bilan K, Vilović K, et al. Partial cecal necrosis treated by laparoscopic partial cecal resection. *Coll Antropol.* 2006;30(4):937-939.
18. Çakar E, Ersöz F, Bag M, et al. Isolated cecal necrosis: our surgical experience and a review of the literature. *Ulus Cerrahi Derg.* 2014;30(4):214-218. Published 2014 Dec 1. doi:10.5152/UCD.2014.2643

19. Karpuzi A, Galeski D, Elezi G, Goreski A, Karatashev Z. Partial caecal necrosis - a rare cause of right-sided inferior abdominal pain and tenderness. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki)*. 2014;35(2):117-121. doi:10.2478/prilozi-2014-0015
20. Gundes E, Kucukkartallar T, Çolak MH, Cakir M, Aksoy F. Ischemic necrosis of the cecum: a single center experience. *Korean J Gastroenterol*. 2013;61(5):265-269. doi:10.4166/kjg.2013.61.5.265
21. Khaniya S, Shakya VC, Koirala R, et al. Caecal volvulus: a twisted tale. *Trop Doct*. 2010;40(4):244-246. doi:10.1258/td.2010.100011
22. Solis Rojas C, Vidrio Duarte R, García Vivanco DM, Montalvo-Javé EE. Cecal Volvulus: A Rare Cause of Intestinal Obstruction. *Case Rep Gastroenterol*. 2020;14(1):206-211. Published 2020 Apr 22. doi:10.1159/000506933
23. Mahruqi GA, Ebrahim MA, Aghbari SA, Kindi SA, Koliyada SV. Cecal Volvulus: A Case Report & Literature Review. *Int J Innov Res Med Sci*. 2019;4:391-394. doi:10.23958/ijirms/vol04-i06/680
24. Zabeirou AA, Belghali H, Souiki T, Ibn Majdoub K, Toughrai I, Mazaz K. Acute cecal volvulus: A diagnostic and therapeutic challenge in emergency: A case report. *Ann Med Surg (Lond)*. 2019;48:69-72. Published 2019 Oct 31. doi:10.1016/j.amsu.2019.10.021
25. Alavi K, Poylin V, Davids JS, et al. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Management of Colonic Volvulus and Acute Colonic Pseudo-Obstruction. *Dis Colon Rectum*. 2021;64(9):1046-1057. doi:10.1097/DCR.0000000000002159
26. Alizadeh Otaghvar H, Hosseini M, Shabestanipour G, Tizmaghz A, Sedehi Esfahani G. Cecal endometriosis presenting as acute appendicitis. *Case Rep Surg*. 2014;2014:519631. doi:10.1155/2014/519631
27. Villarreal-Peral C, Olvera-Gracida L, González-Maynes Mde L, Saucedo-Ruiz G. Endometriosis apendicular como causa de abdomen agudo [Appendicular endometriosis as a cause of acute abdomen]. *Ginecol Obstet Mex*. 2011;79(8):489-492. (Spanish)
28. Tong YL, Chen Y, Zhu SY. Ileocecal endometriosis and a diagnosis dilemma: a case report and literature review. *World J Gastroenterol* 2013;19(23):3707-3710. doi:10.3748/wjg.v19.i23.3707
29. Rodrigues FG, Dasilva G, Wexner SD. Neutropenic enterocolitis. *World J Gastroenterol*. 2017;23(1):42-47. doi:10.3748/wjg.v23.i1.42
30. McCarville MB, Adelman CS, Li C, et al. Typhlitis in childhood cancer. *Cancer*. 2005;104(2):380-387. doi:10.1002/cncr.21134
31. Lautz TB, Thurm CW, Rothstein DH. Delayed repeat enemas are safe and cost-effective in the management of pediatric intussusception. *J Pediatr Surg*. 2015;50(3):423-427. doi:10.1016/j.jpedsurg.2014.09.002
32. Marsicovetere P, Ivatury SJ, White B, Holubar SD. Intestinal intussusception: Etiology, Diagnosis, and Treatment. *Clin Colon Rectal Surg*. 2017;30(1):30-39. doi:10.1055/s-0036-1593429
33. Ongom PA, Opio CK, Kijambu SC. Presentation, aetiology and treatment of adult intussusception in a tertiary Sub-Saharan hospital: a 10-year retrospective study. *BMC Gastroenterol*. 2014;14:86. Published 2014 May 5. doi:10.1186/1471-230X-14-86
34. Lee DJ, Kim HC, Yang DM, et al. A case of intussusception of the appendix secondary to endometriosis: US and CT findings. *J Clin Ultrasound*. 2015;43(7):443-446. doi:10.1002/jcu.22188
35. Kim KH, Namgung H, Park DG. Adult intussusceptions: preoperative predictive factors for malignant lead point. *Ann Surg Treat Res*. 2014;86(5):244-248. doi:10.4174/astr.2014.86.5.244
36. Jha NK, Yadav SK, Sharma R, et al. Characteristics of Hollow Viscus Injury following Blunt Abdominal Trauma; a Single Centre Experience from Eastern India. *Bull Emerg Trauma*. 2014;2(4):156-160.
37. Townsend, CM, Beauchamps RD, Eds. Sabiston textbook of surgery: the biological basis of modern surgical practice. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2012.
38. Goettler CE, Rotondo M. Blunt colon trauma. *Sem Colon Rectal Surg*. 2004;15(2):105-111.
39. Greer LT, Gillern SM, Vertrees AE. Evolving colon injury management: a review. *Am Surg*. 2013;79(2): 119-127.
40. Klein SD, Hellinger JC, Silverstein ML, Cai Q. Isolated cecal varices as the source of massive lower GI bleeding in a patient with cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(1):220-221. doi:10.1111/j.1572-0241.2003.07202.x
41. Mikat DM. Varices of the appendix and cecum. *Am J Surg*. 1971;122(6):832-833. doi:10.1016/0002-9610(71)90457-0
42. Haddad JD, Lacey BW. Isolated non-hemorrhagic cecal varices. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2014;2(4):316-319. doi:10.1093/gastro/gou027
43. Sharma P, Yadav S, Needham CM, Feuerstadt P. Sclerosing mesenteritis: a systematic review of 192 cases. *Clin J Gastroenterol*. 2017;10(2):103-111. doi:10.1007/s12328-017-0716-5
44. Green MS, Chhabra R, Goyal H. Sclerosing mesenteritis: a comprehensive clinical review. *Ann Transl Med*. 2018;6(17):336. doi:10.21037/atm.2018.07.01
45. Kumar A, Griwan MG, Naresh P. Spontaneous colonic perforation-rare presentation. *Journal of Surgical Academia*. 2013;3
46. Çetinkaya Z, Girgin M, Özercan IH, Ayten R. Non-traumatic cecal perforation on a female patient: report of a case. *Firat Univ Med J Health*. 2006;20:445-446.
47. Al Shukry S. Spontaneous perforation of the colon clinical review of five episodes in four patients. *Oman Med J*. 2009;24(2):137-141. doi:10.5001/omj.2009.30
48. Kouam C, Passang O, Guifo ML, Atem N. Spontaneous cecal perforation in a 40-year-old pregnant woman treated by primary repair and omental patch: a case report. *J Med Case Rep*. 2017;11(1):162. Published 2017 Jun 18. doi:10.1186/s13256-017-1336-x
49. Laskin MD, Tessler K, Kives S. Cecal perforation due to paralytic ileus following primary caesarean section. *J Obstet Gynaecol Can*. 2009;31(2):167-171. doi:10.1016/s1701-2163(16)34102-0
50. Nahidi A, Jazayeri SN, Fatizadeh P. Dermoid cyst of the cecum: case report. *Jandi J Oncol*. 2016;2(1):15-19.
51. Schuetz MJ 3rd, Elsheikh TM. Dermoid cyst (mature cystic teratoma) of the cecum. Histologic and cytologic features with review of the literature. *Arch Pathol Lab Med*. 2002;126(1):97-99. doi:10.5858/2002-126-0097-DCMCTO
52. Uzunlar A, Bukte Y. Epidermoid cyst of the cecum in an elderly man. *Ann Saudi Med*. 2006;26(6):477-479. doi:10.5144/0256-4947.2006.477
53. Park JY, Kim YW, Lee KY, Sung JY. Epidermoid cyst of the cecum. *Ann Coloproctol*. 2015;31(1):37-39. doi:10.3393/ac.2015.31.1.37
54. Mady HH, Melhem MF. Epidermoid cyst of the cecum of an elderly man with no previous history of surgery: a case report and review of literature. *Int J Colorectal Dis*. 2002;17(4):280-283. doi:10.1007/s00384-001-0386-z

55. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012;142(1):46-e30. doi:10.1053/j.gastro.2011.10.001
56. Шифрин ОС. Болезнь Крона: особенности патогенеза, клиники и лечения. *Consilium Medicum*. 2001;3(6):261-266. (In Russ.) [Shifrin OS. Bolezn' Krona: osobennosti patogeneza, kliniki i lecheniia. *Consilium Medicum*. 2001;3(6):261-266. (In Russ.)]
57. Scarpa M, Ruffolo C, Bassi D, et al. Intestinal surgery for Crohn's disease: predictors of recovery, quality of life, and costs. *J Gastrointest Surg*. 2019;13(12):2128-2135. doi:10.1007/s11605-009-1044-y
58. Kaplan GG, Jackson T, Sands BE, Frisch M, Andersson RE, Korzenik J. The risk of developing Crohn's disease after an appendectomy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(11):2925-2931. doi:10.1111/j.1572-0241.2008.02118.x

Recepționat – 11.05.2022, acceptat pentru publicare – 13.07.2022

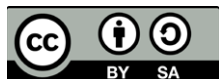
Autor corespondent: Iurii Bazeliuc, e-mail: iurii.bazeliuc@usmf.md

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

Declarația de finanțare: Autorii declară lipsa de finanțare.

Citare: Bazeliuc I, Bour A. Patologia rară a cecului. *Revista literaturii* [The rare pathology of the cecum. Literature review]. *Arta Medica*. 2022;84(3):46-52.

STUDII ȘTIINȚIFICE



DOI: 10.5281/zenodo.7306072

UDC: 616.61-006-033.2:616.146-007.272-089

CANCER RENAL CU TROMB METASTATIC ÎN VENA CAVA INFERIOARĂ: ABORDARE CHIRURGICALĂ MULTIDISCIPLINARĂ

RENAL CANCER WITH METASTATIC THROMBUS IN THE INFERIOR VENA CAVA: MULTIDISCIPLINARY SURGICAL APPROACH

Aurel Țurcan¹

¹ Cursul de Chirurgie Cardiacă și Vasculară, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova

Rezumat

Obiective. Cancerul renal este al 6-lea cel mai diagnosticat cancer în lume, cu o rată a mortalității de 4,4%. Tumorile renale maligne se caracterizează prin extindere cu tromb tumoral la nivelul sistemului venos în 4-14% din numărul total de cazuri diagnosticate. Scopul lucrării a fost evidențierea importanței aplicării tratamentului chirurgical în cancerurile renale cu tromb metastatic în vasele magistrale și optimizarea tehnicilor chirurgicale aplicate.

Material și metode. Lucrarea reprezintă un studiu retrospectiv, fiind analizate fișele medicale ale 39 pacienți. Abordul chirurgical a fost realizat prin laparotomie xifo-pubiană în 29 (74,36%) cazuri, laparotomie Leclerc – 6 (15,38%), sternolaparotomie Leclerc (Mercedes) – 3 (7,69%), sternolaparotomie – 1 (2,56%).

Rezultate. Durata medie a intervențiilor chirurgicale a fost de 315±18,7 minute. Hemoragia intraoperatorie în medie a constituit 1900±158 ml. Durata medie de spitalizare postoperatorie a fost de 10±2,1 zile. Au fost înregistrate 2 (5,12%) decese perioperatorii. Perioada postoperatorie precoce a decurs fără complicații în 35 cazuri și a implicat reintervenție pentru hemostază chirurgicală în 4 (10,25%) cazuri. Invazia celulelor tumorale în peretele venei cave inferioare a fost confirmată histologic.

Concluzii. Abordul și tehnicile chirurgicale aplicate (laparotomie cu mobilizarea venei cave inferioare retrohepatic) în cadrul clinicii, sunt standardul de bază în atingerea unei siguranțe maxime intraoperatorii pentru minimalizarea riscului hemoragic, a tromboembolismului pulmonar și decesului intraoperator.

Cuvinte cheie: cancer renal, tromb metastatic, vena cavă inferioară

Summary

Objectives. Kidney cancer is the 6th most diagnosed cancer in the world, with a mortality rate of 4.4%. Malignant renal tumors are characterized by tumoral thrombosis in the venous system in 4-14% of the total number of diagnosed cases. The aim of the study was to highlight the importance of applying surgical treatment in renal cancers with metastatic thrombus in the main vessels and optimizing the applied surgical techniques.

Material and methods. This outwork is based on a retrospective study, analyzing the medical records of 39 patients. The surgical approach was median laparotomy 29 (74,36%), Leclerc "Mercedes" laparotomy 6 (15,38%), Leclerc "Mercedes" sternolaparotomy – 3 (7,69%), sternolaparotomy – 1 (2,56%).

Results. The average duration of the surgery was 315±18,7 minutes. The average intraoperative hemorrhage consisted of 1900±158 ml. The average duration of postoperative hospitalization was 10±2,1 days. Perioperative death occurred in 2 (5,12%) cases. The early postoperative period was uncomplicated in 35 cases and involved reoperation for surgical hemostasis in 4 (10,25%) cases. Tumor cell invasion of the inferior vena cava wall has been histologically confirmed.

Conclusions. The approach and surgical techniques applied in the clinic are the basic standard in achieving maximum intraoperative safety to minimize the risk of bleeding, pulmonary thromboembolism and intraoperative death.

Keywords: kidney cancer, metastatic thrombus, inferior vena cava

Introducere

Tumorile rinichilor au început să fie descrise în literatură acum 150 de ani. König a fost unul dintre primii care a descris, în 1826, doi pacienți cu „sarcom medular de rinichi”, apoi, în 1883, această patologie a fost raportată de către Grawitz, după care aceste tumori au început să fie numite în numele lui. În 1921 tumorile de rinichi au fost numite „hipernefrom” și apoi – „cancer hipernefroid”. În 1964 Riches a prezentat o descriere detaliată a tumorii Grawitz, sau hipernefrom, și a arătat că aceasta nu este altceva decât un adenocarcinom,

care provine din epiteliul diferitor părți ale nefronului. Actualmente, aceste tumori sunt numite „carcinom renal”, și sunt descrise morfologic drept carcinom cu celule renale.

Carcinomul renal constituie aproximativ 3% din toate neoplasmul și 90% din totalul cancerelor renale. Tipul dat de neoplasm cuprinde mai mult de 10 subtipuri histologice, dintre care carcinomul renal cu celule clare (hipernefromul) este cel mai frecvent întâlnit și responsabil pentru cele mai multe decese cauzate de această patologie. Cancerul renal este al 6-lea cel mai diagnosticat cancer în lume, cu o rată a

mortalității de 4,4% [1]. O caracteristică a tumorilor renale maligne este faptul că acestea se pot extinde prin tromb tumoral la nivelul sistemului venos. În 4-10% din cazuri este prezent un tromb în vena cavă inferioară (VCI), ceea ce se asociază cu un prognostic rezervat [4]. În 1987, R. Neves a introdus clasificarea trombilor în VCI (în modificarea lui Nesbitt J.) care arată în fel următor: nivelul I - subhepatic; nivelul II - intrahepatic; nivelul III - suprahepatic; nivelul IV - cu răspândire în atriu drept [2]. Clasificarea în funcție de nivelul cranial al trombului metastatic în VCI (Novick) (Figura 1): Tip I – la nivelul venelor renale; tip II – la nivelul venelor hepatice; tip III - mai sus de venele hepatice; tip IV - atriu drept. Primele trei tipuri aparțin grupului de trombi subdiafragmatici. Tipul IV este divizat în intrapericardic și intraatrial (Figura 2). Ca rezultat, complexitatea intervenției chirurgicale – nefrectomia radicală și trombectomia din vena cava, crește considerabil, devenind o provocare pentru echipa chirurgicală în ceea ce ține de tactica chirurgicală. Conform datelor literaturii de specialitate, atitudinea chirurgicală agresivă rămâne a fi standardul terapeutic de aur al acestor cazuri [3, 4].

Materiale și metode

Această lucrare este efectuată în baza unui studiu retrospectiv, fiind analizate fișele medicale ale pacienților cu acordul Comitetului de Etică al IMSP Spitalul Clinic Republican "Timofei Moșneaga". Au fost studiate cazurile de cancer renal cu tromb metastatic în vasele magistrale care au fost supuse intervenției chirurgicale – nefrectomie radicală și trombectomie din vena cavă inferioară, cu restabilirea integrității peretelui vascular în cadrul secției de Chirurgie vasculară, IMSP Spitalul Clinic Republican "Timofei Moșneaga", Chișinău, Republica Moldova, în perioada anilor 2000-2022. Pacienții au fost diagnosticați conform unor protocoale imagistice standard: ultrasonografia (USG) abdominală 2D (ca metodă de screening) (figura 3), ultrasonografia Duplex (figura 4), tomografia computerizată a abdomenului în regim angiografic (figura 5), angiografie DSA (figura 6).

Criteriile de includere în studiu au fost: pacient operat în cadrul secției Chirurgie vasculară, IMSP Spitalul Clinic Republican "Timofei Moșneaga", cu cancer renal cu celule clare confirmat histopatologic cu invazie trombotică în vena cavă inferioară. Respectându-se aceste criterii în studiu au fost incluși 39 pacienți.

Lotul de pacienți a inclus 31 bărbați (79,48%) și 8 femei (20,52%). În ce privește afectarea renală, s-a atestat rinichi tumoral pe stânga – 7 (17,95%) cazuri, rinichi tumoral pe dreapta – 32 (82,05%) cazuri. Conform clasificăției Novick, pacienții a fost repartizați în felul următor: 19 pacienți (48,72%) cu afectare de tip I – la nivelul vv. renale, de tip II – 10 pacienți (25,64%), de tip III – 6 (15,38%), de tip IV cu tromb metastatic în atriu drept – 4 (10,26%).

Intervențiile chirurgicale au fost efectuate cu anestezie generală. Într-un caz, preoperator, a fost montat cateter peridural pentru anestezie continuă cu scopul minimalizării efectului șocogen și recuperării postoperatorii precoce (tendință relativ nouă aplicată în clinica noastră). Într-un

singur caz a fost folosit circuitul extracorporal (CEC) pentru înlăturarea trombului metastatic cu extindere în atriu drept, cazul fiind soldat cu deces intraoperator, cauza fiind sindromul coagulării intravasculare diseminate.

Abordul chirurgical a fost laparotomie xifo-pubiană în 29 de cazuri (74,36%), laparotomie Leclerc – 6 (15,38%), sternolaparotomie Leclerc (Mercedes) – 3 (7,69%), sternolaparotomie – 1 (2,56%). La 9 (23,08 %) din pacienți a fost practică mobilizarea VCI retrohepatic prin mobilizarea și torsiunea ficatului spre stânga (figura 7). Acest procedeu a permis controlul intraoperator sigur asupra VCI, reducerea considerabilă a hemoragiilor în timpul cavatomiei. O astfel de abordare a fost practică la pacienții operați după anul 2016 cu excepția unui caz care s-a soldat cu decesul pacientului din cauza tromboemboliei masive a arterelor pulmonare intraoperator.

În cazurile cu rinichi tumoral pe stânga în primă etapă s-a efectuat decolarea coloepiploică, iar ulterior cologastrică. O manevră vasculară importantă a fost izolarea, clamparea și secționarea arterei renale cu scopul reducerii riscului hemoragic și diminuării debitului circulației colaterale. Pentru tumorile situate în partea dreaptă sau cu extinderea trombului retrohepatic s-a efectuat mobilizarea hepatică dreapta-stânga prin secționarea ligamentelor hepatice. Decolarea segmentului cav în toate cazurile a fost efectuată superior și inferior de segmentul afectat de tromb metastatic. De asemenea, a fost ancorată și vena contralaterală. După clamparea axului venos a fost practică cavotomia, trombectomia și exereza în bloc a segmentului tumoral vizibil macroscopic. Restabilirea integrității peretelui vascular al VCI a fost efectuată prin: protezare (proteza sintetică) (figura 8) în 9 cazuri (23,08%), plastică cu *patch* (figura 9) – 11 (28,21%) cazuri (dintre care unul a fost *patch* safen, unul din pericard bovin, celelalte fiind din material sintetic), cavorafie (figura 10) – 19 (48,72%) cazuri prin aplicarea suturii surjet simplu.

Rezultate

Durata medie a intervențiilor chirurgicale a fost de $315 \pm 18,7$ minute. Hemoragia intraoperatorie în medie a constituit 1900 ± 158 ml, toate cazurile necesitând transfuzii de sânge izogrup. La toți pacienții s-a efectuat nefrectomie laparotomică radicală, care include limfodisecție retroperitoneală și rezecția VCI cu reconstrucția ei ulterioară, sau trombectomie din ea. La 9 (23,07%) pacienți s-a practicat laparotomie tip Leclerc (Mercedes) cu mobilizarea și torsiunea ficatului pentru controlul adecvat al v. cave inferioare, inclusiv retrohepatic.

Durata medie de spitalizare postoperatorie a fost de $10 \pm 2,1$ zile. Au fost înregistrate 2 (5,12%) decese intraoperatorii: 1 (2,06%) caz după heparinizarea pacientului pentru circulația extracorporală (CEC) s-a declanșat o hemoragie difuză necontrolată; 1 (2,06%) caz – tromboembolie masivă a arterelor pulmonare din tromb metastatic VCI.

Perioada postoperatorie precoce a decurs fără complicații în 32 (82,05%) cazuri și a implicat reintervenție pentru hemostază chirurgicală în 4 (10,25%) cazuri. La 22 (56,41%) din 39 pacienți invazia celulelor blastice în peretele VCI a fost

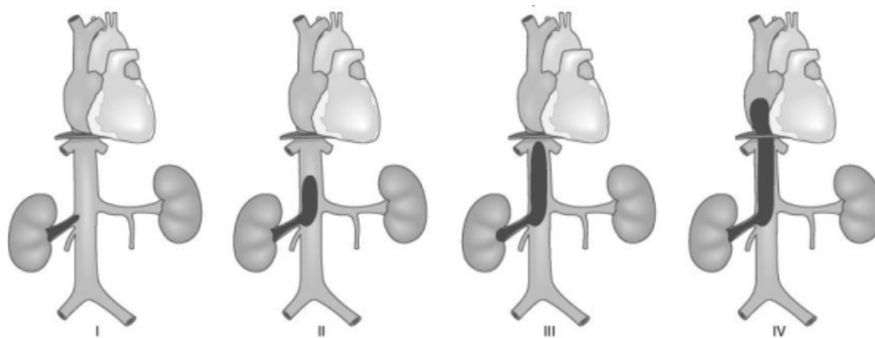


Figura 1. Clasificarea Novick în funcție de nivelul cranial al trombului metastatic în VCI

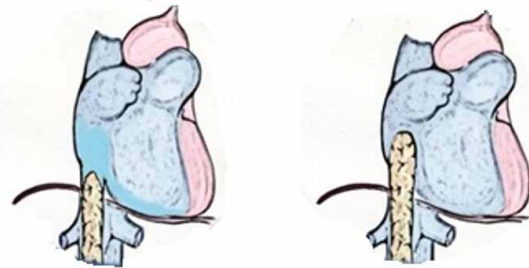


Figura 2. Tromb metastatic în VCI, tip IV, conform clasificării Novick: a) intrapericardic; b) intraarterial

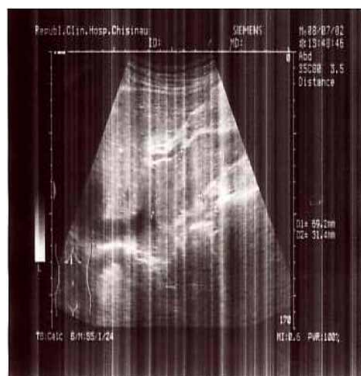


Figura 3. USG abdominală

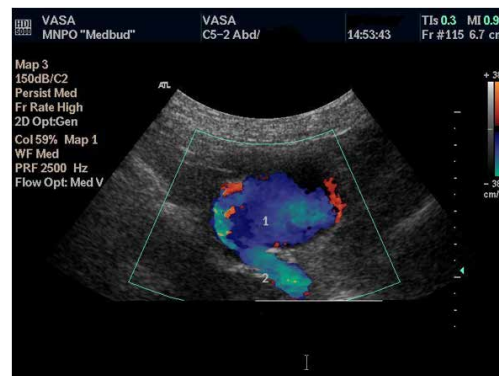


Figura 4. USG Duplex

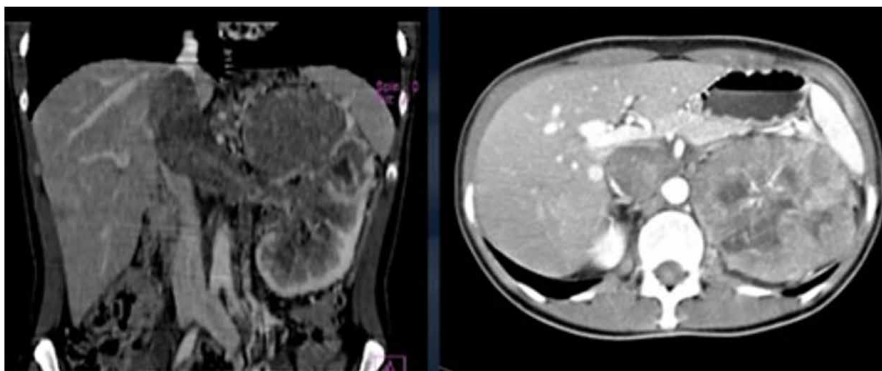


Figura 5. Tomografie computerizată în regim angiografic

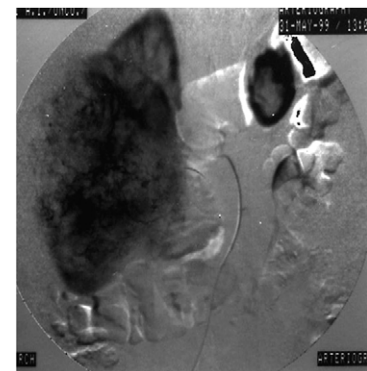


Figura 6. Angiografie DSA



Figura 7. Mobilizarea ficatului

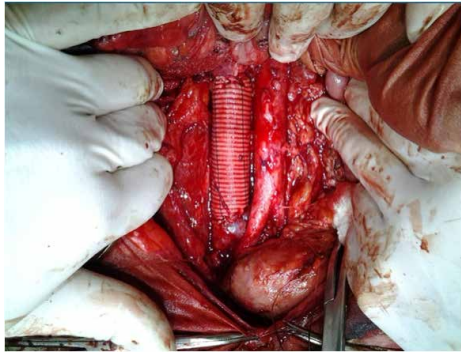


Figura 8. Protezarea VCI

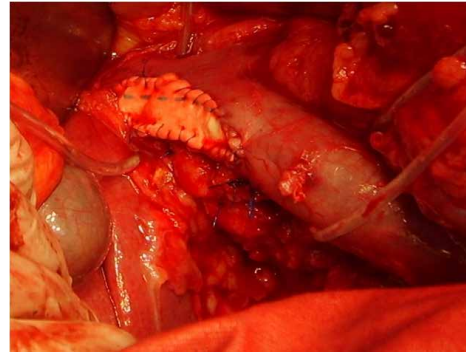


Figura 9. Plastia VCI cu patch

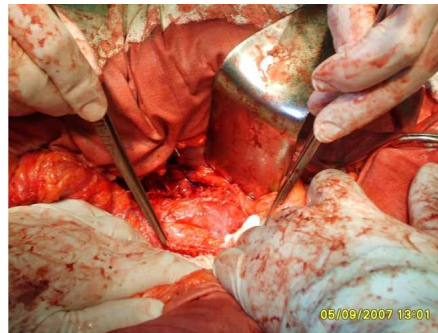


Figura 10. Cavorafia

verificată histologic postoperator, ce argumentează rezecția peretelui vascular în orice caz suspect.

Toți pacienții au fost supravegheați timp de 6 luni postoperator, zonele de reconstrucție permeabile, funcționale, trombi restanți – absenți, bolnavii fiind direcționați la specialiștii oncologi și urologi.

Discuții

Carcinomul cu celule renale (CCR) reprezintă cea mai frecventă formă de cancer renal. Printre factorii de risc se numără fumatul, obezitatea și hipertensiunea arterială, precum și boala chistică renală dobândită, asociată cu boala cronică renală în stadiu terminal [5].

Triada clasică care include durere în flanc, hematurie și formațiune abdominală palpabilă este rară și se corelează cu o evoluție agresivă. Utilizarea pe scară largă a modalităților sofisticate de diagnostic imagistic a dus la o creștere a detectării accidentale a tumorilor renale și, în prezent, peste 70% dintre CCR sunt detectate întâmplător prin investigații imagistice neinvazive [5].

Formarea trombilor tumorali este un aspect caracteristic al CCR și, împreună cu prezența metastazelor, reprezintă un factor de prognostic negativ. Creșterea intravasculară a tumorii de-a lungul venei renale în vena cavă inferioară apare la până la 10% din toți pacienții cu CCR, iar extinderea ulterioară a tumorii care ajunge în atrium drept este detectată la aproximativ 1% din toți pacienții [5].

Nefrectomia radicală și trombectomia din vena cavă inferioară rămâne opțiunea standard de management al pacienților cu cancer renal cu tromb metastatic în vena cavă inferioară. Trombii metastatici în VCI de nivel I sau II sunt tratați prin disecția VCI cu clamparea venei renale contralaterale și a VCI deasupra și dedesubtul trombului, urmată de cavotomie și trombectomie [6].

S-a demonstrat că, în cazul trombilor de nivel III din VCI, trombectomia poate fi efectuată fără a utiliza tehnici de bypass, evitându-se astfel practic complicațiile neurologice, pulmonare sau coagulopatiile. În cazul trombozelor de nivel IV, se poate evita bypass-ul venovenos sau cardiopulmonar dacă trombul este liber (nu este aderat la atrium), utilizând abordul intraabdominal, urmat de divizarea diafragmei. Astfel, se controlează VCI intrapericardică și atrium drept, iar trombul este înlăturat cu degetele spre VCI sub venele suprahepatice [6].

Dacă se utilizează ligatura și divizarea tuturor venelor retrohepatice, nu este necesar să fie clampat hilul hepatic în tromboza de nivel III înainte de trombectomie [6].

Un bilanț preoperator cuprinzător, care să includă imagistică de înaltă calitate, analize de sânge și consultări adecvate, este necesar pentru toți pacienții. Scopul intervenției chirurgicale este rezecția completă a întregii formațiuni tumorale, ceea ce necesită o echipă chirurgicală abilă pentru o astfel de procedură dificilă și este frecvent asociată cu o rată ridicată de morbiditate și mortalitate perioperatorie. Tomografia computerizată (CT) sau rezonanța magnetică nucleară (RMN) preoperator este esențial pentru planificarea chirurgicală. Abordarea chirurgicală este determinată de nivelul trombului tumoral.

Din punct de vedere conceptual, abordul și tehnicile chirurgicale aplicate în cadrul clinicii, sunt pilonul de bază în atingerea unei siguranțe maxime intraoperatorii pentru minimalizarea riscului hemoragic, a trombembolismului pulmonar și decesului intraoperator.

Concluzii

Implicarea venei cave inferioare reprezintă un aspect complicat al cancerului renal, fiind unicul tip de tumoră ce infiltrază peretele acestui vas, demonstrat și histologic.

Avansarea tehnicilor chirurgicale și colaborarea pe larg a specialiștilor din diverse ramuri: chirurghi vascolari, cardio-chirurghi, imagiști, oncologi, urologi, echipa ATI, permit implementarea pe larg a tacticilor agresive de extirpare renală cu ulterioara refacere a venei cave prin diverse modalități și materiale.

Nefrectomia și trombectomia din vena cavă inferioară în cazul hipernefroamelor cu tromb metastatic în vena cavă

inferioară pot fi efectuate în siguranță cu o rată înaltă de supraviețuire la distanță a pacienților.

Suportul de circulație extracorporală este necesar doar în cazurile de extindere intracardiacă a trombului metastatic.

Mobilizarea venei cave pe tot parcursul, inclusiv retro-hepatic, permite un control eficient al trombului metastatic și diminuarea pierderilor sanguine intraoperator.

Bibliografie

1. Kvastunov RA, Yusifova AA. Renal cancer accompanied by severe thrombosis of the inferior venacava: a surgical approach. Vestnik VolGMU. 2017;2(62):136-140. (In Russ.)
2. Radak D, Milojevic P, Babic S, et al. Renal tumor with tumor thrombus in inferior vena cava and right atrium: the report of five cases with long-term follow-up. Int Urol Nephrol. 2011;43(4):1033-1038. doi:10.1007/s11255-011-9937-6
3. Mandhani A, Patidar N, Aga P, Pande S, Tewari P. A new classification of inferior vena cava thrombus in renal cell carcinoma could define the need for cardiopulmonary or venovenous bypass. Indian J Urol. 2015;31(4):327-332. doi:10.4103/0970-1591.166459
4. Antoine SG, Pfeifer Z, Carroll AM, Reece TB, Lloyd GL. Management of locally advanced renal cell carcinoma. AME Med J. 2021;6:5-5. doi:10.21037/amj-20-79.
5. Oltean MA, Matuz R, Sitar-Taut A, Mihailov A, Rednic N, Tantau A, Toganel R, Minciuna IA, Orasan O, Muresan F, Cozma A. Renal Cell Carcinoma With Extensive Tumor Thrombus Into the Inferior Vena Cava and Right Atrium in a 750-Year-Old Man. Am J Mens Health. 2019 May-Jun;13(3):1557988319846404. doi:10.1177/1557988319846404
6. Jiménez-Romero C, Conde M, de la Rosa F, Manrique A, Calvo J, Caso Ó, et al. Tratamiento de la trombosis de vena cava inferior asociada a los tumores renales. Cir Esp. 2017;95:152-159.

Recepționat – 02.09.2022, acceptat pentru publicare – 06.11.2022

Autor corespondent: Aurel Țurcan, e-mail: aurelțurcan@gmail.com

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

Declarația de finanțare: Autorul declară lipsa de finanțare.

Citare: Țurcan A. Cancer renal cu tromb metastatic în vena cava inferioară: abordare chirurgicală multidisciplinară [Renal cancer with metastatic thrombus in the inferior vena cava: multidisciplinary surgical approach]. Arta Medica. 2022;84(3):53-57.



DOI: 10.5281/zenodo.7306083

UDC: 616.366-002.1

ASPECTE ASUPRA ETIOPATOGENIEI ȘI CARACTERISTICILE CLINICO-EVOLUTIVE ALE COLECISTITEI ACUTE ACALCULOASE

ASPECTS OF ETIOPATHOGENY AND CLINICAL AND EVOLUTIVE CHARACTERISTICS OF ACUTE ACALCULOUS CHOLECYSTITIS

Vladimir Hotineanu¹, academician AȘ RM, dr. hab. în șt. med., prof. univ., **Viorel Moraru**¹, dr. în șt. med., conf. univ., **Petru Bujor**¹, dr. hab. în șt. med., prof. univ., **Ruxandra Știrbu**³, studentă anul VI, **Galina Pavliuc**¹, dr. în șt. med., conf. univ., **Sergiu Bujor**², dr. în șt. med., cercet. științific

¹ Catedra Chirurgie nr. 2, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova

² Laboratorul Hepatochirurgie, Catedra Chirurgie nr. 2, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova

³ Facultatea de Medicină nr. 1, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova

Rezumat

Obiective. Factorii predispozanți tradiționali ai colecistitei acute acalculoase sunt considerați stările critice, repaos alimentar, nutriție parenterală, sepsis. Remarcăm o incidență a afecțiunii la mai mulți dintre pacienții noștri în absența acestor factori, fapt ce ne-a determinat efectuarea acestui studiu. Scopul lucrării a fost de a estima rata și caracteristicile clinico-evolutive ale colecistitei acute acalculoase, în scopul identificării factorilor de risc.

Material și metode. S-au analizat 142 bolnavi colecistectomizați cu colecistită acută. Colecistita acută acalculoasă a fost definită prin: 1) absența calculilor/sladului biliar la investigațiile ecografice; 2) confirmare intraoperatorie a colecistitei acute fără calculi; 3) certificarea morfologică a diagnosticului. S-au analizat indicii demografici, clinici, parametrii intraoperatori ai bolnavilor divizați în 2 loturi: I – colecistită acută acalculoasă; II – colecistită acută calculoasă.

Rezultate. Au corespuns criteriilor colecistitei acute acalculoase 14 (9,9%) cazuri. Raportul bărbați/femei în lotul I a fost de 11/3 și 49/79 în lotul II ($p < 0,01$). Vârsta medie în I și II loturi a fost de $48 \pm 2,3$ și $57 \pm 1,2$ ani, respectiv ($p < 0,05$). În lotul I patologii concomitente au fost mai frecvent – 78,6% comparativ cu 32% în lotul II ($p < 0,001$). Investigațiile endoscopice au evidențiat reflux duodeno-gastral la majoritatea pacienților cu colecistită acută acalculoasă (71,4%), ce indică asupra rolului creșterii presiunii intraduodenale în etiopatogenia ei. La 6 (42,9%) bolnavi cu colecistită acută acalculoasă s-au stabilit forme distructive cu un curs fulminant al inflamației în decurs de 72 ore.

Concluzii. Putem presupune că perturbările motilității gastro-duodenale cu elemente de duodenostază posedă un rol în etiopatogenia inflamației non-calculoase a vezicii biliare. Evoluția rapidă a procesului inflamator în colecistita acută acalculoasă necesită tratament chirurgical precoce.

Cuvinte cheie: colecistită acută acalculoasă, colecistită acută calculoasă

Summary

Objectives. Usual predisposing factors of acute acalculous cholecystitis are critical conditions, prolonged fasting, parenteral nutrition, sepsis. However, we notice an incidence of acute acalculous cholecystitis in several of our patients in the absence of these factors. This fact determined us to initiate this study. The aim of the study was to estimate the rate, clinical and evolutive characteristics of acute acalculous cholecystitis in order to identify the risk factors.

Methods and materials. There were analyzed 142 cholecystectomized patients with acute cholecystitis. Acute acalculous cholecystitis was defined by: 1) absence of gallstones/biliary sludge at ultrasound examination; 2) intraoperative confirmation of acute acalculous cholecystitis; 3) diagnosis by morphological certification. The demographic, clinical and intraoperative parameters of the patients divided into 2 groups: I – acute acalculous cholecystitis and II – acute calculous cholecystitis were analyzed.

Results. The acute acalculous cholecystitis criteria was met by 14 (9.9%) cases. The male/female ratio in acute acalculous cholecystitis was 11/3 compared to 49/79 in the group II ($p < 0.01$). The mean age in the I and II groups was 48 ± 2.3 and 57 ± 1.2 years, respectively ($p < 0.05$). Comorbidities were more frequent in acute acalculous cholecystitis – 78.6% compared to 32% in group II ($p < 0.001$). Preoperative endoscopy showed evident duodeno-gastric reflux in almost all acute acalculous cholecystitis patients (71.4%), which indicates the role of intraduodenal pressure growth in its etiopathogeny. In 6 (42.9%) patients with acute acalculous cholecystitis, destructive forms with a fulminant course of inflammation were established during 72 hours.

Conclusions. We can assume that the disruptions of the gastro-duodenal motility with elements of duodenostasis play a certain role in the development of non-calculous inflammation of the gallbladder. The rapid evolution of the inflammatory process in acute acalculous cholecystitis requires early surgical treatment.

Keywords: acute acalculous cholecystitis, acute calculous cholecystitis

Introducere

Colecistita acută acalculoasă (CAA), gnoseologic, este definită ca inflamație de colecist în absența calculilor sau a sladjului biliar confirmate sonografic, incidența căreia conform datelor literaturii de specialitate cuprinde cca 2-15% cazuri din totalul de colecistite acute [1, 2]. În mod clasic CAA e caracteristică unui pacient în stare critică, trecut de a șasea decadă, care primește asistență de îngrijire intensivă pentru o altă afecțiune [3].

Primul caz de CAA a fost raportat de Duncan J. în 1844 la un pacient operat pentru hernie femurală [4]. În secolul următor a fost publicat un număr redus de cazuri de CAA, de regulă, afecțiunea fiind atribuită anomaliilor congenitale ale ductului cistic. Boala a crescut în prevalență în a doua jumătate a secolului al XX-lea, și și-a câștigat o notorietate pe larg atunci când Lindberg E. a raportat evoluția CAA la 12 victime din războiul din Vietnam [5]. Acest lucru a determinat o revizuire a afecțiunii realizată ulterior de către Glenn F., care a documentat ratele crescute de morbiditate și mortalitate asociate cu CAA, în plus stabilind o serie de comorbidități predispozante, cum ar fi traumele, intervențiile chirurgicale anterioare, sepsisul, bolile cardiovasculare [6].

Astfel, la ora actuală, în evoluția CAA, tradițional, sunt considerați drept factori predispozanți stările critice, repaosul alimentar prelungit, nutriția parenterală totală, sepsisul, traumatismele severe, repercusiunile intervențiilor chirurgicale vasculare abdominale sau cardio-vasculare [7, 8]. Totodată, vasculitele sistemice, diabetul zaharat, patologii autoimune sunt la fel catalogate ca factori potențiali predispozanți ai CAA [9, 10].

Colecistita acută acalculoasă frecvent denotă evoluție fulminantă, asociată cu complicații severe (gangrenă, perforare, empiem), însoțită de o morbiditate și mortalitate înaltă pe fondalul decompensării comorbidităților asociate. Rata mortalității rămâne de cel puțin 30%, deoarece diagnosticul de CAA rămâne dificil de stabilit, pacienții afectați fiind în stare critică, iar boala în sine poate progresa rapid din cauza evoluției gangrenei (aproximativ 50% cazuri) și a perforației (aproximativ 10% cazuri) [11].

Actualmente, literatura de specialitate denotă un număr relativ redus de publicații dedicate acestui subiect. Totodată, unele studii denotă evoluția CAA la persoanele tinere, în absența unor comorbidități semnificative, afecțiunea fiind descrisă chiar și în cadrul chirurgiei pediatrice. E de remarcat faptul că CAA determină de la 50% până la 70% din toate

cazurile de colecistită acută la copii, drept factori declanșatori fiind considerați deshidratarea, infecțiile bacteriene și virale acute [12, 13].

În acest context, pare a fi plauzibilă implicarea altor factori în etiopatogenia CAA, diferiți de cei tradiționali, și după remarca elegantă a mai multor autori – o prezentare ”de novo” a CAA din punct de vedere etiopatogenetic [3, 9].

Experiența clinică acumulată în timp a remarcat o incidență a CAA la mai mulți dintre pacienții noștri în absența factorilor predispozanți clasici, fapt ce ne-a determinat efectuarea acestui studiu. În acest context, sub conducerea remarcabilului savant și chirurg, academicianului V. Hotineanu, a fost inițiată o cercetare, **obiectivele studiului** constituind estimarea incidenței CAA cu specificarea caracteristicilor sale clinico-evolutive în scopul identificării factorilor de risc asociați, precum și pentru a evalua cursul clinic și rezultatele tratamentului acestor pacienți.

Material și metode

Studiul dat a inclus analiza prospectivă a 142 bolnavi cu vârstă cuprinsă în limitele de 24-78 ani, operați consecutiv, fie prin abord deschis, fie laparoscopic, pentru colecistită acută, în perioada anilor 2017-2019, în Clinica chirurgicală ”Constantin Țăbărnă”, IMSP SCM ”Sfânta Treime”, a Catedrei Chirurgie nr.2 a USMF ”Nicolae Testemițanu”. Acordul informativ de participare în studiu a fost propus și semnat de pacienți.

Colecistita acută acalculoasă a fost definită prin următoarele criterii: 1) absența calculilor sau a sladjului biliar la examinările imagistice cu semiotică ecografică corespunzătoare colecistitei acute; 2) confirmare intraoperatorie a colecistitei acute fără calculi; 3) certificarea morfologică a diagnosticului de colecistită acută în baza examinării ulterioare a pieselor postoperatorii.

Diagnosticul de colecistită acută a fost stabilit în concordanță cu criteriile discutate și recunoscute la reuniunea de Consens Internațional „Diagnostic criteria and severity assessment of acute cholecystitis: Tokyo Guidelines.”, 2007, 2013, 2018 (tabelul 1) [14, 15].

Severitatea colecistitei acute a fost clasificată în III grade: I – blândă, II – moderată; III – severă [14]. Gradul I a fost definit drept colecistită acută la pacient fără nici o disfuncție de organ și modificări limitate ale colecistului, făcând colecistectomia o procedură cu risc scăzut. Gradul II este asociat cu absența disfuncției de organe, dar se caracterizează

Tabelul 1

Criteriile diagnostice ale colecistitei acute (Tokyo Guidelines)

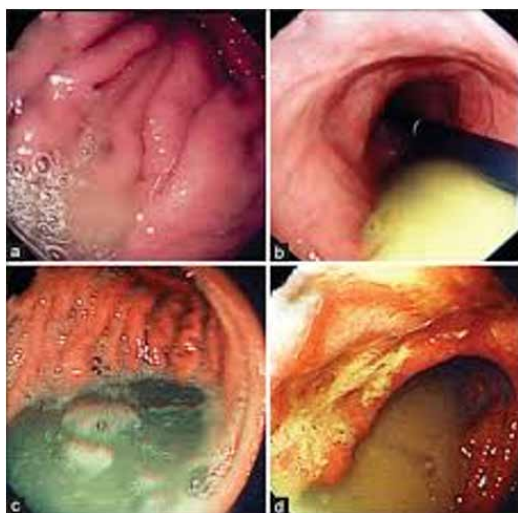
Criteriile diagnostice
A. Semne locale ale inflamației (1) Semnul Murphy (2) Cadranul abdominal superior drept: formațiune/durere/sensibilitate
B. Manifestări sistemice ale inflamației (1) febră, (2) creșterea proteinei C reactive, (3) leucocitoză
C. Semne imagistice: semne ecografice caracteristice colecistitei acute
Diagnosticul prezumtiv (suspectat): un element al A + un element al B
Diagnosticul definitiv: un element al A + un element al B + C
<i>Notă: hepatita acută, alte patologii abdominale acute sunt excluse, colecistita cronică este exclusă</i>

prin modificări extinse ale vezicii biliare, rezultând dificultăți tehnice în efectuarea colecistectomiei în condiții de siguranță. S-a caracterizat, de regulă, printr-o leucocitoză marcată, formațiune palpabilă în cadranul abdominal superior drept, o durată a afecțiunii mai mult de 72 ore, cercetările imagistice indicând modificări inflamatorii semnificative ale vezicii biliare. Gradul III a fost definit ca colecistită acută cu disfuncție de organe, pacientul necesitând pregătire preoperatorie în condițiile secției de terapie intensivă.

Reieșind din ipoteza rolului duodenostazei în etiopatogenia colecistitei acute acalculoase, a fost utilizat pre- și postoperator un chestionar standard de evaluare (scor ReQuest simplificat) a simptomelor abdominale funcționale. Frecvența evoluției semnelor clinice specifice tulburărilor funcționale ale duodenului, asociate cu dureri abdominale, a fost specificată în ordine ascendentă cu aplicarea următoareii

scale: 0 – *deloc sau rar* (prezența simptomului în mai puțin de 10% de episoade cu manifestări clinice); 1 – *ocasional* (prezența simptomului în mai puțin de 50% de episoade); 2 – *foarte des* (mai mult de 50% din episoade); 3 – *aproape întotdeauna* (mai mult de 80% din episoade).

Electiv, toți pacienții au fost examinați ecografic și endoscopic în perioada preoperatorie. Prezența refluxului duodeno-gastral a fost evaluată conform criteriilor clasificăției endoscopice propusă de Chang W.K. [16] (Figura 1), cu specificarea a III grade de reflux duodeno-gastral (Hotineanu V. și coaut. [17]): I – reflux slab, cu urme de bilă pe stomacul gol; II – reflux moderat cu prezența intragastrică a unei cantități moderate de lichid bilios și III – reflux pronunțat, atunci când depistăm în stomac o cantitate considerabilă de bilă vâscoasă, stază cu impregnarea mucoasei gastrice.



- a)** mucoasa gastrică normală cu suc gastric transparent;
b) conținut intragastral cu amestec de bilă gălbuie;
c) conținut intragastral cu amestec de bilă verde intensă;
d) conținut intragastral cu bilă vâscoasă, stază și impregnarea mucoasei gastrice;

Figura 1. Criteriile endoscopice ale refluxului duodeno-gastral (imagine reprodusă din: *J Med Sci* 2016;36:1-5. Chang WK, Lin CK, Chuan DC, Chao YC. Duodenogastric reflux: Proposed new endoscopic classification in symptomatic patients.)

La pacienții cu reflux duodeno-gastral (gr. II-III) stabilit endoscopic, programul diagnostic a fost suplinit prin utilizarea metodelor radiologice de cercetare. Radioscopia multipozițională a duodenului a fost efectuată pentru a evalua dereglările de motilitate și modificările dimensionale. Metoda a fost efectuată secvențial, studiind evacuarea primară și cea secundară, de asemenea, pasajul masei baritate prin stomac, duoden și flexura duodeno-jejunală. Semiotica radiologică a duodenostazei cronice a fost evaluată cu specificarea următoarelor semne distinctive [17]: 1) Dilatarea lumenului duodenal; 2) Prezența mișcărilor antiperistaltice; 3) Reținerea suspensiei baritate în duoden peste 30-40 secunde; 4) Reflux duodeno-gastral.

În scopul standardizării rezultatelor obținute, lotul general de pacienți incluși în studiu a fost divizat în 2 grupe: I – pacienți cu colecistită acută acalculoasă și II – pacienți cu colecistită acută calculoasă. S-au analizat indicii demografici, clinici, datele investigațiilor paraclinice, parametrii intraoperatori și evoluția postoperatorie a bolnavilor.

În prelucrarea rezultatelor cantitative realizate au fost utilizate metodele statisticii variaționale. Au fost estimate valoarea mediei aritmetice (M), eroarea mediei aritmetice

(m). Aprecierea diferenței autentice între rezultatele comparative alese s-a efectuat cu folosirea criteriului Fisher-Student. Diferența dintre rezultatele obținute s-a considerat statistic autentică la valoarea $P < 0.05$, cu probabilitatea prognoșării negreșite de 95%. Datele obținute au fost stocate și prelucrate în programul Microsoft Excel și pachetele de programe de prelucrare statistică Stat 6.0.

Rezultate

Din totalul de 142 bolnavi operați, 14 pacienți au corespuns criteriilor colecistitei acute acalculoase, astfel, în studiul nostru, CAA a avut o incidență de 9,9% cazuri. Raportul bărbați/femei în lotul I și II a constituit respectiv 11/3 și 49/79 ($p < 0.01$) cu o vârstă medie de $48 \pm 2,3$ și $57 \pm 1,2$ ani, respectiv ($p < 0.05$), fiind constatată o predominare evidentă a sexului masculin în cazul colecistitei acute acalculoase.

Analiza semiologiei la bolnavii incluși în studiu a relevat anumite elemente specifice ale tabloului clinic, în special disconfort postprandial au menționat toți bolnavii lotului CAA. Doar în 5 (35,7%) cazuri bolnavii au acuzat dureri strict localizate la nivelul hipocondrului drept cu ocazia

internării, pe când în 9 (64,3%) observații simptomatologia care a determinat adresarea pacientului la medic a fost datorată sindromului dispeptic, ulterior fiind diagnosticată colecistita acută. În tabelul 2 sunt prezentate manifestările clinice în lotul bolnavilor cu CAA.

Analizând datele clinice am consemnat 3 forme clinico-evolutive:

I – cu predominarea semnelor clinice caracteristice în particular colecistitei acute;

II – cu predominarea semnelor clinice caracteristice duodenostazei și disfuncției gastro-intestinale;

III – mixtă, caracterizată prin alternanța semnelor clinice “biliare” cu cele “duodenale” (Figura 2).

Ținem să menționăm faptul că studiul nostru nu a evidențiat vreo corelație între prezența inflamației acute a vezicii biliare la bolnavii cu CAA și preponderența anumitor simptome în tabloul clinic. Am putea spune chiar că nu există nici o astfel de corelație certă, tabloul clinic fiind mult mai complex și determinat de implicarea mai multor mecanisme etiopatogenetice.

În același timp, analiza comparativă a tabloului clinic efectuată în grupele de studiu a constatat în cazul colecistitei

Tabelul 2

Semiologia clinică în lotul bolnavilor cu colecistită acută acalculoasă (n=14)

Simptom	No	% pacienți	Indicele scalar de frecvență
Disconfort postprandial	14	100	3
Dureri epigastrale surde	7	50	2
Dureri abdominale colicative	2	14,3	1
Dureri subcostale pe dreapta	5	35,8	1
Grețuri periodice	5	35,8	2
Vomă	3	21,4	1
Flatulență	6	42,9	2
Febră	12	85,7	3

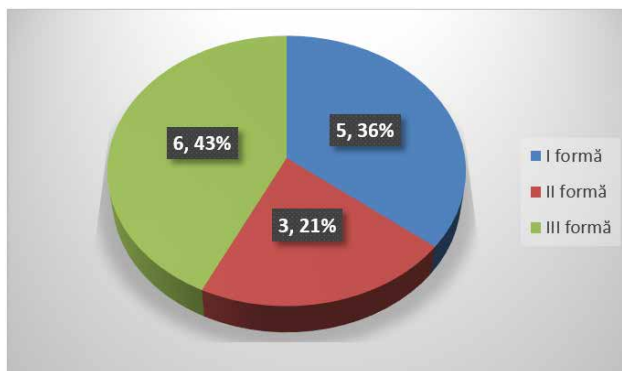


Figura 2. Repartizarea pacienților în funcție de prevalența manifestărilor clinice

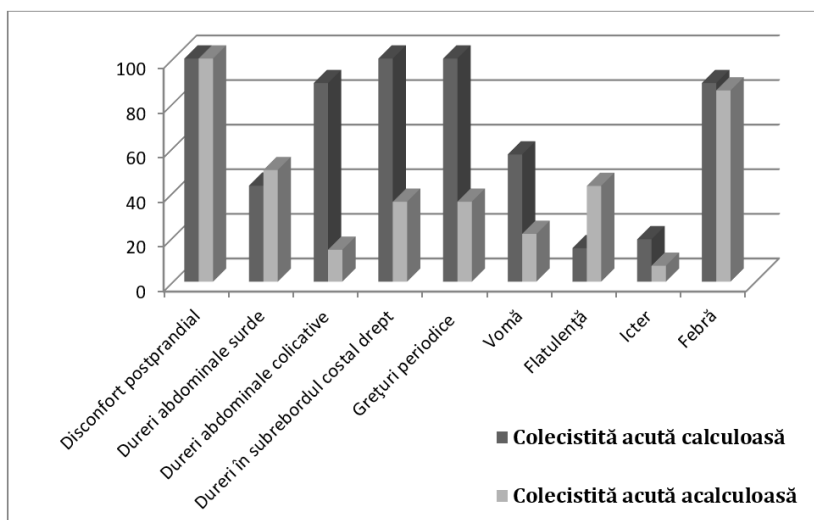


Figura 3. Semiologia de bază (%) în grupele de studiu

acute calculoase o predominare a manifestărilor clinice clasice, caracteristice unui proces inflamator (dureri localizate în proiecția vezicii biliare, inițial surde apoi intense, grețuri, arsuri gastrice, vomă, febră, iradierea durerilor în spate, etc.), pe când în cazul CAA au persistat mai frecvent semne clinice "șterse", caracteristice tulburărilor funcționale ale motilității tractului gastrointestinal (dureri abdominale surde, flatulență, pirozis, intoleranță la alimente grase, grețuri, etc) (Figura 3).

Cercetările endoscopice preoperatorii la bolnavii cu CAA au menționat în 10 (71,4%) observații clinice reflux biliar duodeno-gastral, inclusiv în 3 (21,4%) cazuri cu eroziuni piloro-antrale. În tabelul 3 este prezentată incidența manifestărilor endoscopice ale refluxului duodeno-gastral în lotul de bolnavi cu colecistită acută acalculoasă (n=14).

Tabelul 3

Semiologia endoscopică la bolnavii cu CAA

INDICE	N	%
Absența refluxului	4	28,6
Reflux duodeno-gastral	10	71,4
- gr.I	4	28,6
- gr.II	5	35,7
- gr.III	1	7,1
Eroziuni piloro-antrale	3	21,4

La bolnavii cu CAA și reflux duodeno-gastral gr.II-III ultimul a fost confirmat și în cadrul efectuării electivă a pasajului baritat, de regulă, stabilindu-se stare hipertensivă a unuia din segmentele duodenale (Figura 4).



Figura 4. Duodenograma la un pacient cu colecistită acută acalculoasă

Cercetările de laborator au consemnat tablou paraclinic de sindrom inflamator-infecțios în 14 cazuri (100%); hepatocitolitic – 2 (14,3%); colestatic – 1 (7,1%).

Vom nota că la bolnavii cu colecistită acută acalculoasă în 10 (78,6%) cazuri s-au consemnat asocieri comorbide (diabet zaharat – 3; hipertensiune arterială – 5; hemiplegie – 1; astmă – 1), comparativ cu 42 (32,0%) observații (p<0.001) în grupa bolnavilor cu colecistită acută calculoasă. Tot în I lot de studiu la 3 pacienți au fost notate mai mult de 1 comorbidități. Nici unul dintre bolnavii noștri nu a prezentat

stare critică, predisponibilă pentru declanșarea CAA, și care ar fi necesitat o pregătire preoperatorie în condițiile secției de terapie intensivă.

Prin abord clasic au fost operați 6 bolnavi, iar colecistectomia laparoscopică a fost efectuată în 8 cazuri, inclusiv la 1 pacient dificultățile intraoperatorii determinate de procesul inflamator extins cu modificarea anatomiei și condiții de operabilitate non-sigure au necesitat conversie către chirurgie deschisă. Repartiția bolnavilor cu CAA în conexiune cu gradul ei de severitate a remarcat Grad I în 8 (57,1%) observații și Grad II în 6 (42,9%) cazuri, Grad III nu am înregistrat.

În grupa bolnavilor cu colecistită acută acalculoasă (în 6 sau 42,9% cazuri), au predominat formele distructive (gangrenoasă – 1; flegmonoasă – 5), cu o evoluție fulminantă a procesului patologic în termeni de până la 72 ore de la debutul primelor manifestări clinice ale afecțiunii. Cercetările microbiologice ale bilei au atestat cultură pozitivă în 2 (14,3%) cazuri, în ambele observații depistându-se creșterea E. Coli. Ceilalți 12 pacienți au atestat culturi negative.

Durata medie a intervenției a constituit în lotul CAA 96,4 min comparativ cu 87,5 min la bolnavii cu colelitiază. Rata de conversie a fost similară: 7,1% (n=1) și 10,2% (n=13) respectiv în I și II lot, fiind determinată în special de dificultățile intraoperatorii de scheletizare a elementelor ligamentului hepato-duodenal pe fondalul unui proces inflamator acut extins cu risc de lezionare.

În ambele grupuri nu am consemnat complicații majore în perioada postoperatorie, mortalitate intraspitalicească nu am înregistrat. Din sumarul de 142 bolnavi operați în 15 (10,6%) cazuri au evoluat complicații postoperatorii (supurație parietală abdominală, pancreatită reactivă, ileus dinamic, rezolvate conservativ), fără careva diferență statistic semnificativă în loturile de studiu.

Durata medie de spitalizare s-a dovedit a fi mai îndelungată la bolnavii cu CAA, constituind 9,6 zile comparativ cu 6,4 zile în lotul bolnavilor cu colecistită acută calculoasă. Acest fapt și-a găsit explicare prin impunerea monitorizării mai stricte și la necesitate a compensării afecțiunilor comorbide în perioada postoperatorie. În acest sens, subgrupa dată, în mod imperativ, a determinat o conlucrare energetică cu medicii reanimatologi și generaliști, soldându-se cu o recuperare a bolnavilor în urma tratamentului instituit.

Un alt aspect "subiectiv" al duratei mai mari de spitalizare a bolnavilor cu CAA a constituit absența propriu-zisă a calculilor, fapt ce, în unele cazuri a condus spre „nehotărârea” de a institui tratamentul operator și respectiv tergiversarea lui.

Discuții

Colecistita acută acalculoasă prezintă o entitate bine recunoscută, dar încă puțin înțeleasă. În general se consideră, că CAA evoluează la pacienții cu stări critice suprapuse, traumatisme, sau leziuni combustionale majore. Totuși, în ultimele 2 decenii rezultatele publicate denotă creșterea prezentării "de novo" a CAA în absența unei stări acute sau a leziunii traumatice, cât și evoluția afecțiunii la persoanele tinere. Mai mult decât atât, este bine documentat și surprinzător faptul că circa 77-90% dintre pacienți au

dezvoltat CAA la domiciliu, fără dovezi clare de boli acute sau traume [9].

Vârsta debutului CAA discutată în cercetările anterioare, a fost raportată ca fiind mai frecventă în decada a 6-ea, comparativ cu decadele 4 și 5 în cazul colelitiizei [7]. În seria noastră, vârsta medie a constituit respectiv $48 \pm 2,3$ și $57 \pm 1,2$ ani, fapt determinat probabil de "specificul" contingentului bolnavilor spitalizați cu o pondere anuală tot mai mare a celor vârstnici, fenomen mai degrabă social decât medical. În ce privește repartizarea după gen, similar altor autori, am observat o prevalență semnificativă a bărbaților, cu un raport bărbați/femei de 4/1, compatibil și cu datele altor autori [8, 10, 11].

În ce privește afecțiunile comorbide, bolnavii din seria noastră au prezentat patologii cu repercursiuni vasculare (hipertensiune arterială – 5, diabet zaharat – 3, ictus – 1), deci maladii ce pot conduce spre microangiopatii sau sunt determinate de ele. Astfel, ipoteza expusă în studiul Hakala T. și coaut. "Microangiopathy in acute acalculous cholecystitis." (Br J Surg., 1997, [2]) asupra rolului predispozant al microangiopatiei în evoluția CAA și-a găsit oglindire și în cercetarea noastră.

Având drept obiectiv analiza caracteristicilor clinico-evolutive ale CAA ne-am axat în special asupra tabloului clinic la bolnavii loturilor de studiu. Motivul acestei "atenții" a fost determinat de raționamentul că, în cazul factorilor tradiționali recunoscuți ai CAA (stare critică, traumatism, arsuri, perioadă postoperatorie după intervenții laborioase pe TGI, sepsis, etc), tabloul clinic "chirurgical" va fi șters, încorporând pe prim plan manifestările clinice ale acestor patologii cauzative ale CAA, și doar secundar se vor exterioriza semnele și simptomele colecistitei acute propriu-zise. În acest sens am beneficiat de faptul că nici un bolnav nu a prezentat stările sus-numite.

Analiza semiologiei la bolnavii incluși în studiu ne-a surprins într-un fel prin anumite elemente specifice la bolnavii lotului CAA. Astfel, localizarea strictă a durerilor în hipocondrul drept au prezentat practic doar 1/3 din bolnavi (35,7%), în marea majoritate tabloul clinic fiind variabil și înglobând simptomatologia sindromului dispeptic de tip biliar (disconfort postprandial, dureri epigastrale surde sau colicative, grețuri, vomă).

Constatarea dată poate indica asupra rolului tulburărilor motorii gastro-duodenale cu elemente de duodenostază în calitate de factor predisponibil evoluției CAA. Drept dovadă în sprijinul acestei afirmații au constituit rezultatele cercetărilor endoscopice preoperatorii, fiind menționat refluxul biliar duodeno- gastral în 71,4% din observațiile clinice, în mod

electiv confirmat și de investigațiile radioimagistice.

Un alt aspect important al problemei reprezintă declanșarea rapidă a schimbărilor patomorfologice propriu-zise în vezica biliară, în studiul nostru fiind stabilite forme distructive aproape în jumătate din observații (6 din 14 pacienți, sau 42,9% cazuri), cu un curs fulminant al inflamației în decurs de 72 ore. Luând în considerație și ezitarea naturală a chirurgului de a recurge la intervenție chirurgicală imediată (tablou clinic "șters", absența calculilor în cadrul examinărilor ecografice repetate, speranța că tratamentul conservativ v-a ameliora evoluția afecțiunii) survine o tergiversare a actului operator, ce, în comun, impun deja probleme de ordin intraoperator – proces inflamator extins cu dificultăți de vizualizare a structurilor anatomice și risc major de iatrogenie. Astfel, se formează un cerc vicios, soluționarea problemei în cauză devenind mult mai dificilă.

Sumând datele realizate, putem constata că considerările tradiționale referitoare la CAA sunt discutabile. Se pare că incidența CAA este în creștere, bazându-ne pe datele literaturii de specialitate publicate, fiind concomitent cunoscută evoluția CAA în absența factorilor predisponibili tradiționali [1, 4]. Fie că acest lucru reprezintă o consecință a tacticii chirurgicale mai agresive odată cu implementarea colecistectomiei laparoscopice, fie reprezintă o schimbare a epidemiologiei bolii de la pacienții vârstnici cu stări critice spre subiecții relativ sănătoși. Oricum, la ora actuală întrebarea rămâne deschisă și necesită investigație ulterioară.

Cu toate că patogeneza CAA la moment nu este elucidată pe deplin, studiul nostru confirmă rolul potențial al microangiopatiei în dezvoltarea inflamației acute non-calculoase a vezicii biliare. Un alt aspect etiopatogenetic important considerăm perturbările motilității gastro-duodenale cu elemente de duodenostază. Deci, putem presupune că dereglarea pasajului biliar cu biliostază induce modificarea componenței biochimice a bilei, care, pe fondal de ischemie microangiopatică, contribuie la inflamația peretelui vezicii biliare și evoluția CAA.

Concluzii

1. Incidența colecistitei acute acalculoase în studiul nostru a constituit 9,9% cazuri, afecțiunea evoluând preponderent la bărbați și caracterizându-se printr-un tablou clinic "șters" și modificări patomorfologice fulminante ale vezicii biliare.

2. Putem presupune că perturbările motilității gastro-duodenale cu elemente de duodenostază prezintă factori etiopatogenetici în evoluția colecistitei acute acalculoase.

3. Evoluția rapidă a procesului inflamator în colecistita acută acalculoasă necesită tratament chirurgical precoce.

Bibliografie

1. Orlando R 3rd, Gleason E, Drezner AD. Acute acalculous cholecystitis in the critically ill patient. Am J Surg. 1983;145(4):472-476. doi:10.1016/0002-9610(83)90042-9
2. Hakala T, Nuutinen PJ, Ruokonen ET, Alhava E. Microangiopathy in acute acalculous cholecystitis. Br J Surg. 1997;84(9):1249-1252.
3. Ganpathi IS, Diddapur RK, Eugene H, Karim M. Acute acalculous cholecystitis: challenging the myths. HPB (Oxford). 2007;9(2):131-134. doi:10.1080/13651820701315307
4. Duncan J. Femoral hernia: Gangrene of Gall Bladder; Extravasation of Bile; Peritonitis; Death. North J Med. 1844;2:151-152.

5. Lindberg EF, Grinnan GL, Smith L. Acalculous cholecystitis in Viet Nam casualties. *Ann Surg.* 1970;171(1):152-157. doi:10.1097/0000658-197001000-00022
6. Glenn F. Acute acalculous cholecystitis. *Ann Surg.* 1979;189(4):458-465.
7. Kallifas S, Ziegler DW, Flancbaum L, Choban PS. Acute acalculous cholecystitis: incidence, risk factors, diagnosis, and outcome. *Am Surg.* 1998;64(5):471-475.
8. Ryu JK, Ryu KH, Kim KH. Clinical features of acute acalculous cholecystitis. *J Clin Gastroenterol.* 2003;36(2):166-169. doi:10.1097/00004836-200302000-00015
9. Savoca PE, Longo WE, Zucker KA, McMillen MM, Modlin IM. The increasing prevalence of acalculous cholecystitis in outpatients. Results of a 7-year study. *Ann Surg.* 1990;211(4):433-437. doi:10.1097/0000658-199004000-00009
10. Wang AJ, Wang TE, Lin CC, Lin SC, Shih SC. Clinical predictors of severe gallbladder complications in acute acalculous cholecystitis. *World J Gastroenterol.* 2003;9(12):2821-2823. doi:10.3748/wjg.v9.i12.2821
11. Barie P, Fischer E. Acute acalculous cholecystitis. *J Am Coll Surg.* 1995;180(2):232-244.
12. Poddighe D, Sazonov V. Acute acalculous cholecystitis in children. *World J Gastroenterol.* 2018;24(43): 4870-4879. doi:10.3748/wjg.v24.i43.4870
13. Imamoğlu M, Sarihan H, Sari A, Ahmetoğlu A. Acute acalculous cholecystitis in children: Diagnosis and treatment. *J Pediatr Surg.* 2002;37(1):36-39. doi:10.1053/jpsu.2002.29423
14. Yokoe M, Takada T, Strasberg SM, et al. TG13 diagnostic criteria and severity grading of acute cholecystitis (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2013;20(1):35-46. doi:10.1007/s00534-012-0568-9
15. Yokoe M, Hata J, Takada T, et al. Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholecystitis (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2018;25(1):41-54. doi:10.1002/jhbp.515
16. Chang WK, Lin CK, Chuan DC, Chao YC. Duodenogastric reflux: Proposed new endoscopic classification in symptomatic patients. *J Med Sci.* 2016;36(1):1-5.
17. Hotineanu V, Hotineanu A, Bortă E, et al. Starea morfofuncțională a duodenului și impactul ei în patologia gastroduodenobiliopancreatice. *Arta Medica.* 2010;42(3):69-77.

Recepționat – 16.09.2020, acceptat pentru publicare – 06.11.2022

Autor corespondent: Viorel Moraru, e-mail: viorel_moraru@ymail.com

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

Declarația de finanțare: Autorii declară lipsa de finanțare.

Citare: Hotineanu V, Moraru V, Bujor P, Știrbu R, Pavliuc G, Bujor S. Aspecte asupra etiopatogeniei și caracteristicile clinico-evolutive ale colecistitei acute acalculoase [Aspects of etiopathogeny and clinical and evolutive characteristics of acute acalculous cholecystitis]. *Arta Medica.* 2022;84(3):58-64.

DOI: 10.5281/zenodo.7306091
UDC: 617.52-001.17-08

TRATAMENTUL ARSURILOR FACIALE THE TREATMENT OF FACIAL BURNS

Octavian Cirimpei¹, Nicoleta Nițelea²

¹ Catedra de Ortopedie și Traumatologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

² Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

Rezumat

Obiective. Arsurile faciale reprezintă una dintre cele mai severe forme de traumă din cauza asocierii leziunilor inhalatorii. Deseori se impun strategii terapeutice complexe, bazate pe o abordare multidisciplinară profund adaptată specificului fiecărui caz.

Material și metode. Am realizat un studiu descriptiv, retrospectiv în secția de Chirurgie Plastică și Arsuri a Centrului Republican de Leziuni Termice pentru maturi, IMSP Spitalul Clinic de Traumatologie și Ortopedie, pe o perioadă de 1 an (decembrie 2020 – noiembrie 2021), care a inclus pacienții ce au beneficiat de diagnostic și tratament.

Rezultate. În studiu au fost incluși 85 pacienți. Raportul femei/bărbați a fost de 1:1,65, cu vârsta medie de 50,32 ani. Managementul arsurilor faciale cuprinde examinarea primară care constă în aprecierea suprafeței afectate și profunzimii, controlul căilor respiratorii, tratamentul leziunilor și al cicatricilor, reconstrucția și reabilitarea. Tratamentul de bază a pacienților cu arsuri faciale a fost cel conservator în 73 (85,88%) cazuri, comparativ cu 12 (14,12%) bolnavi, la care a fost preferabilă efectuarea tratamentului chirurgical. Nouă (10,59%) pacienți au avut nevoie de plastie cutanată cu greafă liberă despăcată, iar reconstrucția cu lambouri a fost aplicată la 3 (3,53%) pacienți cu complicații în urma arsurilor faciale, precum ectropion al pleoapelor și cicatrici retractile.

Concluzii. Arsurile faciale sunt complexe atât din cauza reliefului facial, cât și a multitudinii de funcții și structuri implicate în această zonă.

Cuvinte cheie: arsuri faciale, leziuni inhalatorii

Summary

Objectives. Facial burns are one of the most severe forms of trauma due to the association of inhalation injuries. Complex therapeutic strategies are often required, based on a multidisciplinary approach deeply adapted to the specifics of each case.

Material and methods. We realized a descriptive, retrospective study in the Plastic and Burn Surgery Department of the Republican Center for Thermal Injuries for Adults, IMSP Clinical Hospital of Traumatology and Orthopedics, for a period of 1 year (December 2020 - November 2021), which included patients who benefited diagnosis and treatment.

Results. The study included 85 patients. The ratio of women vs men was 1:1.65, with an average age of 50.32 years. Facial burn management is based on primary examination consisting of assessment of affected area and depth, airway control, treatment of lesions and scars, reconstruction and rehabilitation. The basic treatment of patients with facial burns was conservative in 73 (85.88%) cases compared to 12 (14.12%) patients, in whom was preferable the surgical treatment. Nine (10.59%) patients needed skin grafting with a free split graft, and flap reconstruction was applied to 3 (3.53%) patients with complications from facial burns, such as ectropion of the eyelids and retracting scars.

Conclusions. Facial burns are complex due to the facial relief and the multitude of functions and structures involved in this area.

Keywords: facial burns, inhalation injuries

Introducere

Arsurile faciale reprezintă una dintre cele mai severe forme de traumă, variind de la leziuni relativ minore până la leziuni grave, debilitante, care pot avea un prognostic rezervat în ceea ce privește calitatea vieții supraviețuitorilor [1].

Conform literaturii internaționale, fața este implicată în aproximativ 2/3 din toate arsurile [2], deoarece este rareori acoperită de îmbrăcăminte sau echipamente de protecție [3]. Incidența leziunilor produse prin arsură sunt în corelație cu vârsta, regiunea geografică, statutul socioeconomic, sex și chiar sezonabilitate [4].

Fiecare arsură, prin unicitatea sa, prin gradul mare de distrucție și prin impactul major, atât fizic, cât și psihic, asupra pacientului, a prezentat întotdeauna o reală provocare pentru o echipă de specialiști, impunând strategii terapeutice

complexe, bazate pe o abordare multidisciplinară profund adaptată specificului fiecărui caz. Tratamentul pacientului ars necesită mobilizarea unor resurse considerabile, atât în perioada de spitalizare, cât și în etapa de recuperare. Una dintre cele mai grave leziuni asociate arsurilor faciale reprezintă leziunile inhalatorii, care pot pune în pericol viața pacientului.

În prezent atestăm progrese tehnologice care sunt aplicate în gestionarea arsurilor și ar putea duce la îmbunătățiri suplimentare ale morbidității și mortalității [1].

Material și metode

S-a efectuat un studiu descriptiv-retrospectiv în baza fișelor medicale ale pacienților cu acordul Comitetului de Etică al IMSP Spitalul Clinic de Traumatologie și Ortopedie.

Studiul a inclus un lot de 85 pacienți internați cu diagnosticul de arsuri faciale, fiind divizat în două subloturi comparabile: arsuri ale capului, gâtului (sublotul I) și arsuri cu localizări multiple ale corpului, inclusiv față (sublotul II). Pacienții au beneficiat de diagnostic și tratament în secția de Chirurgie Plastică și Arsuri, IMSP Spitalul Clinic de Traumatologie și Ortopedie, pe o perioadă de 1 an (decembrie 2020 – noiembrie 2021). Parametrii evaluați au fost: datele demografice (sex, vârstă, mediul de proveniență); etiologia leziunilor de arsură; caracteristicile arsurilor (suprafața arsă, profunzimea arsurii); durata spitalizării; acuzele; complicațiile leziunilor de arsură; tratamentul realizat (medicamentos, chirurgical). Datele primare au fost prelucrate computerizat prin intermediul aplicației Excel (din pachetul Microsoft Office 2016). Analiza statistică s-a efectuat prin gruparea parametrilor studiați și determinarea mediei aritmetice și a erorilor pentru valorile medii.

Rezultate

Per total au fost identificați 85 bolnavi cu arsuri faciale. Repartizarea subiecților după sex se prezintă în felul următor: femei – 32 (37,65%), bărbați – 53 (62,35%). Raportul dintre femei și bărbați este de 1:1,65. Conform mediului de proveniență am ajuns la concluzia că 31 pacienți (36,47 %) au fost din mediul urban, iar 54 pacienți (63,53 %) din cel rural. Vârsta pacienților investigați a fost cuprinsă între 18-92 ani. Vârsta medie a fost de 50,32 ani. Arsurile faciale au fost depistate mai frecvent la bolnavii cu vârsta cuprinsă între

30-39 ani, constituind 19 cazuri (22,35%) (figura 1).

Din numărul total de 85 pacienți, în 10 (11,76%) cazuri au fost înregistrate arsuri ale capului, gâtului (sublotul I), iar în 75 (88,24%) cazuri au fost arsuri cu localizări multiple ale corpului, inclusiv față (sublotul II).

Ca etiologie, cea mai mare pondere au deținut-o arsurile termice prin flacără, întâlnite în 47 (55,29%) cazuri, urmate de cele termice prin lichid fierbinte în 23 cazuri (27,05%). A fost un singur caz de arsură electrică constituind 1,18% (figura 2).

Tratamentul leziunilor postcombustionale se bazează pe analiza clinică a leziunilor de arsură prin aprecierea suprafeței afectate și profunzimii.

Stabilirea suprafeței arse este importantă în timpul managementului inițial al pacienților pentru estimarea necesarului de lichide pentru resuscitare. Cel mai frecvent au fost internați pacienți cu suprafața arsă între 1-9%, constituind 36 (42,35%) cazuri, urmată de suprafața între 10-19% înregistrată la 23 (27,06%) de bolnavi și de 20-29% la 9 (10,59%) persoane, în 8 cazuri (9,41%) – 40-49%, iar arsurile extinse au fost întâlnite mai rar.

Aprecierea profunzimii arsurii este relativ dificilă, se efectuează prin examinări succesive și presupune experiență. Astfel, diagnosticul clinic se stabilește la 72 ore după internare, deoarece leziunile de arsură sunt dinamice, se pot aprofunda în urma agravării edemului perilezional, a suprainfecției sau a unor elemente ce țin de tratamentul local și general aplicat. Am grupat arsurile în 5 categorii și, respectiv, am notat

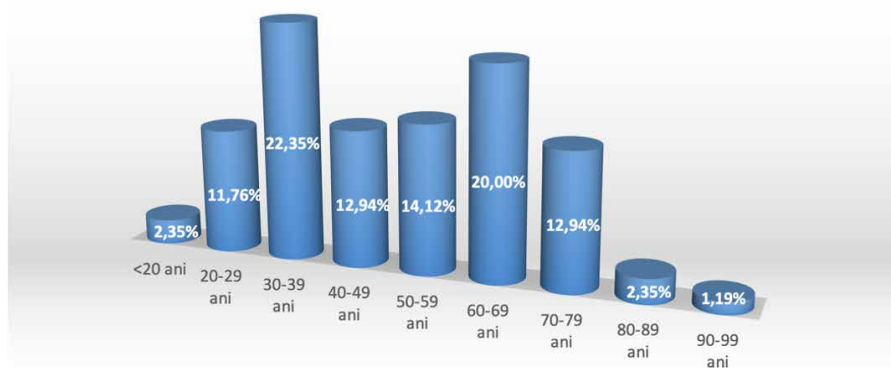


Figura 1. Componenta lotului de pacienți pe grupe de vârstă

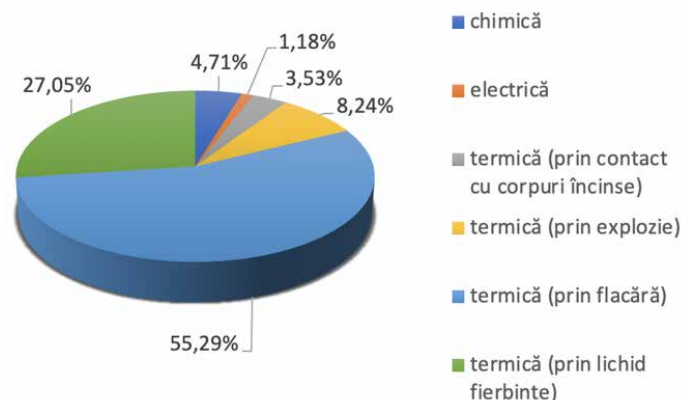


Figura 2. Etiologia leziunilor de arsură

numărul de cazuri întâlnite pentru fiecare categorie:

- arsurile de gradul I-II – 14 pacienți (16,47%)
- arsurile de gradul I-II-III – 45 pacienți (52,94%)
- arsurile de gradul II-III – 18 pacienți (21,18%)
- arsurile de gradul II-III-IV – 5 pacienți (5,88%)
- arsurile de gradul III-IV – 3 pacienți (3,53%)

Deoarece leziunile postcombustionale fac parte din cele mai severe forme de traumă, cu un risc mare de deces și un prognostic rezervat în ceea ce privește calitatea vieții supraviețuitorilor, este primordial să monitorizăm starea generală a fiecărui pacient. La doar câteva zile de la internare, din cauza complicațiilor leziunilor de arsură, starea generală se poate altera brusc, crescând astfel riscul de mortalitate. Din numărul totalul de pacienți au fost internați în stare satisfăcătoare – 27 (31,76%) persoane, de gravitate medie – 27 (31,76%), în stare gravă – 30 (35,29%) și extrem de gravă – un pacient (1,18%).

Durata spitalizării la pacienții internați în secția de Chirurgie Plastică și Arsuri, IMSP Spitalul Clinic de Traumatologie și Ortopedie, a fost în medie de 15,04 zile (minim 1 zi, maxim 85 de zile). Cea mai mică durată a spitalizării a fost asociată cu arsurile electrice, iar mai mare perioadă cu arsurile termice prin flacără. În cazul arsurilor faciale la pacienții cu maladii preexistente, durata spitalizării nu a depășit semnificativ durata medie, reprezentând cu 2,48 zile mai mult, adică în total 17,52 zile.

Pentru arsurile regiunii faciale și gâtului, căile respiratorii reprezintă o preocupare majoră din cauza asocierii leziunilor inhalatorii. Din cauza compromiterii căilor respiratorii, are loc diminuarea capacității de supraviețuire a pacienților. Doar 37 (43,53%) pacienți au avut drept complicație leziunea inhalatorie. În sublotul I nu a fost înregistrat nici un caz de leziuni inhalatorii, pe când în sublotul II au fost înregistrare 16 (21,33%) cazuri de arsură a căilor respiratorii de gr. I și 21 (28,00%) de pacienți au suferit de leziuni inhalatorii de gr. II.

Tratamentul inițial administrat pacienților, influențează șansele de vindecare și de supraviețuire. După o reechilibrare hidro-electrolitică adecvată și a suportului funcțiilor vitale, este necesară reevaluarea profunzimii arsurilor pentru o decizie corectă a tratamentului topic local, necesitatea tratamentului chirurgical sau debridarea leziunilor postcombustionale.

În ambele subloturi, drept prim ajutor acordat local au fost efectuate debridările non-excizionale și aplicate pansamentele aseptice cu soluție Betadine 1% sau pansament aseptice atraumatic cu soluție Betadine 1% cu Acid boric. Doar un pacient (1,18%) la internare a necesitat debridarea excizională a plăgii, concomitent cu suturarea unor plăgi din regiunea afectată. Debridarea are ca scop principal vindecarea plăgii și obținerea unei suprafețe cu minimă colonizare microbiană și țesut necrotic.

Totuși, tratamentul de bază al pacienților cu arsuri faciale a fost cel conservator în 73 (85,88%) cazuri, comparativ cu 12 (14,12%) bolnavi, la care a fost preferabilă efectuarea tratamentului chirurgical. Tratamentul conservator este preferabil datorită vascularizației bogate și abundenței structurilor anexe din regiunea facială.

Debridarea excizională a țesuturilor devitalizate a fost realizată cu ajutorul necrotomului, până la țesutul sănătos

subiacent. După care a fost efectuată hemostaza compresivă cu soluție de peroxid de hidrogen 3% și pansament compresiv. În sublotul I, doar la 2 (20,00%) pacienți s-a efectuat debridarea excizională. În sublotul II, la 6 (8,00%) pacienți a fost realizată debridarea excizională doar a regiunii faciale, dintre care la 2 (2,67%) bolnavi au fost debridate paralel cu alte zone ale corpului, precum coapsa și toracele. Durata de efectuare a debridărilor excizionale este de 3-40 zile, cu durata medie de 12,83 zile. Astfel, concluzionăm că în cazul arsurilor faciale este preferabil de a realiza debridarea excizională în primele 7-10 zile, dacă starea pacientului este favorabilă și nu sunt alte zone cu prioritate mai mare de excizare.

Una dintre cele mai importante și discutate, până în prezent probleme, ce ține de plastia defectelor tisulare ale regiunii faciale, este momentul efectuării etapei reconstructive. În cazul arsurilor faciale, doar 9 (10,59%) pacienți au avut nevoie de plastie cutanată cu grefă liberă despătată, care a fost efectuată în mediu la 33,25 zile. Comparând ambele subloturi, observăm că în primul sublot au fost utilizate mai frecvent grefele de 0,4 mm, perforate 1:1 în cazul a 2 (20,00%) pacienți, pe când în al II-lea sublot s-au folosit: autogrefă neperforată – 1 (1,33%) caz; 0,3 mm perforată 1:6 – 1 (1,33%) caz; 0,5 mm – 1 (1,33%) caz. Grefa se aplică pe plăgile granulare de la nivelul feței și este fixată cu agrafe metalice și fire de sutură perimarginal. Drept zone donatoare pentru autogrefe au servit cel mai frecvent coapsa – 4 (4,71%) cazuri, brațul – 3 (3,53%) cazuri, antebrațul – 1 (1,18%) caz, abdomenul – 1 (1,18%) caz.

Reconstrucția cu lambouri a fost aplicată doar la 3 (3,53%) pacienți, cu complicații în urma arsurilor faciale, precum ectropion al pleoapelor și cicatrici retractile.

Discuții

Conform unui studiu efectuat de Zatriqi V. și coaut. [2] asupra unui lot de 350 pacienți cu arsuri faciale, pe o perioadă de 6 ani, arsurile faciale au predominat la pacienții de sex masculin în 291 (83,1%) de cazuri, în timp ce la femei au fost doar 59 (16,9%). Arsurile termice prin lichid fierbinte au fost responsabile în 156 (44,6%) cazuri, urmate de arsurile termice prin flacără și explozie în 109 (31,1%) cazuri și în 85 (24,3%) cazuri – arsurile produse prin electricitate, cu toate că în studiul nostru, ca etiologie, cea mai mare pondere au deținut-o arsurile termice prin flacără întâlnite în 47 (55,29%) cazuri, urmate de cele termice prin lichid fierbinte – în 23 cazuri (27,05%). Arsurile termice prin explozie au fost depistate la 7 (8,24%) pacienți. A fost un singur (1,18%) caz de arsură electrică. Nouăsprezece (5,4%) dintre pacienți au avut doar arsură facială și 331 (94,6%) dintre bolnavi la care, cu excepția feței, au fost afectate alte părți ale corpului, pe când în lotul nostru din studiu efectuat au fost – 10 (11,76%) cazuri arsuri ale capului, gâtului iar la 75 (88,24%) pacienți au fost arsuri cu localizări multiple ale corpului.

Tratamentele conservatoare au fost aplicate în 335 (95,7%) de cazuri, efectuându-se debridarea non-excizională a suprafeței arse și prin urmare, tratamentul chirurgical a fost aplicat la 15 (4,3%). În studiul dat, de asemenea tratamentul conservator a constituit tratamentul de bază în 73 (85,88%)

cazuri în comparație cu 12 (14,12%) bolnavi, la care a fost preferabil efectuarea tratamentului chirurgical [2].

Concluzii

1. Arsurile faciale sunt complexe atât din cauza reliefului facial, cât și a multitudinii de funcții și structuri implicate în această zonă.

2. Managementul arsurilor faciale include examinarea primară care constă în aprecierea suprafeței afectate și profunzimii, controlul căilor respiratorii, tratamentul leziunilor și al cicatricilor, reconstrucția și reabilitarea.

3. Pentru arsurile regiunii faciale și gâtului, căile respiratorii reprezintă o preocupare majoră din cauza asocierii leziunilor inhalatorii.

Bibliografie

1. Clark C, Ledrick D, Moore A. Facial Burns. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; May 1, 2022.
2. Zatriqi V, Arifi H, Zatriqi S, Duci S, Rrecaj Sh, Martinaj M. Facial burns - our experience. Mater Sociomed. 2013;25(1):26-27. doi:10.5455/msm.2013.25.26-27
3. Greenhalgh DG. Management of facial burns. Burns Trauma. 2020;8:tkaa023. Published 2020 Jul 6. doi:10.1093/burnst/tkaa023
4. Marsden NJ, Battle CE, Combella EJ, et al. The impact of socio-economic deprivation on burn injury: A nine-year retrospective study of 6441 patients. Burns. 2016;42(2):446-452. doi:10.1016/j.burns.2015.08.019

Recepționat – 04.05.2022, acceptat pentru publicare – 21.09.2022

Autor corespondent: Nicoleta Niștelea, e-mail: nicoletanitlea@gmail.com

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

Declarația de finanțare: Autorii declară lipsa de finanțare.

Citare: Cirimpei O, Niștelea N. Tratamentul arsurilor faciale [The treatment of facial burns]. Arta Medica. 2022;84(3):65-68.

CAZURI CLINICE



DOI: 10.5281/zenodo.7306104

UDC: 616.24-003.219-079.4-089.85

BULĂ PULMONARĂ GIGANTĂ CU IMITAREA PNEUMOTORAXULUI LA COPII. CONSIDERAȚII DIAGNOSTICE ȘI MORFOPATOLOGICE

GIANT PULMONARY BULLA MIMICKING PNEUMOTHORAX IN CHILDREN. DIAGNOSTIC AND MORPHOPATHOLOGICAL CONSIDERATIONS

S. Babuci^{1,2}, I. Ambros^{1,2}, V. Petrovici^{1,2}, S. Malanco¹

¹ Centrul Național Științifico-practic de Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu”, IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova

² Laboratorul Infecții chirurgicale la copii, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

Rezumat

Introducere. Bula pulmonară gigantă la copii se întâlnește rar. În acest context, autorii prezintă un caz clinic, care demonstrează dificultățile diagnostice, modalitatea de tratament chirurgical și aspectele morfopatologice ale acestei entități nozologice.

Prezentare de caz. Pacient de sex masculin, în vârstă de 12 ani, care prezenta astenie, slăbiciune la efort fizic și dispnee timp de 8 luni, a fost internat pentru pneumotorax spontan pe dreapta, diagnosticul fiind stabilit la radiografie toracică și confirmat la tomografie computerizată. Concomitent, pacientul suferea de timomegalie cu hipotiroidie primară congenitală, în legătură cu ce urmează tratament cu L-tiroxină, și formațiune chistică a glandei tiroide supusă tratamentului chirurgical.

Pacientul a fost supus intervenției chirurgicale toracice video asistate (VATS), intraoperator fiind identificată o bulă gigantă localizată în lobul superior al plămânului drept, care a fost excizată prin micro toracotomie latero-posterioară dreaptă. Evoluția postoperatorie a fost fără particularități, radiologic fiind constatată expansiunea treptată a lobului superior al plămânului drept, în care scintigrafiia pulmonară a pus în evidență modificări nesemnificative de perfuzie pulmonară.

Concluzii.

1. Diagnosticul diferențial dintre bula pulmonară gigantică și pneumotorax este destul de dificil, fiind esențial în aprecierea tacticii de tratament.
2. Bulectomia cu suturarea și aerostaza adecvată a liniei de rezecție la nivelul țesutului pulmonar sănătos reprezintă un procedeu tehnic sigur și fezabil în rezolvarea acestei patologii.
3. Investigațiile histologice efectuate în acest caz au permis de a stabili unele particularități morfopatologice ale componentelor structurale, acestea fiind caracteristice pentru o formațiune chistică de origine bronșică, care conținea elemente de țesuturi musculare reziduale, fascicule nervoase, arterii obliterare sclerogenizate, precum și componenta limfocitară pseudo-foliculară, modificările constatate punând în discuție originea dizontogenetică a bulei pulmonare gigante la copii.

Cuvinte cheie: pneumotorax, bula pulmonară gigantă, drenaj pleural, bulectomie

Summary

Introduction. Giant lung blistering in children is rare. In this context, the authors present a clinical case, which demonstrates the diagnostic difficulties, the way of surgical treatment and the morphopathological aspects of this nosological entity.

Case report. A 12-year-old male patient with asthenia, weakness on exertion and dyspnea for 8 months was hospitalized for spontaneous right pneumothorax, the diagnosis being established by chest radiography and confirmed by computed tomography. At the same time, the patient was suffering from thymomegaly with congenital primary hypothyroidism, because of which gets treatment with L-thyroxin, and cystic formation of the thyroid gland undergoing surgical treatment.

The patient underwent video-assisted thoracic surgery (VATS), and a giant bladder located in the upper lobe of the right lung was identified intraoperative, which was excised by right latero-posterior micro thoracotomy. The postoperative evolution was without particularities, radiologically being found the gradual re-expansion of the upper lobe of the right lung, in which the pulmonary scintigraphy revealed insignificant changes of pulmonary perfusion.

Conclusions.

1. The differential diagnosis between giant lung blister and pneumothorax is quite difficult, being essential in assessing treatment tactics.
2. Bulectomy with suturing and adequate aerostasis of the resection line at the level of healthy lung tissue is a safe and feasible technical procedure in resolving this pathology.
3. The carried out histological investigations, in this case, established some morphopathological features of the structural components, which are characteristic of a cystic formation of bronchial origin, which contained elements of residual muscle tissue, nerve bundles, sclerogenized-obiterated arteries and lymphocyte component. Pseudo-follicular, the changes found questioning the dysontogenetic origin of the giant lung bubble in children.

Keywords: pneumothorax, giant pulmonary bulla, chest drain, bullectomy

Introducere

Emfizemul bulos gigantic idiopatic, descris în literatura de specialitate și ca “sindromul de dispariție pulmonară” sau boala buloasă de tip I, reprezintă o entitate clinică rară ce se caracterizează prin bule gigante, care ocupă cel puțin o treime din hemitoracele implicat și comprimă parenchimul pulmonar adiacent [1, 2]. Bula emfizematoasă se dezvoltă datorită dezintegrării treptate a spațiilor alveolare, cu formarea unui sac de aer de dimensiuni majore, care înlocuiește o parte a parenchimului pulmonar [3]. De obicei, sunt afectați lobii superiori, dar poate afecta și alte zone pulmonare, de exemplu lobul mediu al plămânului drept [4].

Pentru prima dată, această entitate clinică a fost descrisă de Burke R.M. (1937) la un pacient tânăr, fumător, la care a fost constatată o bulă mare localizată în lobul superior, asociată cu emfizem paraseptal [5, 6].

La copiii acest sindrom este întâlnit rar [7]. În acest context, prezentăm un caz clinic, care demonstrează dificultățile diagnostice, modalitatea de tratament chirurgical și aspectele morfopatologice ale acestei entități nozologice.

Prezentare de caz

Pacientul C., anul nașterii 2008, a fost internat în mod programat cu diagnosticul: Pneumotorax spontan pe dreapta, copilul prezentând acuze la astenie, slăbiciuni la efort

fizic, dispnee.

Datele anamnestice au permis de a concretiza că copilul este bolnav de 8 luni, când au apărut slăbiciune generală, dispnee, care se agravau la efort fizic. Din 2008 pacientul se află la evidență cu timomegalie cu hipotiroidie primară congenitală, în legătură cu ce urmează tratament cu L-tiroxin. Pe parcursul perioadei copilului mic, pacientul a fost diagnosticat frecvent cu infecții respiratorii cu tratament de lungă durată. În 2016 a fost stabilit diagnosticul de gușă de gr.I cu o formațiune chistică a glandei tiroide, motiv pentru care s-a intervenit chirurgical, efectuându-se, inițial, înlăturarea formațiunii chistice, diagnosticul histologic fiind chist folicular pe fundal de adenom macrofolicular al glandei tiroide. În 2019 copilul a suportat operația de rezecție a lobului tiroidian stâng, având ca indicație prezența formațiunilor chistice multiple. Actualmente, ecografic s-a constatat o formațiune chistică multiloculară, septată a lobului tiroidian drept cu extindere retrosternală pe dreapta. La examenul radiologic al cutiei toracice, efectuat pentru evaluarea formațiunii de volum cervico-mediastinală, incidental s-a depistat pneumotorax parțial pe dreapta cu comprimarea plămânului și devierea controlaterală a traheii, fapt ce a determinat îndreptarea copilului în instituție de profil unde diagnosticul a fost confirmat prin tomografie computerizată (CT) (figura 1).

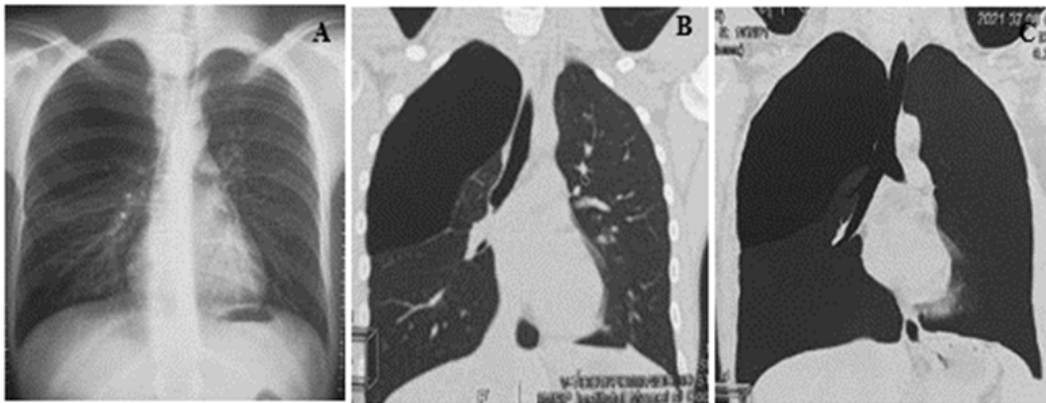


Figura 1. Pacientul C., 12 ani. A – Radiografie toracică preoperatorie: pneumotorax pe dreapta cu comprimarea lobului superior al pulmonului drept; B, C – Tomografie computerizată preoperatorie: pneumotorax parțial pe dreapta cu comprimarea plămânului lobului superior al plămânului drept.

A fost instalat dren pleural în spațiul intercostal II, dar a fost determinată persistența semnelor de pneumotorax fără evoluție, copilul fiind externat pentru tratament ambulator și reinternat în staționar peste o lună fără careva modificări evolutive radiologice, fiind stabilit diagnosticul: pneumotorax parțial pe dreapta; tumor cervico-mediastinal.

Pacientul a fost supus intervenției chirurgicale. Sub anestezie generală, cu intubație endotraheală, s-a recurs la instalarea unui troacar filetat de 5 mm în spațiul intercostal V, pe linia axilară anterioară. La revizie efectuată cu ajutorul camerei video a fost identificată o bulă gigantică localizată în lobul superior al plămânului drept, comunicantă, care participa în actul de respirație (figura 2). Atât bula, cât și zona apicală a lobului pulmonar, adera la cupola hemitoracelui. S-a recurs la o minitoracotomie postero-laterală, cu lungimea inciziei de circa 4 cm, și, după procedeul de adezioliză video

asistată, s-a efectuat bulectomie cu suturarea zonei bazale a bulei. Operația s-a sfârșit cu drenarea cavității pleurale după Bulau și refacerea planului anatomic. Postoperator, scurgeri de aer nu au fost observate, tubul intrapleural fiind îndepărtat după 72 ore.

Evoluția postoperatorie a fost fără particularități, radiologic fiind constatată expansiunea treptată a lobului superior al plămânului drept (figura 3), în care scintigrafia pulmonară a pus în evidență modificări de perfuzie pulmonară (figura 4).

Rezultatul examenului histologic a permis de a constata structura polimorfă a chistului, caracterizată prin prezența țesutului conjunctiv dens ordonat sau mai puțin ordonat și lax, constituind o placă conjunctivă cu particularități sclerogene și/sau hialine pe zone extinse și în focar dispersate. Pe unele arii spre interior a fost atestat un strat conjunctiv comparativ

mai lax cu prezența unui epiteliu cubic sau fuziform celular de origine bronșică, atrofiat. Epiteliul fuziform celular a fost observat în zonele mult mai sclerogenizate, frecvent localizat în regiunea sub pleurală, la acest nivel peretele chistului fiind prezentat de o placă hialinizantă în care erau atestate infiltrate limfocitare disperse, nodulare și pseudo

foliculare (figura 5A). În zonele mai îngroșate au fost observate confluente adezive cu pleura. Pe unele câmpuri de vedere a fost constatată prezența unor spații largi, septate prin septuri constituite din țesut conjunctiv lax și fascicule solitare sau în grupuri ordonate sau mai puțin ordonate de țesut conjunctiv dens (figura 5B). Aceste septuri erau dotate

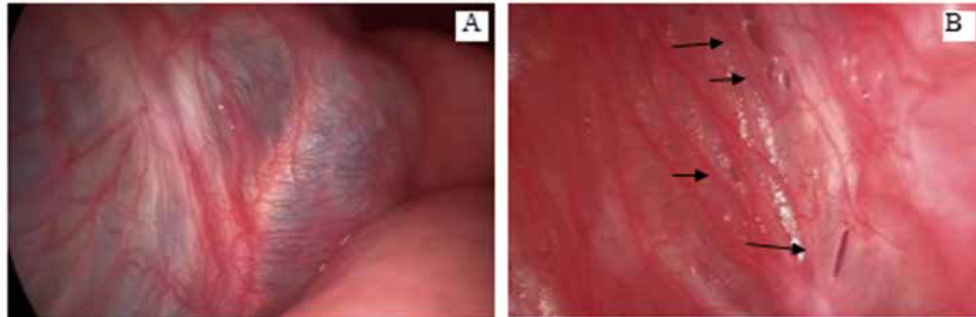


Figura 2. Toracotomie video asistată intraoperator: imaginea bulei gigante cu pereții bine vascularizați (A) și aspectul comunicărilor aerie interioare dintre bulă cu parenchimul pulmonar, indicate ca săgeți (B).

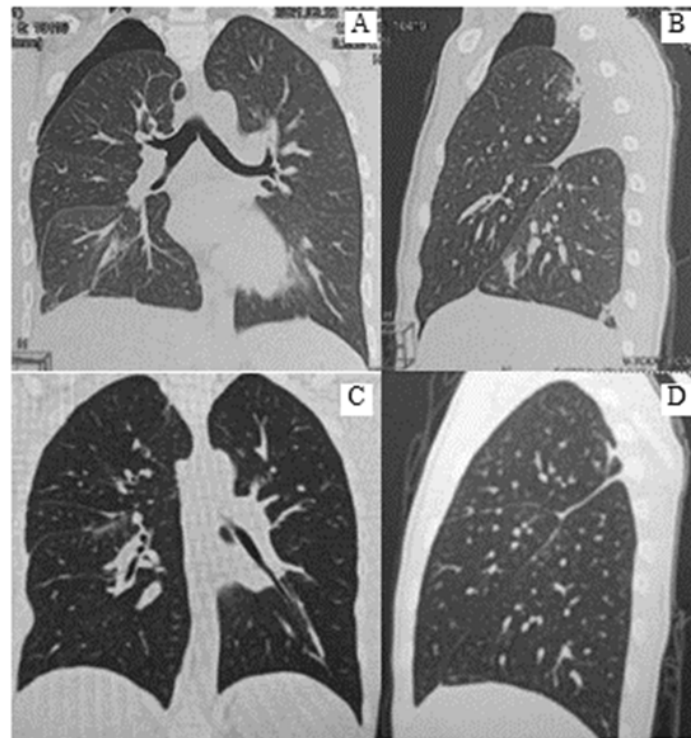


Figura 3. Pacientul C., 12 ani. CT efectuată a 8-a zi postoperator: semne imagistice sugestive pentru pneumotorax parțial apical, efuziune pleurală moderată pe dreapta. Modificări fibrotice apicale și în proiecția S9-S10 pe dreapta (A, B); C, D – CT efectuată la 36 de zile postoperator: reexpansiunea totală a lobului pulmonar superior pe dreapta, modificări fibroatelectatice subsegmentare în proiecția S2.

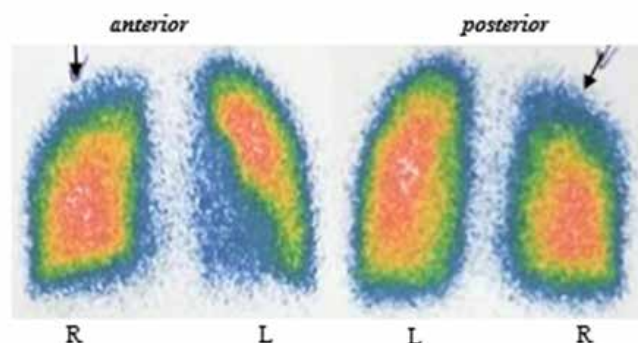


Figura 4. Scintigrafie postoperatorie (perfuzie pulmonară) efectuată 60 zile post operator: scăderea perfuziei pulmonare în lobul superior al plămânului drept.

cu o rețea vasculară de tip capilar, vase mici și medii în divers raport, asociate cu trunchiuri nervoase, suprafețele fiind tapetate cu epitelii uni stratificat și pseudo stratificat, mai frecvent având o morfologie caracteristică pentru epitelii cubic înalt și/sau mic. Rețeaua vasculară arterială de calibru mediu, atestată în zona maximal sclerozată - de asemenea, a atestat particularități sclerogene a straturilor cu obliterare de lumen (figura 5C). În zonele cu spații chistice septate, în diverse aspecte, se atestă prezenta epitelului de tip columnar cu aspect proliferativ epitelial, inclusiv pseudopolip (figura 5D).

Frecvent, fasciculele rețelei nervoase au fost observați la nivelul peretelui chistului, în deosebi în zonele mai puțin hialinizate (figura 6A) și în unele zone cu modificări sclerogene reduse, unde au fost atestate fibre și fascicule musculare (figura 6B). De menționat că merită atenție constatarea unor structuri pseudopolipoase sclero-colagenizate cicatriciale (figura 6C) și prezența unor formațiuni chistice de dimensiuni mici localizate pe suprafața chistului de dimensiuni majore, format din țesut fibrilar conjunctiv hialinizat și pleură bine vascularizată cu ectazii vasculare, care se prezenta drept un blister în cronicizare (figura 6D).

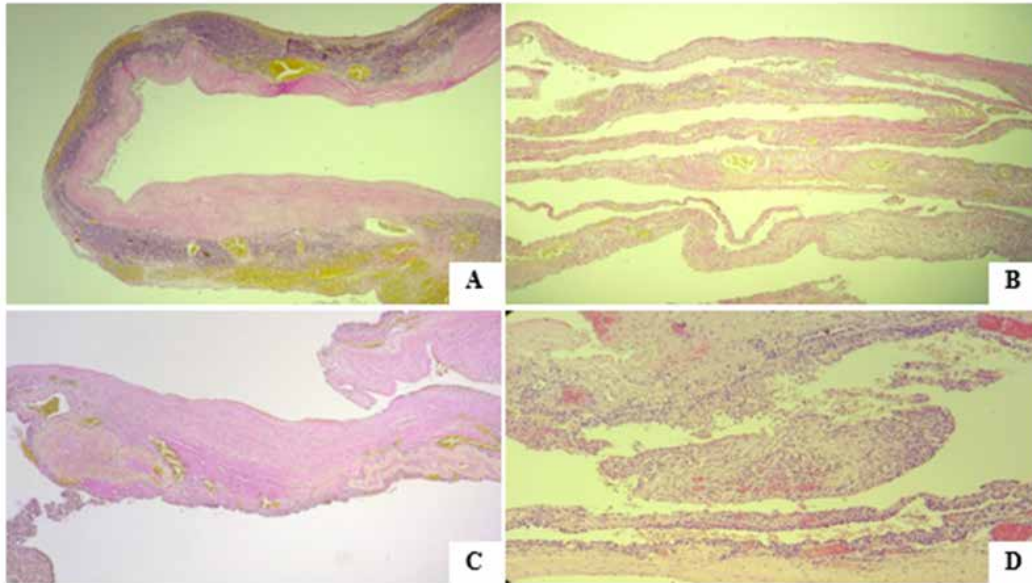


Figura 5. Aspecte histologice de ansamblu ale chistului și ale peretelui chistic: A – Zona subpleurală – platou hialinizat conjunctiv, cu componentă limfocitară a zonei subpleurale, cicatrice conjunctivă pleurală. Colorație Van Gieson (Color. VG); B – Spații aerate delimitate prin septuri fibrilar vascularizate, tapetate cu epitelii de origine bronșică, cubic, cu mici proliferări (săgeată) focare; C – Vasculopatie arterială sclero-obliterativă a vaselor de calibru mediu atestată la nivelul capsulei. Color. VG; D – Epitelii columnar cu particularități proliferative (săgeată) și proeminare pseudopolipoasă; structură polipoasă epitelioasă în aria unui sept dintre capsulă și pleură; vasculopatie arterială sclero-obliterativă a vaselor de calibru mediu atestată la nivelul capsulei. Color VG.

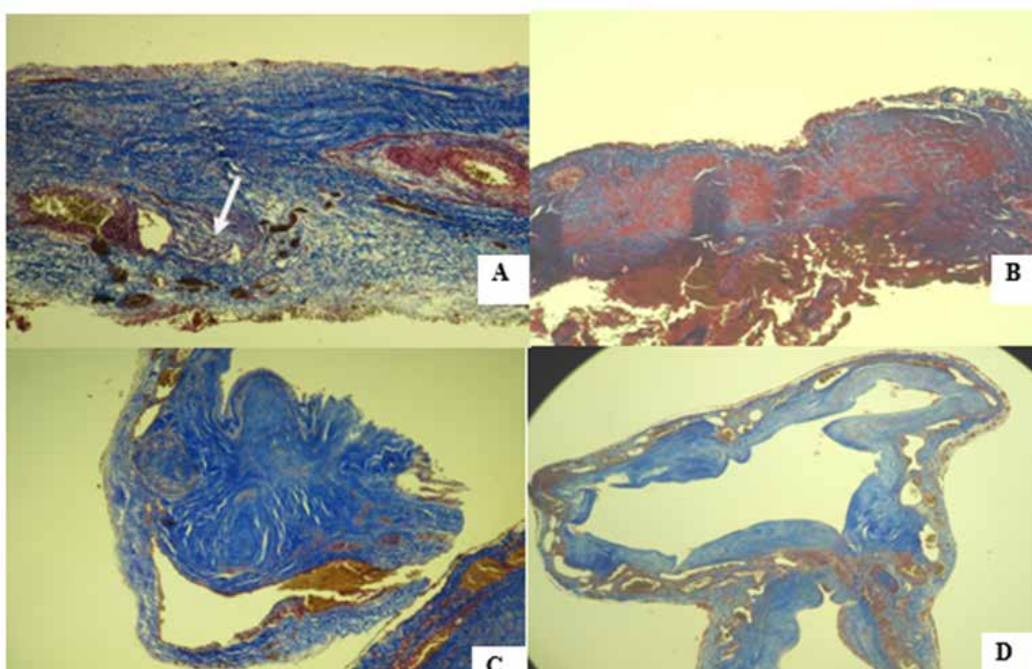


Figura 6. A – Fascicule nervoase (săgeată) adiacent dispozitivului vascular-nervos; B – Fibre și fascicule musculare (săgeată) reziduale în aria capsulei. Colorație tricrom Mason; C – Polip sclero-colagenizat cicatricial la suprafața structurii cavitare; D – Pseudoblisters în cronicizare. Colorație tricrom Mason.

Discuții

Bulele pulmonare sunt definite ca spații de aer cu dimensiuni ce depășesc 1 cm în diametru fără perete epitelial, care se pot dezvolta în parenchimul pulmonar normal, sau mai frecvent, în cazurile de emfizem generalizat. Bulele pot fi caracterizate prin creștere progresivă, cu perioade lungi de stabilitate sau, rareori, regresie spontană [8].

Pacienții cu bule gigante sunt împărțiți în 4 grupe, inclusiv: grupul I – bulă gigantă unică cu parenchim pulmonar normal; grupul II – bule gigante multiple cu parenchim pulmonar normal; grupul III – bule gigante multiple cu plămân subiacent afectat de emfizem; grupul IV – bule multiple cu parenchim pulmonar subiacent afectat de alte patologii [9, 10]. La adulți, principalul factor etiologic este fumatul, inclusiv a marijuanei [11]. Sunt descrise cazuri de bule gigante determinate de deficitul de alfa1-antitripsină, virusul imunodeficienței umane netratat, utilizarea intravenoasă a unor droguri (metadonă, metilfenidat), unele afecțiuni ale țesutului conjunctiv, cum ar fi sindroamele Marfan sau Ehlers Danlos [12]. Unii autori descriu cazuri familiale ale acestui sindrom, fiind asociat cu moștenirea genetică autozomal dominantă și recesivă [13]. Cu toate acestea, originea și mecanismele fiziopatologice ale bolii buloase nu sunt clare. Unii autori susțin că bulele reprezintă rezervoare de presiune pozitivă, care determină distrugerea parenchimului pulmonar prin presiune constantă plasată asupra pereților țesuturilor printr-un mecanism de supapă unidirecțională, pe când alții au ajuns la concluzia că bulele se dezvoltă secundar modificărilor intermitente ale presiunii cu întinderea țesutului pulmonar într-o zonă slabă [14].

Pentru cazurile de regresie spontană a bulelor gigantice, unii autori utilizează termenul de „autobulectomie”. Acest mecanism rar întâlnit rămâne neclar, cu toate că, în opinia unor autori, inflamația, dopul mucos sau un cheag de sânge pot cauza obstrucționarea comunicării bronhiale cu bula cu dezvoltarea unui spațiu închis, iar reabsorbția treptată a aerului contribuie la contracția și regresia spontană a bulei gigantice [15].

Bulele gigantice pot fi asimptomatice, sau se pot manifesta prin dispnee sau hemoptizie. Diagnosticul imagistic se

bazează pe examenul radiologic, scanările prin tomografie computerizată fiind mai sensibile decât radiografia toracică în detectarea bulelor și evaluarea numărului, mărării și poziției [16].

Diagnosticul diferențial dintre o bulă gigantă și pneumotorax poate fi destul de dificil, chiar dacă au fost descrise criteriile diagnostice radiologice ale acestei entități clinice, dificultățile de diagnostic contribuind la un tratament necorespunzător [17, 18]. Imitarea pneumotoraxului pe radiografia toracică în cazurile de bulă gigantică cu prezența dispneei, poate duce la plasarea neintenționată a tubului toracic în bula gigantică ca și în acest caz, existând riscul de a provoca pneumotorax iatrogen, hemotorax sau chiar șoc hemoragic cu consecințe grave [19].

Descrierea inițială a tratamentului chirurgical al bulelor pulmonare datează din anii 1900 și constă în drenajul extern al bulelor gigantice (procedura Monaldi), aspirația cu scleroză și pleurodeză (tehnica Brompton), marsupializarea sau plicația [20]. Actualmente, bulectomia prin toracotomie convențională sau toracoscopie videoasistată, este tratamentul chirurgical de elecție [9, 15].

Concluzii

1. Diagnosticul diferențial dintre bula pulmonară gigantică și pneumotorax este destul de dificil, fiind esențial în aprecierea tacticii de tratament.

2. Bulectomia cu suturarea și aerostaza adecvată a liniei de rezecție la nivelul țesutului pulmonar sănătos reprezintă un procedeu tehnic sigur și fezabil în rezolvarea acestei patologii.

3. Investigațiile histologice efectuate în acest caz au permis de a stabili unele particularități morfopatologice ale componentelor structurale, acestea fiind caracteristice pentru o formațiune chistică de origine bronșică, care conținea elemente de țesuturi musculare reziduale, fasci-culi nervoși, arterii obliterate sclerogenizate, precum și componenta limfocitară pseudo-foliculară, modificările constatate punând în discuție originea dizontogenetică a bulei pulmonare gigante la copii.

Bibliografie

1. Ballay N, Soder B, Smith J, Miller A, Headrick JR Jr. Intrabronchial Pneumonectomy for Vanishing Lung Syndrome: First Reported Case. *Ann Thorac Surg.* 2017;103(3):e277-e279. doi:10.1016/j.athoracsur.2016.09.009
2. Chang WH. Complete spontaneous resolution of a giant bulla without rupture or infection: a case report and literature review. *J Thorac Dis.* 2017;9(6):E551-E555. doi:10.21037/jtd.2017.05.53
3. Muhamad NI, Mohd Nawi SN, Yusoff BM, Ab Halim NA, Mohammad N, Wan Ghazali WS. Vanishing lung syndrome Masquerading as bilateral pneumothorax: A case report. *Respir Med Case Rep.* 2020;31:101276. Published 2020 Nov 6. doi:10.1016/j.rmcr.2020.101276
4. Chen H, Wang W, Feng J, Mei Y. Giant bullous emphysema in the right middle lobe. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(10):19604-19606. Published 2015 Oct 15.
5. Van Bael K, La Meir M, Vanoverbeke H. Video-assisted Thoracoscopic Resection of a Giant Bulla in Vanishing Lung Syndrome: case report and a short literature review. *J Cardiothorac Surg.* 2014;9:4. Published 2014 Jan 5. doi:10.1186/1749-8090-9-4
6. Sarangi PK, Nahak SK, Parida S, Mohanty J. A rare case of vanishing lung syndrome with pneumothorax: importance of computed tomography. *Int J Sci Rep.* 2016;2(11):292-295. doi:10.18203/issn.2454-2156.IntJSciRep20163970
7. Anile M, Diso D, Onorati I, Mantovani S, Venuta F. Unilateral vanishing lung syndrome. *Thorax.* 2016;71(7):671-672. doi:10.1136/thoraxjnl-2015-207855
8. Benito Bernaldez C, Almadana Pacheco V. Spontaneous Regression of Pulmonary Emphysematous Bulla. Regresión espontánea de una bulla enfisematosa pulmonar. *Arch Broncopneumol.* 2017;53(6):347-348. doi:10.1016/j.arbres.2016.09.001

9. Celik MR, Ulutaş H, Kuzucu A. Vanishing lung syndrome: A rare entity. *J Turgut Ozal Med Cent.* 2015;22(4):261-263.
10. Aujayeb A. Please do not put a chest drain in my chest! Vanishing lung syndrome. *Afr J Emerg Med.* 2020;10(4):261-265. doi:10.1016/j.afjem.2020.03.001
11. Azzopardi M, Sladden D, Galea J. Minimally invasive resection of a marijuana-associated giant bula: a case report. *Malta Med J.* 2021;33(1):100-106.
12. Im Y, Farooqi S, Mora A Jr. Vanishing lung syndrome. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2016;29(4):399-401. doi:10.1080/08998280.2016.11929486
13. Gao X, Wang H, Gou K, et al. Vanishing lung syndrome in one family: five cases with a 20-year follow-up. *Mol Med Rep.* 2015;11(1):567-570. doi:10.3892/mmr.2014.2673
14. Ghattas Ch, Barreiro TJ, Gemmel DJ. Giant bullae emphysema. *Lung.* 2013;191(5):573-574. doi:10.1007/s00408-013-9495-z
15. Vijay S, Sarma L, Deshpande P, Mohit C, Chaithanya I. Vanishing lung syndrome vs emphysematous bulla: Two interesting cases. *J Med Sci Res.* 2016;4(4):174-176.
16. Aramini B, Ruggiero C, Stefani A, Morandi U. Giant bulla or pneumothorax: How to distinguish. *Int J Surg Case Rep.* 2019;62:21-23. doi:10.1016/j.ijscr.2019.08.003
17. Roberts L, Chen J, Goodman LR, Ravin CE. Vanishing lung syndrome: upper lobe bullous pneumopathy. *Rev Interam Radiol.* 1987;12:249-255.
18. Stern EJ, Webb WR, Weinacker A, Müller NL. Idiopathic giant bullous emphysema (vanishing lung syndrome): imaging findings in nine patients. *AJR Am J Roentgenol.* 1994;162(2):279-282. doi:10.2214/ajr.162.2.8310909
19. Ferreira Junior EG, Costa PA, Silveira LMFG, Almeida LEM, Salvioni NCP, Loureiro BM. Giant bullous emphysema mistaken for traumatic pneumothorax. *Int J Surg Case Rep.* 2019;56:50-54. doi:10.1016/j.ijscr.2019.02.005
20. Negussie T, Haile L, GebreSelassie HA, Temesgen F, Tizazu A. Giant pulmonary bullae in children. *J Pediatr Surg Case Rep.* 2020;60:101569. doi:10.1016/j.epsc.2020.101569

Recepționat – 20.04.2022, acceptat pentru publicare – 14.08.2022

Autor corespondent: Igor Ambros, e-mail: igorambros2000@yahoo.com

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

Declarația de finanțare: Laboratorul „Infecții chirurgicale la copii”, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.

Citare: Babuci S., Ambros I., Petrovici V., Malanco S. Bulă pulmonară gigantă cu imitarea pneumotoraxului la copii. Considerații diagnostice și morfo-patologice [Giant pulmonary bulla mimicking pneumothorax in children. Diagnostic and morphopathological considerations]. *Arta Medica.* 2022;84(3):69-74.

RECOMANDĂRI PENTRU AUTORI

1. În prezent, **Arta Medica** publică articole originale, articole de meta-analiză, articole de reviu, tehnică chirurgicală, caz clinic, scrisoare către editori, precum și, numai prin invitație – protocoale, rapoarte, dezbateri, editoriale și comentarii editoriale, în domeniile medicinei și sănătății, în limbile Engleză, Română și Rusă.

2. **Manuscrisul** trebuie trimis electronic, prin înregistrare pe pagina web oficială a revistei Arta Medica (<https://artamedica.md/>) de către autorul corespondent, completând Formularul pentru Declarația de autor (Authorship Statement Form) și Acordul de licență (License Agreement). Autorii sunt rugați să viziteze site-ul nostru web <https://artamedica.md/> și să respecte cu strictețe instrucțiunile Etica de publicație și declarația de malpraxis (Publication Ethics and Malpractice Statement).

Toate lucrările trebuie executate după cum urmează:

3. **Manuscrisele** ar trebui să fie tipate în format A4, cu 1,5 distanță între rânduri, cu marginile paginii de 2,0 cm, formatul caracterelor 12 Times New Roman, în format OpenOffice, Microsoft Word sau fișier în format RTF.

4. **Manuscrisele** ar trebui să fie organizate după cum urmează:

- a) Pagina de titlu;
- b) Rezumat și cuvinte cheie (fiecare tip de articol trebuie să includă 3-6 cuvinte cheie);
- c) Text cu următoarele secțiuni: Introducere; Materiale și Metode (sau Pacienți și Metode); Rezultate; Discuții; Figuri (dacă sunt prezente figuri, acestea trebuie completate cu legende); Tabele (dacă sunt prezente tabele, acestea trebuie completate cu legende); Concluzii;
- d) Referințe;
- e) Recunoștințe (opțional);
- f) Declarația de contribuție a autorului;
- g) Declarația de finanțare;
- h) Declarația de conflict de interese.

5. **Articolul original** (prezintă descoperiri științifice noi și originale, explică metodologia de cercetare și furnizează date) trebuie să aibă până la 20 pagini (7500 cuvinte), urmat, ulterior, de cel mult 40 de referințe.

6. **Articolul de meta-analiză** (studiu cantitativ, formal, epidemiologic, utilizat pentru a evalua sistematic studiile anterioare de cercetare, pentru a trage concluzii despre acel grup de cercetare) trebuie să aibă până la 16 pagini (6500 cuvinte), urmat, ulterior, de cel mult 80 de referințe.

7. **Articolul privind tehnica chirurgicală** (articole care raportează noi abordări chirurgicale sau modificări substanțiale ale tehnicilor raportate anterior) trebuie să aibă până la 10 pagini (3750 cuvinte), urmat, ulterior, de cel mult 20 de referințe.

8. **Articolul de reviu literar** (oferă o imagine de ansamblu a unui domeniu sau subiect, sintetizează cercetările anterioare) trebuie să aibă până la 20 pagini (7500 cuvinte), urmat, ulterior, de cel mult 100 de referințe.

9. **Cazurile clinice sau Raportul de caz** (descrie, în scopuri medicale, științifice sau educaționale, o problemă medicală cu unul sau mai mulți pacienți) trebuie să aibă până la 5 pagini (1500 cuvinte), urmat, ulterior, de cel mult 20 de referințe. **Notă:** Tipul de articol Raport de caz și reviu literar se include în această secțiune.

10. **Pagina de titlu** ar trebui să includă:

Titlul (scurt și descriptiv, maximum 100 de caractere, fără abrevieri, chiar dacă sunt cunoscute). Titlul trebuie să fie scris în aceeași limbă ca și articolul (română, rusă sau engleză, respectiv) și tradus în engleză (nu se aplică pentru articole scrise în limba engleză);

Autori (se enumeră toți autorii conform prenumelui complet, inițiala sau numele intermediar complet și numele de familie. Calificările și titlurile academice sunt opționale).

Instituția(-țiile) (se includeți numele tuturor instituțiilor cu locația (departamentul, instituția, orașul, țara) căreia ar trebui să fie atribuită lucrarea. Se utilizează numerele superscript pentru a conecta autorii și departamentul sau instituția lor)

Autorul corespondent (se include numele complet, numărul de telefon și adresa de e-mail).

11. **Rezumatul** – trebui să fie un rezumat concis al manuscrisului, cu evitarea referințelor (în afara cazului când sunt strict necesare) și fără prescurtări, cu excepția unităților de măsură SI. Rezumatul trebuie să fie scris în aceeași limbă ca și articolul (română, rusă sau engleză, respectiv) și tradus în engleză (nu se aplică pentru articole scrise în limba engleză). Rezumatul structurat include următoarele secțiuni: Obiective (descrie problema abordată

și scopul acesteia), Material și metode (explică modul în care a fost realizat studiul), Rezultate (descrie principalele rezultate cu date specifice și semnificația lor statistică, dacă este posibil), Concluzii (conține principalele concluzii ale studiului), Cuvinte cheie (3-6 cuvinte cheie pentru indexarea subiectelor studiului).

12. Textul principal:

Introducere (face o scurtă trecere în revistă a literaturii pertinente și menționează scopul investigației);

Materiale și metode (sau pacienți și metode) (descrie în detaliu, cu informații adecvate despre pacienți sau animale experimentale; Pentru toate articolele care raportează subiecte umane și animale, primul paragraf trebuie să conțină o declarație scurtă care să confirme aprobarea studiului de către Comitetul de revizuire instituțională (IRB) sau Comitetul de etică (CE) al instituției(-țiilor) unde s-au desfășurat lucrările; Numele generice de medicamente și echipamente ar trebui utilizate în întregul manuscris, cu numele de marcă (numele proprietar) și numele și locația (orașul, statul, țara) al producătorului între paranteze, atunci când sunt menționate pentru prima dată în text);

Rezultate (raportate în mod concis, pot fi prezentate în tabele și figuri, și comentate, pe scurt, în text);

Discuții (o interpretare a rezultatelor și a semnificației lor, cu referire la lucrările pertinente ale altor autori. Ar trebui să fie clare și concise. Importanța studiului și limitările acestuia ar trebui discutate);

Concluzii (conține principalele concluzii ale studiului).

13. Tabelele și figurile trebuie să fie tapate, numerotate consecutiv și urmate de un text explicativ (legendă). De asemenea, acestea necesită a fi menționate în text. Figurile care trebuie să evidențieze o comparație sau detalii sunt publicate în culori. Rezoluțiile figurilor trebuie să fie minim 300dpi pentru imagini color, și minim 1000 dpi pentru desene liniare sau cu predominarea unei singure nuanțe.

14. Referințele trebuie să fie listate în ordinea apariției lor în text (cu numere arabe între paranteze) și trebuie să fie listate numeric în bibliografie. Vă rugăm să utilizați stilul de citări AMA pentru articolele dumneavoastră. Lista de referințe trebuie să conțină mai mult de 50% articole în Scopus sau WoS, mai mult de 80% - cu DOI și nu mai mult de 10% din monografii sau rezumate ale conferințelor. Referințele trebuie să respecte formatul general prezentat în Cerințele uniforme pentru manuscrisele depuse la Jurnalele Biomedicale, elaborate de Comitetul Internațional al Editorilor de Reviste Medicale (www.icmje.org), capitolul IV.A.3.g. Referințele în grafie chirilică trebuie traduse în limba latină folosind American Library Association și Tabelele de Romanizare ale Bibliotecii Congresului, după cum urmează: A = A, Б = B, В = V, Г = G, Д = D, Е = E, Ё = E, Ж = ZH, З = Z, И = I, Й = I, К = K, Л = L, М = M, Н = N, О = O, П = P, Р = R, С = S, Т = T, У = U, Ф = F, Х = KH, Ц = TS, Ч = CH, Ш = SH, Щ = SHCH, Ъ = „, Ы = Y, Ь = ' , Э = E, Ю = IU, Я = IA. Imediat după transliterare, ar trebui să urmeze traducerea titlului în engleză în paranteze pătrate. De exemplu: Давыдов М.И., Акчурип Р.С., Герасимов С.С. și др. Хирургическое лечение больных раком легкого с тяжелыми сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Хирургия. 2012; 7: 18-26. [Davydov MI, Akchurin RS, Gerasimov SS și Dr. Khirurgicheskoe Lechenie bol'nykh rakom legkogo s tyazhelymi soputstvuyushchimi serdechno-sosudistymi zabolevaniyami. Khirurgiya. 2012; 7: 18-26. (În Russ.)]

15. Recunoștințe (această secțiune poate fi folosită pentru a recunoaște contribuțiile altor persoane care nu îndeplinesc criteriile ICMJE pentru dreptul de autor (de exemplu, cei care au oferit sprijin administrativ, asistență de scriere, editare a limbii)).

16. Declarația contribuțiilor autorului, Declarația de finanțare, Declarația de conflict de interese trebuie incluse la sfârșitul articolului, formulate corespunzător, conform cerințelor Ghidului pentru autori.

17. Pentru mai multe detalii cu privire la oformarea articolului, încurajăm autorul să acceseze varianta desfășurată a Ghidului pentru autori, pe pagina web a revistei: https://artamedica.md/index.php/artamedica/Ghid_pentru_autori

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

19. Pentru informații suplimentare accesați site-ul revistei <https://artamedica.md/> sau contactați redacția revistei la telefoanele (+373 22) 72-91-18, (+373) 79434240 și prin e-mail: info@artamedica.md