

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MODOVA

UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU”

IMSP SPITALUL CLINIC MUNICIPAL „SFÂNTUL ARHANGHEL MIHAIL”

**ZILELE MEDICALE ALE
SPITALULUI CLINIC MUNICIPAL
„SFÂNTUL ARHANGHEL MIHAIL”**

**decorat cu distincția de stat
„Ordinul de Onoare”**



Articolele științifice publicate în revista
„Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină”
sunt consacrate celebrării Zilelor Medicale
ale Spitalului Clinic Municipal „Sfântul Arhanghel Mihail”

I-a ediție

21 noiembrie 2022

CHIȘINĂU

Revista a fost înregistrată la Ministerul Justiției al Republicii Moldova la 18-07-2003.
Certificat de înregistrare nr. 145.

Revista este inclusă în **Tipul B** cu atribuția statutului de publicație științifică de profil prin HOTĂRÂREA comună a Consiliului Suprem pentru Știință și Dezvoltare Tehnologică al Academiei de Științe a Moldovei și a Consiliului Național pentru Acreditare și Atestare nr. 18 din 01 martie 2022 pentru publicarea rezultatelor științifico-practice din tezele de doctorat în domeniile medicină, farmacie, economie și psihologie.
Articolele prezentate sunt recenzate de către specialiști din domeniile respective.

Întemeietor al ediției periodice și redactor-șef onorific
Founder of the periodical edition and Honorary Editor-in-Chief

Constantin EȚCO

Redactor-șef Chief Editor

Natalia ZARBAILOV

Culegerea materialelor Conferinței este coordonată de către:

Mihai CIOBANU, manager al IMSP Spitalul Clinic Municipal „Sfantul Arhanghel Mihail”,
conf. univ., doctor în științe medicale,

Alin BOUR, Șef al Catedrei de Chirurgie nr.5, USMF „Nicolae Testemițanu”,
prof. univ., doctor habilitat în științe medicale

Alexandru CORLĂTEANU, șef al Disciplinei de pneumologie și alergologie,
conf. univ., doctor habilitat în medicină

Consiliul editorial

Ion Ababii

Emil Anton (România)

Ion Bahnarel

Grigore Belostecinic

Taras Boiciuc (Ucraina)

Vasyl Cheban (Ucraina)

Ghenadie Curocichin

Igor Denisov (Federația Rusă)

Vasile Dumitraș

Ludmila Ețco

Grigore Friptuleac

Mihai Gavriiliuc

Victor Ghicavii

Gheorghe Ghidirim

Ludmila Goma

Eva Gudumac

Hakan Gulmez (Turcia)

Constantin Iavorschi

Sava Kostin (Germania)

Sergiu Matcovschi

Mihai Moroșanu

Ion Mereuța

Kurtulus Ongel (Turcia)

Nicolae Opopol

Editorial council

Gheorghe Paladi

Natalia Polunina (Federația Rusă)

Mihai Popovici

Viorel Prisacari

Ivan Puiu

Ninel Revenco

Constantin Spînu

Oleg Șekera (Ucraina)

Mihai Todiraș (Germania)

Teodor Tulcinschi (Israel)

Brigitha Vlaicu (România)

Iuri Voronenko (Ucraina)

Autorii poartă toată responsabilitatea pentru conținutul articolelor publicate.

Articolele sunt publicate în redacția autorilor.

Editura *Epigraf S.R.L.*
2012, str. București 60, of. 11, or. Chișinău
tel./fax 022 22.85.87,
e-mail: epigraf2018@gmail.com

Machetare computerizată – *Galina Țurcan*
Coperta – *Iulian Grossu*

Conținutul revistei poate fi consultat la pagina: www.revistaspemmm.md

Datele de contact ale redacției:

Telefon: 069 481 481

E-mail: redactor.spemmm@gmail.com

Simpozionul științific va reuni specialiști cu renume din medicina autohtonă și internațională, iar programul manifestării cuprinde prezentări și dezbateri pe subiecte de vast interes din specialitățile medico-chirurgicale, terapeutice și inovații în medicină

Eveniment desfășurat la 21 noiembrie 2022

Locație: Spitalul Clinic Municipal „Sfântul Arhanghel Mihail”,
str. Arhanghel Mihail, 38, MD-2005, Chișinău, R. Moldova

Comitetul organizatoric instituit pentru desfășurarea
Simpozionului științific dedicat
Zilelor Medicale ale Spitalului Clinic Municipal „Sfântul Arhanghel Mihail”,
I-a ediție, Chișinău, 2022

- **Mihai CIOBANU**, manager al IMSP Spitalul Clinic Municipal „Sfântul Arhanghel Mihail”, conf. univ., doctor în științe medicale
- **Alina COMERZAN**, vicedirectoare Nursing
- **Olga ȘTURHEȚCAIA**, specialistă relații cu publicul
- **Veronica ȚUGULSCHI**, șefă Unitate de Primire Urgențe
- **Alin BOUR**, Șef al Catedrei de Chirurgie nr.5, USMF „Nicolae Testemițanu”, prof. univ., doctor habilitat în științe medicale
- **Alexandru CORLĂTEANU**, șef al Disciplinei de pneumologie și alergologie, conf. univ., doctor habilitat în medicină
- **Valeriu ISTRATI**, șef al Disciplinei de Medicină Internă-Semiologie, prof. univ., dr. habilitat
- **Svetlana CHIȘLARU**, vicedirectoare medicală
- **Natalia ZARBAILOV**, redactor-șef al Revistei Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină

Cuprins

Cuvântul Managerului Mihai Ciobanu, conf. univ., doctor in științe medicale8

DISCIPLINI CHIRURGICALE

1. ANALIZA METODOLOGICO-STRUCTURALĂ A SCORURILOR DE DIAGNOSTIC ALE APENDICITEI ACUTE LA BĂTRÂNI (REVIUL LITERATURII) Gaitur Alexandr.....	13
2. ARTRITE HIPERSECRETORII SECUNDARE. EFICIENȚA TRATAMENTULUI CU PREPARATE DE SÂNGE Bour Alin, Singoreanu Andrei, Maloghin Vasile, Strelțov Liubovi2.....	20
3. ASPECTE CLINICO-PRACTICE ÎN DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL NODULILOR TIROIDIENI Bour Alin, Cojocaru Cristina.....	22
4. CHIRURGIA ABDOMINALĂ LA PACIENȚII CU CIROZĂ: PARTICULARITĂȚI CLINICE ȘI DECIZII TERAPEUTICE Cazacov Vladimir.....	27
5. CHIRURGIA DE URGENȚĂ A CANCERULUI COLORECTAL OBSTRUCTIV Anghelici Gheorghe, Moraru Viorel, Bujor Petru, Pavliuc Galina, Crudu Oleg, Erlih Mihail, Panteleiciu Dorin, Covaci Ana.....	32
6. CONSIDERAȚII CHIRURGICALE DIFERENȚIAȚE A PACIENȚILOR CU ULCER PERFORAT DUODENAL Bujor Petru, Moraru Viorel, Bujor Sergiu, Pavliuc Galina, Cernei Sava, Ceauș Vasile.....	38
7. EXPERIENȚA NOASTRĂ ÎN TRATAMENTUL FORMELOR DISEMINATE ALE ECHINOCOZEI Pavliuc Galina, Anghelici Gheorghe, Crudu Oleg, Moraru Viorel, Bujor Petru, Strajescu Gheorghe, Ceauș Vasile, Covaci Ana.....	40
8. FACTORII DE DECIZIE PENTRU SELECTAREA MODALITĂȚII DE MANAGEMENT AL TROMBOZEI VENOASE SUPERFICIALE LA BOLNAVII CU BOALĂ VARICOASĂ Florin BZOVI, Vasile CULIUC, Dumitru CASIAN, Evghenii GUȚU.....	43
9. FACTORII DE RISC ȘI TIMPUL DE AȘTEPTARE PE LISTA DE TRANSPLANT DE FICAT: A BAZEI DE DATE DIN REPUBLICA MOLDOVA Pîrvu Victor.....	50
10. HEMORAGIILE DIGESTIVE SUPERIOARE RARE Bazeliuc Iurii, Bour Alin, Covalciuc Dmitri.....	53
11. HERNII OMBILICALE CU ASCITĂ ȘI SINDROM DE COMPARTIMENT ABDOMINAL REZOLVATE PRIN PLASTIE ALOTISULARĂ CU DRENAJ ÎN ȚESUTUL SUBCUTANAT ANTERIOR Bour Alin, Singoreanu Andrei, Maloghin Vasile, Bescheru Eugen, Strelțov Liubovi.....	60
12. INSULINOMUL PANCREATIC. DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT Hotineanu Adrian, Cazac Anatol, Burgoci Sergiu, Niță Vladislav.....	62
13. ÎNLĂTURAREA CORPILOR STRĂINI TEXTILE REȚINUTE ÎN ABDOMEN Guțu Serghei, Guzun Vasile, Rojnoveanu Gheorghe.....	72
14. MANAGEMENTUL CHIRURGICAL AL PACIENȚILOR CU POLIPOZA VEZICULEI BILIARE Crainaia Irina, Bour Alin.....	77
15. PICIORUL DIABETIC: ACTUALITĂȚI ÎN DIAGNOSTIC, PREVENȚIE ȘI TRATAMENT Popa Veaceslav, Ciobanu Mihai, Bour Alin.....	79

16. PRINCIPII FUNDAMENTALE ALE STRATEGIEI CHIVA (CURA HEMODINAMICĂ A INSUFICIENȚEI VENOASE ÎN AMBULATOR) ÎN TRATAMENTUL INSUFICIENȚEI VENOASE CRONICE Luminița Vescu Conducător științific: Dumitru Casian	82
17. RECIDIVA MALADIEI VARICOASE: CAUZELE ȘI MECANISMELE PATOFIZIOLOGICE DE DEZVOLTARE ALE ACESTEIA Bour Alin, Maloghin Vasile, Sîngereanu Andrei.....	87
18. ROLUL EXAMENULUI IMUNOHISTOCHIMIC ÎN DIAGNOSTICUL ESOFAGULUI COLUMNAR METAPLAZIAT Ungureanu Sergiu, Istrate Viorel, Șipitco Natalia, Fosa Doina.....	92
19. SCOR DIAGNOSTIC NOU (SDN) AL APENDICITEI ACUTE LA BĂTRÂNI ȘI ALGORITMUL DE IMPLEMENTARE CLINICĂ Gaitur Alexandr, Revencu Sergiu, Rojnoveanu Gheorghe	99
20. TENDINȚE ACTUALE ÎN TRATAMENTUL ISCHEMIEI ACUTE ALE EXTREMITĂȚILOR: REVISTA LITERATURII DE SPECIALITATE Predenciuc Alexandru	107
21. TRATAMENTUL ACHALAZIEI CARDIEI PRIN INJECTAREA ENDOSCOPICĂ INTRASFINCTERIANĂ DE BOTULOTOXINĂ Șcureac Andrei, Guțu Eugen, Cumpată Serghei	115
22. TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL ACALAZIEI CARDIEI ASOCIATĂ CU HERNIA HIATALĂ AXIALĂ CARDIALĂ. CAZ CLINIC Bour Alin, Cojocar Cristina, Sîngereanu Andrei, Bour Ninel, Bandas Daniela	118
23. TRATAMENTUL CHIRURGICAL LAPAROSCOPIC AL CHISTULUI HIDATIC HEPATIC. PREZENTARE DE CAZ: CHIST HIDATIC HEPATIC Bour Alin, Mihai Ciobanu, Maloghin Vasile, Mocanu Elena	121
24. UTILIZAREA LIGATURĂRII ENDOSCOPICE ÎN TRATAMENTUL ȘI PROFILAXIA HEMORAGIILOR DIN VARICELE ESOFAGIENE Bour Alin, Gaidău Romeo, Ruslan Mazur, Cojocar Cristina	126
25. UTILIZAREA METODEI HAL-RAR ÎN TRATAMENTUL PACIENȚILOR CU BOALA HEMOROIDALĂ Bour Alin, Gugava Vahtang, Cojocar Cristina	128

DISCIPLINI TERAPEUTICE

1. ABORDĂRI ASUPRA TUBERCULOZEI PULMONARE LA PERSOANELE CARE TRĂIESC CU HIV Ustian Aurelia, Malic Alina, Kulcițkaia Stela, Osipov Tatiana, Ivanov Igor	132
2. ANEMIA HEMOLITICĂ INDUSĂ DE MEDICAMENTE Maria Mihalachi-Anghel	135
3. ASPECTE CLINICE ÎN INSUFICIENȚA CARDIACĂ CRONICĂ Bezu Ghenadie, Feghiu Maria, Bugai Rodica, Vozneac Lilia.....	141
4. ASPECTE CLINICO-PARACLINICE ALE PNEUMONIEI VIRALE SARS-COV 2 LA PACIENȚII CU DIABET ZAHARAT TIP II Feghiu Maria, Bugai Rodica, Bezu Ghenadie, Djaman Cristina, Feghiu Ana Maria, Panfil Ludmila, Gorobeț Elizaveta, Margine Ludmila, Chișlaru Svetlana, Conareva Lilia, Neamțu Rada, Ceban Dumitru	144
5. ASPECTELE ERORILOR DE DIAGNOSTIC AL TUBERCULOZEI PULMONARE ÎN CONDIȚIILE PANDEMIEI COVID-19 Kulcițkaia Stela, Popa Vasile, Osipov Tatiana, Paladi Carmina, Ivanov Igor	149
6. CALITATEA VIEȚII ÎN RAPORT CU POLIMORBIDITATEA LA PACIENȚII SPITALIZAȚI ÎN SECȚIILE DE BOLI INTERNE Sîrbu Ion, Matcovschi Sergiu	153
7. CANDIDOZA GENERALIZATĂ LA O PACIENTĂ POSTCOVID 19 - DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAT Bugai Rodica, Cazacu Veronica, Garștea Ion, Postoronica Svetlana, Eșanu Loreta, Feghiu Maria, Bezu Ghenadie, Chișlaru Svetlana	156

8. CARDIOMIOPATII INFLAMATORII ȘI DILATIVE: SIMILITUDINI MORFOFUNCȚIONALE PENTRU ENTITĂȚI AMBIVALENTE A. Braniște, V. Naumov, T. Braniște, V. Cobeț	162
9. CIROZA BILIARĂ PRIMARĂ ASOCIATĂ CU CANCERUL OVARIAN - CAZ CLINIC Bugai Rodica, Chișlaru Svetlana, Andruh Tavifa, Postoronca Svetlana, Cazacu Veronica	166
10. CONEXIUNILE ÎNTRE DIABETUL ZAHARAT TIP II ȘI BOLILE CARDIOVASCULARE Chiviriga Alina, Bugai Rodica, Chiviriga Eugen	171
11. DEBITUL SANGUIN VOLUMETRIC HEPATIC LA BOLNAVII CU ULCER DUODENAL Cobîleanschii Eugen, Cobîleansaia Liubovi.....	175
12. DEPRESIA ȘI ANXIETATEA LA PACIENȚII CU INFECȚIE DETERMINATĂ DE CLOSTRIDIODES DIFFICILE Platon Valentina, Țurcan Svetlana, Odobescu Stela, Negru Iulian.....	177
13. DIAREEA CRONICĂ LA PACIENȚI CU INFECȚIA CLOSTRIDIUM DIFFICILE IN ASOCIERE CU COVID-19 Peltec Angela, Bersan Alina.....	181
14. DINAMICA MORTALITĂȚII ÎN TUBERCULOZA PULMONARĂ Ustian Aurelia, Malic Alina, Popa Vasile, Kulcițkaia Stela, Niguleanu Adriana, Osipov Tatiana, Ivanes Igor	187
15. DISFUNȚIA GREFEI HEPATICE CAUZATĂ DE INFECȚIA VIRALĂ COVID-19, PREZENTARE DE CAZ Taran Natalia, Hotineanu Adrian, Lupașco Iulianna, Cojocaru Victor, Tcaciuc Eugen, Peltec Angela, Gutium Corina, Ouș Mariana	191
16. EVALUAREA SATISFACȚIEI PACIENȚILOR DIN STAȚIONARUL FTIZIOPNEUMOLOGIC: ASPECTE MEDICO-SOCIALE ȘI JURIDICE Pisarenco Serghei, Manea Mihaela, Pisarenco Constantin	196
17. FARMACOTERAPIA INOFENSIVĂ ȘI CALITATIVĂ DEFICIENTĂ Ghicavii Victor, Chiriac Tatiana, Bacinschi Nicolae.....	199
18. HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ POATE FI CAUZATĂ DE UNII FACTORI PROFESIONALI DE RISC? Lungu Nicolae, Bodrug Nicolae	204
19. IMPACTUL DECLANȘĂRII SINDROMULUI BURNOUT ASUPRA ASISTENȚILOR MEDICALI DIN MEDIUL SPITALICESC Comerzan Alina	207
20. IMPACTUL FACTORILOR ALIMENTARI ÎN DEZVOLTAREA BOLII DE REFLUX GASTROESOFAGIAN Stoica Mihaela, Sârbu Oxana, Scorpan Anatolie, Istrati Valeriu, Gavriliuc Svetlana Calin Ghenadie, Liudmila Condrățchi, Gorea Alexandru	211
21. INFECȚIA COVID-19 LA BOLNAVII CU TUBERCULOZĂ DIN MUN. CHIȘINĂU Osipov Tatiana, Tudor Elena, Stanceva Marina, Niguleanu Adriana, Onofraș Maria, Malic Alina	216
22. INFECȚIA CU CLOSTRIDIUM DIFFICILE LA PACIENȚII CU COVID-19 TRATAȚI ÎN CADRUL SCM „SFÂNTUL ARHANGHEL MIHAIL” Postoronca Svetlana, Bugai Rodica, Cazacu Veronica, Chișlaru Svetlana, Eșanu Loreta, Conareva Lilia	219
23. INFECȚIILE PULMONARE LA IMUNOCOMPROMIȘI Scutaru Eugenia	223
24. MANAGEMENTUL CADAVRELOR ÎN CONDIȚIILE PANDEMIEI DE COVID - 19 Guzun Vasile, Țugui Iurie, Crasiuc Iurie	227
25. PANCREATITA CRONICĂ ȘI AFECȚIUNILE GASTRODUODENALE - UNELE TANGENȚE ETIOLOGICE ȘI CLINICE Bugai Rodica	232
26. PARTICULARITĂȚILE CLINICO-PARACLINICE A AFECȚIUNILOR RENALE ÎN INFECȚIA SARS-COV-2 Bondari Nadejda, Rotaru Larisa, Groppa Liliana, Sasu Dorian, Sârbu Oxana, Răzlog Tatiana.....	237
27. PARTICULARITĂȚILE UTILIZĂRII PREPARATELOR ANTIARITMICE LA PACIENȚII CU COMORBIDITĂȚI CARDIACE Catcov Carolina, Chișlaru Svetlana, Rakovskaia Tatiana.....	241

28. PHENOTYPIC AND GENOTYPIC DIAGNOSIS OF WILSON'S DISEASE: A CLINICAL CASE Cumpata Veronica, Turcanu Adela, Tcaciuc Eugen	246
29. REACTIVE ARTHRITIS IN A PATIENT AFTER COVID-19 INFECTION: A CASE REPORT AND REVIEW OF THE LITERATURE Sadovici – Bobeica Victoria, Loghin-Oprea Natalia, Varghese Nevin, Istrati Valeriu, Mazur Minodora	251
30. SIMILITUDINI ȘI DIFERENȚE CLINICE ȘI PARACLINICE DINTRE PROCESELE INFILTRATIVE TUBERCULOASE ȘI NESPECIFICE Lesnic Evelina, Caraiani Olga, Malic Alina, Niguleanu Adriana, Kulcitkaia Stela, Corlăteanu Alexandru	258
31. STAREA FLUXULUI ARTERIAL HEPATIC LA BOLNAVII CU ULCER DUODENAL ÎN ACUTIZARE Cobîleanschii Eugen, Cobîleansaica Liubovi.....	264
32. TROMBOZA PORTALĂ ÎN BOALA HEPATICĂ AVANSATĂ: SINTEZĂ DE LITERATURĂ Cebanu Ecaterina, Țurcanu Adela, Tcaciuc Eugen	266
33. МЕДИКО-ПРАВОВЫЕ АСПЕКТЫ ЦИФРОВИЗАЦИИ НАЦИОНАЛЬНОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ НА ПРИМЕРЕ ФТИЗИОПНЕВМОЛОГИИ Писаренко К.С., Писаренко С.В.....	273
34. МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ С ОЖИРЕНИЕМ В КОНТЕКСТЕ ИНФЕКЦИИ COVID-19 Гельмич Татьяна, Лупашко Юлианна, Думбрава Влада-Татьяна, Лупашко Даниелла, Бурда Татьяна, Оуш-Чеботарь Марианна	277
35. BRONHOPNEUMOPATIA CRONICĂ OBSTRUCTIVĂ: TRĂSĂTURI FENOTIPICE, ENDOTIPICE, COMORBIDITĂȚI ȘI ABORDĂRI TERAPEUTICE PERSONALIZATE (revista literaturii) Stavila Ecaterina, Corlăteanu Alexandru	283
36. PNEUMONITA DE HIPERSENSIBILITATE – ACTUALITĂȚI CONCEPTUALE Calaraș Diana	288

CUVÂNTUL MANAGERULUI



Din noianul de amintiri se desprind file arhaice, care au țesut în pânza istoriei soarta unei unități spitalicești. În anul 2001, cu optimism, bariere, dar multă încredere, am pus în practica medicală a sistemului autohton de sănătate un proiect ambițios, care părea la debut doar un obiectiv dificil de realizat: relansarea unei instituții medicale - actualmente Spitalul Clinic Municipal „Sfântul Arhanghel Mihail”. De-a lungul timpului, cu precizie pe parcursul a 21 de ani, prin pasiune, muncă asiduă și perseverență, ne-am dezvoltat și consolidat perpetuu, iar astăzi, Spitalul Clinic Municipal „Sfântul Arhanghel Mihail” a devenit un reper în spațiul medical, recunoscut la nivel municipal și republican.

În încercarea de a descoperi istoria Spitalului Clinic Municipal „Sfântul Arhanghel Mihail”, a fost constatat, că potrivit datelor istorice păstrate în Arhiva Națională a Republicii Moldova, conform anelilor bisericești și a informațiilor relevante, studiate din cadrul Bibliotecii Naționale a Republicii Moldova etc., acum 193 de ani în urmă a fost înființat actualul Spital Clinic Municipal „Sfântul Arhanghel Mihail”, pe lângă biserica „Sfinții Arhangheli” – „Soborul Vechi”. Momentul care marchează întemeierea Spitalului Clinic Municipal „Sfântul Arhanghel Mihail” a fost anul 1829, [...] atunci când instituția s-a înfiripat din Biserica „Sfinții Arhangheli Mihail și Gavriil”. Anume atunci s-a dat startul dezvoltării sistemului de sănătate al actualei instituții medicale din municipiul Chișinău, au fost puse bazele unui Spital, capabil actualmente să facă față exigențelor timpului.

În anul 2022 consemnăm aniversarea a 193 de ani de la “înfiriparea” Spitalului Clinic Municipal “Sf. Arhanghel Mihail”, iar acest popas aniversar ne permite o incursiune în evoluția și consolidarea medicinei în ansamblu din Republica Moldova și evidențierea ascensiunii de la un trecut fragmentat, cu perspective incerte - la performanță și impact în cadrul sistemului de sănătate. Realizând atâtea portrete de veacuri, onorați de aprecierile spațiului

medical autohton, dând curs sentimentelor și gândurilor primite de la partenerii noștri transfrontalieri, în acest an ne-am decis să lansăm o punte de legătură, în care să evidențiem atât lumii medicale, cât și colaboratorilor noștri, inclusiv Măriei Sale – Pacientului, modul în care gândim și acționăm pentru a obține de fiecare dată rezultate impuse de exigențele sistemului medical modern și performant. Stagnarea nu face parte din fișa noastră descriptivă, în schimb ne dorim să fim definiți în interior ca echipă și ca model de urmat național și/sau european. Având în vedere preocupările și valorile medicinei autohtone, păstrarea și promovarea tradițiilor spitalicești, valorilor interne, luând în considerație practica internațională și schimbul de experiență profesională, întru consolidarea relațiilor de colaborare transfrontaliere, s-a născut ideea de a crea și definitivă Zilele Medicale ale Spitalului Clinic Municipal „Sfântul Arhanghel Mihail, implementate la nivel municipal în anul 2022, la I-a ediție.

Acest proiect a luat naștere din inițiativa comunității medicale a SCM „Sf. Arhanghel Mihail” de a schimba opinii asupra actualităților în medicină, de a continua să ne perfecționăm întru sporirea calității actului medical și va oferi posibilitatea interacționării cu personalități medicale de înaltă anvergură, pilonii medicinei moderne din Republica Moldova și de peste hotarele ei.

Biografia Spitalului este conjugată cu istoria sistemului de sănătate din țara noastră și este marcată de evenimente impresionante, de fapte și personalități remarcabile, care, în fine, au contribuit la edificarea a ceea ce reprezintă astăzi Instituția Medico-Sanitară Publică Spitalul Clinic Municipal „Sfântul Arhanghel Mihail”. Entitatea medicală s-a remarcat în ultimele două decenii, perioade în care a reușit să atingă un ritm accelerat de majorare a indicatorilor de bază și să obțină rezultate impresionante, grație gestionării unui management eficient. Întreaga activitate medicală, implementată în be-

neficiul pacienților, printr-un act medical calitativ, a condus la creșterea eficacității instituției, extinderii asistenței medicale acordate pacienților și ponderii în domeniul sănătății publice.

Datorită eforturilor comune, în contextul unei politici adecvate, promovată pentru susținerea și fortificarea sistemului sănătății, Spitalul Clinic Municipal „Sfântul Arhanghel Mihail” a beneficiat de o stabilitate evidentă la toate compartimentele, cu identificarea clară a domeniilor medico-sanitare prioritare, corespunzător așteptărilor și cerințelor reale ale pacienților. Crearea unui climat organizatoric favorabil în cadrul colectivului medical, cu scopul de a permite valorificarea completă a valențelor individuale și a potențialului uman, a condus la realizări remarcabile. Astfel, în anul 2002, Spitalul Clinic Municipal „Sfântul Arhanghel Mihail” este desemnat de Consiliul Național de Evaluare și Acreditare în Sănătate al Ministerului Sănătății în calitate de prima instituție medicală acreditată din republică - pentru cele mai prielnice condiții pentru acordare a asistenței medicale pacienților.



Membrii Comisiei Consiliului Național de Evaluare și Acreditare în Sănătate și administrația Spitalului, 2002

De la stânga la dreapta: Mihai Ciobanu, directorul SCM „Sfântul Arhanghel Mihail”, Maria Bolocan, directorul Consiliului Național de Evaluare și Acreditare în Sănătate, Dumitru Tintiuc, șeful Catedrei medicină socială și management a USMF „N. Testemițanu”, președintele Comisiei de evaluare Constantin Ețco, profesor, doctor habilitat în științe medicale, șeful Catedrei de Economie, Management și Psihologie în Medicină a USMF “Nicolae Testemițanu”; Mihai Ciocanu, director general, Centrul Național de Management în Sănătate, Ministerul Sănătății; Ion Arteni, șef al Direcției sănătății, Elena Sîrbu, vicedirector medical

Instituția Medico-Sanitară Publică Spitalul Clinic Municipal „Sfântul Arhanghel Mihail” (în continuare IMSP SCM „Sf. Arhanghel Mihail”; Spital) este o unitate medicală, cu personalitate juridică, încadrată în sistemul de Asigurări Obligatorii de Asistență Medicală. IMSP SCM „Sfântul Arhanghel Mihail” deservește populația atât din diferite sectoare ale municipiului Chișinău, cât și din republică. Capacitatea spitalului este de 330 de paturi, plus 15 paturi destinate Rea-

nimării și Terapiei Intensive. Actualmente, instituția medicală acordă asistență pacienților în secțiile clinice cu următorul profil de paturi: Chirurgie generală și septică, Terapie generală, Cardiologie, Pneumologie, Gastroenterologie, Neurologie, Reabilitare Medicală și Medicină Fizică. Anual, instituția acordă asistență către circa 16000 de pacienți. Spitalul Clinic Municipal „Sf. Arhanghel Mihail” este bază clinică pentru Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.

Părți componente și integrale ale instituției medicale – „Bijuteriile Spitalului” sunt: Centrul Municipal de Reabilitare Medicală (creat după prototipul Centrelor de Reabilitare din Ungaria, o premieră pentru Republica Moldova), Centrul de Instruire și Agrement „Sf. Arhanghel Mihail” (situat în orașelul Vadul lui Vodă) și Biserica „Sf. Arhanghel Mihail” (parte intrinsecă a entității medicale, edificată conform elementelor de stil arhitectonic ale „Soborului Vechi”).

Tradiția creștină a conceput terenul spiritual și material care a dus la întemeierea Spitalului Clinic Municipal „Sfântul Arhanghel Mihail”. Ca răspuns, Biserica Ortodoxă a considerat întotdeauna medicina drept un dar de la Dumnezeu, o minune în sine care trebuie apreciată, admirată și încurajată să se dezvolte. La rândul său, Spitalul Clinic Municipal „Sfântul Arhanghel Mihail” a jucat un rol esențial în „renașterea” Bisericii cu Hramul „Sfântul Arhanghel Mihail”, clopotul căreia vestește despre puterea credinței în Dumnezeu, dar în și în cei, care prin vocație, au îmbrățișat profesia de medic. Nimic întâmplător, „Un Arhanghel, sacru nume/Cu chip sfânt și dar ceresc/Ni s-a ncredințat anume/Să ne fie ca părinte/La hotar spitalicesc (fragment din Imnul entității medicale).



Vedere din partea Blocului chirurgical al entității medicale, 2019

În contextul avansării medicinei, calitatea serviciilor de sănătate prezintă o prioritate în acordarea asistenței medicale pacienților spitalizați, astfel ca populația să se obișnuiască să perceapă calitatea lor ca un obiectiv permanent și predominant. Pe parcursul ultimilor ani, noțiunea de calitate este asimilată ca un obiectiv primordial ce trebuie să predomină într-o instituție medicală.



Centrul Municipal de Reabilitare Medicală, 2020

Performanța serviciilor medicale prestate pacienților este un indicator al procesului de management – de la organizare, până la finanțare, evaluare etc. Așadar, performanța nu doar că este influențată de procesul de management, dar este o parte intrinsecă a lui, evaluarea ei bazându-se pe un set foarte vast de indicatori – de la cei legați de resurse disponibile serviciilor de sănătate, clar și ușor de măsurat, până la cei vizați de rezultate, mai dificil de determinat.

Simbioza permanentă și echilibrată a managementului medical cu cel economic au contribuit la realizarea mecanismului de reducere a cheltuielilor neproductive și micșorarea duratei de tratament a pacienților, factori care ulterior au creat condiții favorabile pentru lansarea oportunităților de a achiziționa și dota entitatea medicală cu dispozitive medicale performante. Instituția se distinge prin nivelul înalt de profesionalism, dotarea cu utilaj și echipament medical ultramodern, implementarea metodelor avansate de diagnostic și tratament. Actualmente, Spitalul deține cea mai performantă și vastă gamă de servicii de imagistică și diagnostic din municipiul Chișinău: servicii de tomografie computerizată care sfacează timpul - cel mai recent și imponent proiect

medical din ultimii 30 de ani, investigații performante de ecografie, endoscopie, diagnostic funcțional și tehnici radio-imagistice de ultimă generație.

Odată cu avansarea realizărilor tehnologice și a managementului medical, Spitalul, ca element cheie a sistemului de sănătate, implementează și activează având la bază cea mai prețioasă resursă – factorul uman, care constituie elementul creator, activ și coordonator al activității, influențând decisiv eficacitatea utilizării resurselor materiale, financiare și informaționale. Realizările obținute pe parcursul anilor nu ar fi fost posibile fără un colectiv medical de înaltă calificare. Iar una dintre preocupările de bază ale instituției o constituie pregătirea și promovarea cadrelor medicale. Specialiștii din cadrul instituției noastre își perfecționează continuu nivelul cunoștințelor, participând activ la întrunirile științifico-practice, congrese, conferințe, simpozioane, forumuri naționale și internaționale de specialitate în țările dintre Est și Vest – SUA, Italia, Ungaria, Spania, Portugalia, Marea Britanie, Austria, Olanda, Germania, Suedia, Turcia, România, Rusia, Ucraina etc. În premieră, grație parteneriatului transfrontalier de colaborare dintre Spitalului Municipal de Urgență Moinești, a Spitalului



Colectivul Spitalului, alături de autoritățile municipale, la evenimentul de lansare a proiectului de Tomografie computerizată, 2022

Clinic Județean de Urgență Arad, România, a relațiilor de colaborare stabilite cu Ungaria și Spitalul Clinic Municipal „Sf. Arhanghel Mihail”, se desfășoară un schimb de experiență profesională extraspitalicească, combinată cu implementarea practicilor medicale moderne în cadrul instituției noastre. Perfecționarea și reciclarea cadrelor medicale contribuie plener la realizarea obiectivelor organizaționale, la prestarea unui act medical de calitate, într-un mediu sigur și confortabil, astfel încât pacienții să beneficieze de cele mai eficiente îngrijiri și tratamente.

Profesionalismul, buna organizare a activității cotidiene, punctualitatea, sensibilitatea față de pacient, ținuta intelectuală ireproșabilă, sunt trăsăturile ce caracterizează personalul medical al Instituției Medico-Sanitare Publice Spitalul Clinic Municipal „Sfântul Arhanghel Mihail”, care se bucură de un randament diagnostic-medical în dezvoltare și de o poziție prestigioasă în societatea medicală.



Managerul Spitalului Municipal de Urgență Moinești, prof. univ., dr. Adrian Cotârleț, în vizită la SCM „Sf. Arhanghel Mihail”, cu prilejul stabilirii parteneriatului de colaborare, 2018 (Valentin Mustea, Svetlana Chișlaru, Mihai Ciobanu, Adrian Cotârleț, Alina Comerzan)

Astfel, în anul 2020, Spitalului Clinic Municipal „Sfântul Arhanghel Mihail” i-a fost conferită Distincția de Stat „Ordinul de Onoare”. Titlul onorific a fost acordat instituției medicale de Președinția Republicii Moldova, în semn de înaltă apreciere a meritelor deosebite în dezvoltarea ocrotirii sănătății, pentru implementarea metodelor avansate de diagnostic și contribuție la optimizarea procesului curativ-profilactic. Pentru muncă îndelungată și prodigioasă în domeniul ocrotirii sănătății, 17 personalități din cadrul instituției au beneficiat de distincții acordate de Președinția Republicii Moldova.

Recent, Spitalul Clinic Municipal „Sfântul Arhanghel Mihail” a fost evaluat și acreditat pentru a cincea oară consecutiv, Consiliul Național de Evaluare și Acreditare în Sănătate apreciind înalt calitatea serviciilor medicale prestate, unde pacienții beneficiază de un act medical sigur și transparent.



Vizita grupului de lucru din cadrul SCM „Sf. Arhanghel Mihail” în Ungaria, pentru a însuși cele mai bune practici europene de recuperare medicală, 2019

Iar pentru a fi cât mai credibili în a prezenta oglinda activității noastre, Vă adresez invitația de a fi alături de noi la cea de-a I-a ediție a Zilelor Medicale ale Spitalului Clinic Municipal „Sfântul Arhanghel Mihail”, eveniment care se va desfășura la 21 noiembrie 2022.

Simpozionul va reuni la „Sfântul Arhanghel Mihail” specialiști cu renume din medicina autohtonă și internațională. Programul științific al manifestării va cuprinde prezentări și dezbateri pe subiecte de vast interes din specialitățile medico-chirurgicale, terapeutice și inovații în medicină. Participanții și invitații din renumite Centre universitare vor împărtăși din succesele experienței lor profesionale și manageriale.



Personalul medical și cel administrativ, alături de echipa de experți evaluatori, 2022

Cu ocazia celebrării acestui eveniment, suntem onorați de publicarea articolelor științifice ale profesioniștilor din cadrul instituției noastre în Revista Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină. Această publicație elitistă, prin apariția



Colectivul entităţii medicale, întrunit cu prilejul celebrării a 190 de ani de la fondarea Spitalului, 2019

editorială consacrată în exclusivitate unui Spital, reprezintă o garanție instituționalizată a calității medicale, științifice, o adevărată încununare a succeselor, a dovadă a maturității instituției noastre.

Ajunși la un popas aniversar de îngrijiri și tratament, a celebrării Zilelor Medicale ale Spitalului Clinic Municipal „Sfântul Arhanghel Mihail”, acest eveniment semnifică o traiectorie impresionantă pentru o instituție medicală publică, care a înfruntat cu dârzenie barierele timpului și a reușit să se impună pe plan național prin managementul eficient, pro-

fesionalismul personalului medical și prin calitatea serviciilor oferite.

Știm că timpul petrecut într-un spital nu e pe placul cuiva, însă, uneori, viața fără spitale e imposibilă. Alteori, viața însăși e „un spital în care fiecare bolnav e stăpânit de râvna de a-și schimba patul. Unul vrea să se canonească în fața sobei, altul crede că s-ar vindeca alături de fereastră” (Charles Baudelaire).

Astfel, prețuiți comoara cea mai de preț pe care un om o poate deține – sănătatea.

Cu deosebită considerațiune,

Mihai CIOBANU

Director al IMSP SCM „Sfântul Arhanghel Mihail”,
Conf. univ., doctor în științe medicale

ARTICOLE ȘTIINȚIFICE: DISCIPLINI CHIRURGICALE

CZU: 616.346.2-002.1-07-053.9

ANALIZA METODOLOGICO-STRUCTURALĂ A SCORURILOR DE DIAGNOSTIC ALE APENDICITEI ACUTE LA BĂTRÂNI (REVIUL LITERATURII)**Gaitur Alexandr**

IMSP SCM „Sfântul Arhanghel Mihail”

Autorul corespondent: Gaitur Alexandr, gaituralexandr@gmail.com

Rezumat

Apendicita acută la bătrâni a fost considerată o boală rară, ulterior s-a observat că incidența apendicitei acute cu vârsta nu scade. Formele distructive de AA sunt detectate la vârstnici mai frecvent decât la tineri (60,7-73% din cazuri), dintre care la 36% de pacienți se constată AA (apendicita acută) perforativă. De la prima descriere a AA în 1839, de Bright și Addison, pînă în prezent, principala metodă de diagnostic a AA a rămas a fi cea clinică, care se bazează pe colectarea anamnezei și determinarea semnelor locale ale bolii. Scorurile diagnostice aplicate în diagnosticul AA sunt foarte diferite atât prin indicii și manifestările clinice abordate în scoruri cât și prin pontajul atribuit și interpretare. Putem menționa cu certitudine că este o necesitate studierea aspectelor organizatorice și juridice de utilizare SD (scorurilor de diagnostic) în AA în practica chirurgicală curentă, realizarea unei formulări fundamentate științific a principiilor metodologice unificate pentru crearea și evaluarea comparativă a acestora, scopul fiind elaborarea unui scor diagnostic clinico-ecografic al AA, ținut pe diagnosticul formelor distructive ale AA.

Cuvinte cheie: apendicita acută (AA), bătrâni, scor diagnostic (SD), apendicele vermicular (AV).

Summary**Structural methodological analysis of diagnostic scores of acute appendicitis in the elderly (literature review)**

Acute appendicitis in the elderly was considered a rare disease, later it was observed that the incidence of acute appendicitis does not decrease with age. Destructive forms of AA (acute appendicitis) are detected in the elderly more frequently than in young people (60.7-73% of cases), of which 36% of patients have perforative AA. Since the first description of AA in 1839, by Bright and Addison, until now, the main diagnostic method of AA has remained the clinical one, which is based on the collection of anamnesis and the determination of local signs of the disease. The diagnostic scores applied in the diagnosis of AA are very different both in the indications and clinical manifestations addressed in the scores and in the scoring assigned and interpretation. We can mention with certainty that it is a necessity to study the organizational and legal aspects of SD (diagnostic scores) use in AA in current surgical practice, to achieve a scientifically based formulation of the unified methodological principles for their creation and comparative evaluation, the goal being the development of a clinical-ultrasound diagnostic score of AA, targeted at the diagnosis of destructive forms of AA.

Keywords: acute appendicitis (AA), elderly, diagnostic score (SD), vermicular appendix (AV).

Резюме**Структурно-методологический анализ диагностических шкал острого аппендицита у пожилых (обзор литературы)**

Острый аппендицит у пожилых считался редким заболеванием, позже было замечено, что заболеваемость острым аппендицитом с возрастом не снижается. Деструктивные формы ОА (острого аппендицита) выявляют у лиц пожилого возраста чаще, чем у лиц молодого возраста (60,7-73% случаев), из них у 36% больных перфоративная ОА. Со времени первого описания АА в 1839 г. Брайтом и Аддисоном и до настоящего времени основным методом диагностики ОА остается клинический, основанный на сборе анамнеза и определении местных признаков заболевания. Диагностические шкалы, применяемые при диагностике ОА, сильно различаются как по показаниям, так и по клиническим проявлениям, которые учитываются в шкалах, а также по присваиваемой шкале и интерпретации. С уверенностью можно отметить необходимость изучения организационно-правовых аспектов применения

ДШ (диагностических шкал) при ОА в современной хирургической практике, достижения научно-обоснованной формулировки единых методологических принципов их создания и сравнительной оценки с целью разработки клинко-ультразвуковой диагностической шкалы ОА, направленной на диагностику деструктивных форм ОА.

Ключевые слова: острый аппендицит (ОА), пожилой возраст, диагностическая шкала (ДШ), червеобразный отросток (ЧО).

Introducere. Apendicita acută la bătrâni a fost considerată o boală rară, deoarece se credea că în a doua jumătate a vieții AV (apendicele vermicular) se obliterează, ulterior s-a observat că incidența apendicitei acute la vârstnici nu a scăzut. Tabloul clinic al AA la vârstă înaintată și senilă nu decurge atipic, însă mai șters, caracterizat prin simptome atenuate care de fapt sunt comune pentru pacienți de toate vârstele [8].

O atitudine inadecvată față de simptomele slab manifestate cât și o reactivitate diminuată la pacienții vârstnici sunt motivele pentru care 27,1-62,3% dintre pacienți sunt internați la 2-3 zile de la debutul bolii [18].

Datorită scăderii reactivității organismului, temperatura corporală la acești pacienți poate fi puțin elevată iar numărul leucocitelor poate fi nemodificat sau neînsemnat crescut. Formele distructive ale AA sunt detectate la vârstnici mai frecvent decât la tineri (60,7 - 73% din cazuri), dintre care la 36% pacienți se constată AA perforativă.

Dificultățile în diagnosticul diferențial al AA constau în faptul că pacienții vârstnici sunt adesea diagnosticați cu obstrucție intestinală (21%) la internare, deoarece apendicita acută este adesea însoțită de coprostază și constipații [29]. Mai mulți autori au descris în 11,5% cazuri predispoziția la această categorie de vârstă la delimitarea procesului inflamator în regiunea iliacă dreaptă și formarea infiltratului apendicular.

Cea mai frecventă metodă de tratament chirurgical în apendicita acută la vârstnici este apendicectomia tradițională sub protecția anesteziei generale. Apendicectomia laparoscopică la vârstnici nu este utilizată pe scară largă datorită dezvoltării frecvente a formelor distructive de apendicită acută și a complicațiilor acesteia (peritonita) [10, 30].

După apendicectomie la pacienții vârstnici și senili, este necesar de a efectua profilaxia complicațiilor nemijlocit asociate intervenției chirurgicale, tarelor concomitente severe, determinate de scăderea capacității compensatorii a organismului. Din numărul total al deceselor cauzate de apendicita acută 76% revine pacienților vârstnici.

Diagnosticul clinic și scorurile de diagnostic în apendicita acută. De la prima descriere a AA în 1839, de Bright și Addison, pînă în prezent, principala

metodă de diagnostic a AA a rămas a fi cea clinică, care se bazează pe colectarea anamnezei și determinarea semnelor locale ale bolii. Până în prezent, au fost descrise mai mult de o sută de simptome ale AA. Cel mai frecvent în literatura de specialitate sunt menționate și utilizate în practica clinică modernă simptomele: Kocher, Sitkovsky, Bartomier-Michelson, Rovzing, Obrazțov, Voskresensky și Blumberg [38, 47, 44, 45]. Tabloul clinic „tipic” clasic al AA este atribuit simptomatologiei cu cea mai frecventă localizare a AV în fosa iliacă dreaptă care are propriul mezu. O atenție sporită este acordată diagnosticului AA în cazul unei localizări „atipice” a AV, ceea ce înseamnă o schimbare a localizării sale în cavitatea abdominală (poziții pelvine, subhepatice, mezoceliacă, retrocecală) și a relației cu peritoneul (localizare retroperitoneală) [42].

Numeroase publicații și experiența practică cotidiană arată că localizarea apendicelui vermicular modifică tabloul clinic al bolii și face parte din „factorii de risc” pentru diagnosticul AA [26, 27, 32, 38, 40, 42, 44, 43].

Diversitatea localizărilor „atipice” ale AV, întâlnită în literatura de specialitate diferă de la un autor la altul. Astfel, frecvența localizării laterale a AV variază de la 5,3 la 15%, mezoceliacă - de la 5,7 la 9,8% , retrocecală - de la 7,82% la 25% și pelviană - de la 9 până la 73% la femei [7, 36].

Manifestările clinice ale AA în cazul unei localizări „atipice” a AV a necesitat extinderea metodelor de diagnostic cu utilizarea unor simptome suplimentare. Așadar, în presupusa localizare retrocecală și retroperitoneală a AV, cel mai des, suplimentar, sunt utilizate simptomele lui Bartomier-Michelson, Rovzing, Sitkovsky, Cope și Obraztsov. Pentru localizarea pelviană a AV sunt specifice simptomele Cope și examenul rectal digital [44].

Până în prezent, numeroși autori trasează o paralelă între caracteristica tabloului clinic al AA și forma ei morfologică [24].

După P. F. Kalitievsky, nici unul din simptomele clinice și chiar întreaga lor totalitate nu ne permite stabilirea cu certitudine preoperator a formei morfopatologice a AA [40]. Această afirmație este confirmată în multe lucrări științifice dedicate discrepanțelor clinice și morfologice în AA , ceea ce face ca toate tentativele

de diagnostic diferențial preoperator al formelor morfopatologice ale AA să fie în zadar [36, 24, 16].

Imprecizia semnelor clinice de AA, dependența interpretării simptomelor de profesionalismul medicului chirurg, în asociere cu incertitudinea tacticii chirurgicale aplicate în formele nedistructive de AA, duce la faptul că diagnosticul clinic de AA este însoțit de un procent ridicat de laparotomii cu apendicectomii „negative” [12].

În pofida descrierii detaliate al tabloului clinic al AA de către diferiți autori, nu există o precizare a celor mai semnificative simptome ale bolii și standardizarea sferei examinării clinice, care în prezent crește vulnerabilitatea chirurgilor în fața justiției în caz de erori de diagnostic în AA. În acest sens, numeroși cercetători au făcut tentative de sistematizare a celor mai des întâlnite manifestări clinice și să standardizeze examinarea pacienților cu AA.

Într-un studiu prospectiv care a implicat 496 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 10 și 86 de ani cu suspexie de AA, R Andersson, a evaluat valoarea diagnostică a 21 de parametri, care au fost interpretați în timpul examinării lor clinice [3].

Bazându-se pe analiza fișelor medicale, el a constatat că pentru AA la bărbații bătrâni cu vârsta peste 60 de ani este mai caracteristic debutul bolii în primele 7-12 ore fiind însoțit de durere intensă, vome și migrarea durerii către regiunea iliacă dreaptă. Conform acestor date, dacă durerea nu este localizată în fosa iliacă dreaptă, nu este intensă și nu se accentuează la tuse și mișcare, iar debutul bolii este mai tardiv de 48 h atunci probabilitatea de AA este minimă. Probabilitatea AA este elevată atunci când este prezent „defence musculaire” al peretelui abdominal anterior, simptomul Blumberg și localizarea durerii nemijlocit în punctul McBurney. S-a constatat că aprecierea durerii la examinarea rectală digitală este puțin informativă.

Wagner J. (1996), bazându-se pe o meta-analiză dedicată informativității simptomelor clinice în AA, a identificat că cele mai importante simptome în AA sunt: durerea în fosa iliacă dreaptă, contractura musculară a peretele abdominal anterior și migrarea durerii din regiunea paraombelicală în fosa iliacă dreaptă [34]. Autorul menționat a observat că AA a fost mai puțin probabilă la pacienții cu antecedente de dureri similare în trecut, fără durere în regiunea iliacă dreaptă și fără migrarea durerii. De asemenea, s-a constatat că la pacienții cu acuze la vome precedate durerilor abdominale diagnosticul de AA a fost puțin probabil. Astfel de studii au stat la baza creării scorurilor diagnostice ale AA a căror scop a fost standardizarea diagnosticului clinic al AA și dezvoltarea unui algoritm de luare a

deciziilor. Conform structurii lor, SD în AA sunt o listă cu cele mai semnificative, în opinia autorului, semne (simptome) ale AA și scorul lor de punctaj. Rezultatul utilizării SD în AA este un număr atribuit de puncte, care de fapt nu permite luarea unei decizii cu privire la diagnosticul AA și tactica de tratament a pacientului însă facilitează aprecierea diagnosticului. În acest sens, autorii SD în AA propun, în mod obligator, un algoritm pentru aplicarea acestuia în practica chirurgicală cotidiană care va favoriza adoptarea unei conduite corecte în strictă dependență de punctajul obținut.

Scorurile de diagnostic în apendicita acută la bătrâni. Scorurile diagnostice aplicate în diagnosticul AA sunt foarte diferite atât prin indicii și manifestările clinice abordate în scoruri cât și prin punctajul atribuit și interpretare. Printre primele SD în AA, unul a fost elaborat de Teicher I. și colaboratori (1983). Utilizarea SD în AA, conform autorilor, a făcut posibilă prevenirea a 38% din apendicectomiile „negative”, numărul acestora fiind de 14% [31].

Frecvența apendicectomiilor „negative” în grupul de studiu în care se utiliza SD în AA Christian a fost de 6,5% (în lotul de control - 17%) [97]. Valoarea practică a acestui studiu însă a fost limitată deoarece a fost incluse pentru observație un număr mic de cazuri, și anume, 58 de pacienți. Utilizarea SD în AA Ohmann C. a redus de 21% din apendicectomiile „negative” [22].

Scorul diagnostic al Eskelinen A.A. a fost dezvoltat pe baza unui algoritm computerizat folosind metoda regresiei logistice. Un scor mai mare de 55 indica o mare probabilitate de a avea AA [10].

Sitter H. și colaboratorii (2013) au demonstrat că o creștere a pragului de scor de peste 57 p în SD Eskelinen a făcut posibilă reducerea numărului de apendectomii „negative” de la 26,6 la 17,8% [28].

Autorii au identificat scoruri de probabilitate a AA clasificându-le în modul respectiv:

AA cu probabilitate ridicată (> 57 puncte)

AA cu probabilitate scăzută (<48 puncte)

AA cu probabilitate intermediare (57-48 puncte).

Van Way și-a dezvoltat propriul SD în AA pe baza unui algoritm computerizat, dar care nu a obținut acceptarea pe scară largă [5, 33].

În 1986, în baza unui studiu retrospectiv, pe 305 de pacienți, Alvarado a propus propria versiune a SD în AA. Sensibilitatea acestui scor diagnostic a fost de 89,7%, iar specificitatea de 76,3%. Autorii au identificat 8 criterii de diagnostic clinic și de laborator care au fost incluse în acest SD în AA [2].

Scorul Alvarado (scor MANTRELS)

Parametrul măsurat	Scorul atribuit
Migrarea durerii către cadranul inferior drept (simptom Kocher)	1
Lipsa poftei de mâncare	1
Greută, vărsături	1
Durere în cadranul inferior drept	2
Simptom pozitiv, de iritare peritoneală, Shchetkin-Blumberg	1
Temperatura corpului ridicată (> 37,3°C)	1
Leucocitoză (> 10 * 10 ⁹ / l)	2
Devierea formulei leucocitare spre stânga (neutrofile > 75%)	1

Pe lângă valoarea numărului de leucocite din analiza generală de sânge, autorul a propus să se țină cont de indicii formulei leucocitare. Conform scorului diagnostic Alvarado, un scor de 7 puncte sau mai mult sugerează probabilitate sporită de AA și constituie o indicație absolută pentru tratamentul chirurgical. Un scor mai mic de 5 puncte exclude AA sau sugerează o probabilitate mică de AA. Pacienții cu un scor de 5-6 puncte, în procesul de evaluare, au avut nevoie de supraveghere în dinamică sau de laparoscopie diagnostică. Riscul de a face AA la acest grup de subiecți este considerat moderat.

R. Ohle a efectuat o analiză sistematică și a evaluat acuratețea diagnosticului stabilit în baza acestui SD în AA în diferite grupuri (copii, bărbați, femei). Un punctaj mai mic de 5 puncte a făcut posibilă excluderea AA cu un grad ridicat de probabilitate în toate grupurile (sensibilitate generală 99%). În subgrupul de pacienți cu un scor de 7 puncte sau mai mult, specificitatea SD a fost relativ scăzută (81% în total). Specificitatea SD la bărbați a fost mai mică decât la femei (57%, respectiv 73%). Autorii au ajuns la concluzia că Alvarado SD este cel mai calibrat pentru utilizare la bărbați și poate fi utilizat cu o precizie ridicată pentru a exclude AA cu un scor mai mic de 5 puncte. Cu toate acestea un scor de 7 puncte sau mai mult nu este o indicație obligatorie pentru apendicectomie necesitând în acest caz o evaluare minuțioasă de către chirurg, suplimentată de utilizarea altor metode de diagnostic [21].

Cu toate acestea, Alvarado SD este cel mai frecvent citat în literatura de specialitate și și-a găsit cea mai largă aplicare în practica chirurgicală comparativ cu alte scoruri diagnostice. Acest lucru este confirmat prin mențiunea SD Alvarado în „Protocolul clinic național pentru diagnosticul și tratamentul AA” [26].

Din totalitate scorurilor diagnostice elaborate, citate în literatura științifică de specialitate doar câteva scoruri țin cont doar de datele clinice și anamnesti-

ce. Un exemplu este Lintula SD în AA care a fost inițial elaborat pentru utilizare în chirurgia pediatrică [19].

Într-un studiu mic randomizat, SD Lintula s-a dovedit a fi informativ și la adulți, unde sensibilitatea a fost de 87%, specificitatea a fost de 79% iar precizia de 74% [20].

În același timp, în cazul utilizării dinamice a SD în timpul evidenței, sensibilitatea, specificitatea și acuratețea au crescut la 87%, 98% și, respectiv, la 92%. Cercetătorii turci au demonstrat o informativitate ridicată a SD AA Lintula în utilizarea lui la pacienții cu vârsta peste 65 de ani și a fost propusă o versiune modificată a acestui SD [18].

În SD în AA RIPASA parametrii analizei generale a sângelui au fost luați în considerare suplimentar [9]. Acest scor a fost elaborat pentru utilizare la populația asiatică (Asia de Sud-Est). Împreună cu semnele de diagnostic utilizate deja în alte SD autorii au ținut cont de simptomul Rovzing și cetățenia străină a pacientului. Cercetătorii iordanieni au comparat eficacitatea SD RIPASA, Alvarado și abordarea clinică nestandardizată în diagnosticul AA la 600 de pacienți [1]. Ponderea apendicectomiilor „inutile” în cazul diagnosticului clinic nestandardizat a fost de 17%. La evaluarea SD AA Alvarado și RIPASA s-a demonstrat o scădere potențială a apendicectomiilor „negative” la 8 și respectiv 7,8%. În același timp SD RIPASA a arătat o sensibilitate și precizie deosebită.

De asemenea s-au făcut tentative de a include parametri suplimentari de laborator în SD AA. Astfel, în scorul AIRS (Appendicitis Inflammatory Response Score), a fost inclusă valoarea proteinei C - reactive, ceea ce a făcut posibilă doar o ușoară creștere a preciziei SD în comparație cu SD AA Alvarado [1].

S. Ohman a efectuat o analiză prospectivă pe un lot de 1254 de pacienți evaluând 10 SD AA cunoscute până la în 1995 și a ajuns la concluzia că folosind SD în diagnosticul de apendicita acută, incidența apendicectomiei „negative” constituie < 15%, riscul unei posibile perforații este < 35%, incidența perforațiilor ideopatice este < 15%, iar incidența AA nedeterminată este < 5% [22].

O revizuire sistematică a 14 SD în AA, care a fost publicată în anul 2013, a evidențiat SD în AA Alvarado, SD în AA Fenyo și Eskelinen originale și modificate drept cele mai utilizate și eficiente. S-a observat că din totalitatea SD AA prezentate, doar scorul diagnostic Eskelinen a fost elaborat folosind programe computerizate, bine calibrate și testat la diferite categorii de populație și cu participarea unui număr maxim de pacienți. Cu toate acestea, SD-urile sus-menționate nu au avut ca scop izolarea formelor distructive ale AA [35].

Analiza eficacității clinice a DS ale AA relatate anterior demonstrează că ele se bazează pe concepte învechite de AA și indicații extinse, nerezonabile

pentru laparotomie și apendicectomie. Astfel, în articolul original al lui Alvarado, AA determinată histopatologic ca AA simplă a fost stabilită la 108 din 227 de pacienți implicați în studiu, ceea ce constituie 47,6% de intervenții chirurgicale [2].

Spre exemplu, N.E. Tzanakis, în grupul de evaluare a SD AA la 70 din 130 de pacienți operați (53,8%)

a constatat diagnostic histopatologic de AA simplă [32].

Astfel rezultatele utilizării SD în AA nu pot fi în nici într-un caz considerate acceptabile în condițiile moderne de diagnostic și tratament al AA.

În tabelul 1 sunt prezentate SD în AA elaborate până în prezent.

Tabelul 1.

Scorurile de diagnostic

Denumire SD AA (autori)	Indicatorii SD AA					
	Metode de investigație ale pacienților	Condițiile elaborării (populația)	Sensibilitate (%)	Specificitate (%)	Precizie (%)	Prezența formelor nedestructive AA (%)
Lintula	- Examinarea clinică	Copii	90	89	89	Nu s-a determinat
Teicher	- Examinarea clinică - Analiza generală de sânge	Maturi	88.5	83.3	85,6	Nu s-a determinat
Alvarado	- Examinarea clinică - Analiza generală de sânge	Maturi	89.7	76.3	82,1	47
Christian	- Examinarea clinică - Analiza generală de sânge	Maturi	85.1	85.1	85,1	Nu s-a determinat
Eskelinen	- Examinarea clinică - Analiza generală de sânge	Maturi	82.8	92.1	88,1	Nu s-a determinat
RIPASA	- Examinarea clinică - Analiza generală de sânge - Analiza general de urină	Maturi (populația asiatică)	88	67	80,5	Nu s-a determinat
Tzanakis	- Examinarea clinică - Analiza generală de sânge - USG	Maturi	95.4	97.4	96,5	53,8

Cu toate acestea, SD AA până în prezent, nu au primit o acceptare și legalizare juridică, ceea ce limitează radical utilizarea acestora în medicina practică. Astfel, în „Protocolul clinic național pentru diagnosticul și tratamentul AA”, este prezentată o abordare de rutină a diagnosticului AA, iar conceptul SD în AA este reflectat doar ca o oportunitate suplimentară pentru chirurg, fiind indicat SD AA Alvarado, care la moment este depășit.

În pofida similitudinii aparente a SD în AA, a criteriilor selectate și punctajul atribuit, crearea SD s-a bazat pe diferite abordări metodologice. Până în prezent, nu au fost efectuate studii metodologice unificate pentru elaborarea celui mai sensibil SD în AA, prin evaluarea comparativă a celor mai informative criterii de diagnostic și ulterior aplicarea acestuia în practică. SD în AA au fost elaborate pe idei „depășite”, astfel autorii denotă concluzii supraestimate ale eficacității lor clinice. În același timp, criteriul universal utilizat pentru evaluarea eficacității SD în AA rămâne a fi numărul apendicectomiilor „negative” pentru formele nedestructive. Varietatea SD în AA propuse și multiplele încercările de îmbunătățire a

acestora indică nesatisfacția rezultatelor obținute în aplicarea acestora.

În concluzie putem menționa necesitatea studierii aspectelor organizatorice și juridice de utilizare SD în AA în practica chirurgicală curentă, realizarea unei formulări fundamentate științific a principiilor metodologice unificate pentru crearea și evaluarea comparativă a acestora, scopul fiind elaborarea unui scor diagnostic clinico-ecografic al AA oportun, ținut pe diagnosticul formelor distructive ale AA.

Aspectele organizatorice și juridice de utilizare a scorurilor de diagnostic pentru apendicita acută. Problema fundamentală aplicării a SD în AA în clinicile chirurgicale naționale este determinarea locului lor în practica chirurgicală cotidiană. Odată cu dezvoltarea metodelor moderne de diagnostic în majoritatea patologiilor chirurgicale examinarea clinică pacienților este aproape practic ignorată, iar algoritmi de diagnostic diferențial au fost dați uitării de chirurgii moderni, ceea ce i-a făcut efectiv ostatici ai investigațiilor imagistice și endoscopice. Totuși, diagnosticul preoperator al AA este încă în totalitate bazat pe investigațiile clinice. Mai mult de un secol

chirurgii din întreaga lume au acumulat experiență în diagnosticul AA. Au fost publicate numeroase articole, monografiile și manuale care au descris cu lux de amănunte evoluția clinică a AA, evidențiind forme tipice și atipice [37, 41, 42, 11]. Ca rezultat au fost descrise numeroase acuze ale pacienților, multitudinea de simptome ale AA și manifestări clinice individuale. Totodată au fost cercetate diverse metode de diagnostic de laborator, au fost descrise semne ultrasonografice, RMN și semne CT de diagnostic al AA. [6, 15, 13, 14, 17, 20, 25, 27, 30, 4].

O serie de autori au consacrat lucrările lor doar erorilor de diagnostic în AA [46, 39]. Cu toate acestea, până în prezent, nu au fost formulate standarde de diagnostic pentru AA și lipsește conceptul de „minimum necesar” de diagnostic obligatoriu. În literatura de specialitate, privind diagnosticul și tratamentul AA, nu există o separare clară a formelor AA, ca urmare în practica clinică se acceptă tacit efectuarea apendicectomiei în AA nedistructivă. Rezultatul acestei abordări este lipsa unei liste standardizate obligatorii de acuze, simptome clinice, investigații de laborator și date de examinare paraclinică, cu atât mai mult lipsește algoritmul de diagnostic recunoscut universal. (De sters) Demonstrativ în acest aspect este „Protocolul clinic național de diagnostic și tratament apendicitei acute”, unde lipsesc simptome, de altfel pe larg recomandate de mulți autori, caracteristice formelor atipice ale AA.

În lipsa unui algoritm universal obligatoriu de diagnostic clinic, chirurgul este lăsat să-și aleagă de sine stătător simptomele, cantitatea și ponderea acestora pentru diagnosticul AA. Examenul clinic este în mare măsură subiectiv și depinde de experiența personală și de calificarea specialistului. În situații când AA nu a fost diagnosticată la timp, chirurgul este acuzat de „volum insuficient” de examinare și de evaluare „incorectă” a datelor obținute. Chiar și în prezența unui număr mare de simptome negative sau „dubioase” ale AA, expertul caută întotdeauna simptomul pozitiv „salvator” care nu a fost examinat de către medicul curant. Chirurgului i se incriminează încălcarea algoritmului de diagnostic „corect” care, de fapt, nu există. Cazurile îndoielnice de AA în majoritatea cazurilor sunt supuse intervențiilor chirurgicale, argumentul *forte* în aceste situații fiind că laparotomia nu afectează sănătatea pacienților. Așadar, în „Recomandările clinice pentru diagnosticul și tratamentul AA” se afirmă că, „... în orice caz controversat, dacă nu este posibil de exclus AA, tactica tratamentului se decide în favoarea intervenției chirurgicale” [26]. Experiența clinică demonstrează că astfel de operații exploratorii sunt însoțite de complicații. De fapt, această reprezintă o amenințare pentru sănătatea și viața pacienților

și adesea provoacă reclamații cu privire la calitatea tratamentului chirurgical.

Aceste intervenții chirurgicale evidențiază problema tratamentului chirurgical al AA „simple” și hiperdiagnosticului apendicitei acute „secundare”, care încă nu este rezolvată. Este recunoscut în unanimitate că astfel de abordare, provoacă un număr semnificativ de complicații postoperatorii [12].

Fiecare chirurg trebuie să memoreze că îndepărtarea AV, care prezintă doar modificări secundare minore de seroasă, și chiar un AV neschimbat, poate provoca apariția unor complicații suplimentare. În plus tulburările postoperatorii sau complicațiile cauzate de apendicectomia „asociată” face extrem de dificilă căutarea cauzei reale a sindromului algic care a dus pacientul pe masa de operație. În cazurile când tabloul intraoperator al AV (apendicita „cataraală”) nu corespunde cu tabloul clinic, căutarea cauzei reale este un act urgent care ar trebui efectuat în perioada postoperatorie precoce [44].

Concluzionând din cele expuse, constatăm că în nedignificarea AA distructivă sau cazurile de hiperdiagnostic, din punct de vedere legal, cel care va fi învinuit de acordarea asistenței medicale defectuoase, malpraxis, mereu va fi medicul chirurg.

Astfel apare necesitatea de elaborare a conceptului de examinare „suficientă” clinică a pacienților cu AA, care trebuie să includă o listă cu cele mai tipice acuze, simptome clinice, semne de laborator și USG și ar trebui să fie legalizat sub forma unui standard de diagnostic pentru AA distructivă.

Din punct de vedere juridic, acest concept ar trebui să ofere medicului curant protecția legală a exhaustivității examinării clinice efectuate de acesta atunci când apar revendicări privind calitatea acordării asistenței medicale.

În baza analizei celor mai frecvente manifestări clinice al AA și a celor mai frecvente erori de diagnostic, cercetătorii au concluzionat că există tipuri de manifestări clinice ale AA: tipice și atipice [37, 42, 43, 44].

În cazul manifestărilor clinice tipice ale AA, numărul suficient al simptomelor diagnostice este minim. În manifestările clinice atipice ale AA, au fost propuse simptome și metode de examinare suplimentare. Savanții au subliniat că există dependența manifestărilor clinice ale AA de vârsta și de gen ale pacienților [37, 42, 43, 44].

Rezultă că conceptul de „examinare suficientă” ar trebui să acopere atât formele clinice tipice cât și cele atipice ale AA, grupele de vârstă și sex ale pacienților. Problema eşantionării celor mai veridice simptome clinice, semne de laborator și ecografice ale AA distructive, cu crearea unui algoritm de diagnostic pe baza lor, stă la baza formării unui SD al AA. O altă problemă

clinică și juridică importantă este selectarea indicațiilor și contraindicațiilor pentru stabilirea diagnosticului clinic de AA respectiv și al SD AA. La etapa actuală nimeni nu a exclus diagnosticului clinic al AA și nu a impus limite în diagnosticarea clinică a acesteia deși aproape toate recomandările clinice denotă problema majoră a diagnosticului clinic al AA la bătrâni, gravide, la pacienții cu obezitate, diverse patologii SNC și a bolilor mintale etc. [37, 42, 43, 44].

Discuții. Luând în considerație faptul că în majoritatea cazurilor de diagnostic al AA chirurgul se bazează pe tabloul clinic: semne, simptome, examen obiectiv, etc, standardizarea diagnosticului ar duce facilitarea stabilirii diagnozei și micșorarea numărului apendectomiilor false. În pofida faptului că progresul tehnico-științific ne oferă o multitudine de metode de diagnostic noninvazive (CT, RMN, USG, etc), sensibilitatea și specificitatea lor nu ne permite să ne bazăm în exclusivitate doar pe ele. Rămâne de găsit un numitor comun între examenul clinic standardizat și investigațiile performante, formulă de aur în contextul sus descris, decizia finală luându-se întotdeauna de medicul practician.

Concluzii:

1. Scorurile de diagnostic și algoritmi incluși sunt standarde științifice pentru diagnosticarea AA a căror dezvoltare și evaluare comparativă ar trebui să se efectueze pe baza indicatorilor propuși, a principiilor metodologice și a algoritmilor comuni la pacienți bătrâni.

2. Analiza structurală a SD AA structurate anterioare a relevat inconsecvența acestora cu principiile comune propuse de formare a unui SD, lipsa concentrării asupra diagnosticării AA cu admiterea a până la 53,8% din apendectomii a formelor nedestructive de AA, ceea ce la pacienți în vârstă nu este acceptabil.

3. Dezvoltarea scorului nou de diagnostic al AA și algoritmul lui de aplicare la persoane bătrâne, elaborat în conformitate cu cerințele metodologice unificate este o necesitate incotestabilă din punct de vedere atât practic, cât și juridic.

Declarație de conflict de interese. Autorii declară lipsa conflictului de interese.

Bibliografie

- Alnjadat I., Abdallah B. Alvarado versus RIPASA score in diagnosing acute appendicitis. *Rawal Medical Journal*. - 2013. - Vol. 38(2):147-151.
- Alvarado A. Alvarado practical score for the early diagnosis of acute appendicitis. *Ann. Emerg. Med.* - 1986. Vol. 15:557-564.
- Andersson R., A. Hugander. Diagnostic value of disease history, clinical presentation, and inflammatory parameters of appendicitis *World J. Surg.* - 1999. Vol. 23:133-140.
- Araki I., Hamano N., Fujimura H. et al. Ultrasonic visualization of normal appendix: Abstracts from the 9th Congress of World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology. *J. Ultrasound in Medicine and Biology*. 2000. Vol. 26(6):166.
- Arnbjornsson E. Scoring system for computer-aided diagnosis of acute appendicitis. The value of prospective versus retrospective studies. *Ann. Chir. Gynaecol.* 1985. Vol. 74:159-166.
- Barger R. L. Jr., K. R. Nandalur. Diagnostic performance of magnetic resonance imaging in the detection of appendicitis in adults: a meta-analysis. *Acad. Radiol.* 2010. Vol. 17(10):1211-1216.
- Blumenfeld Y. J., A. E. Wong. MR imaging in cases of antenatal suspected appendicitis- a meta-analysis. *Matern. Fetal Neonatal Med.* 2011. Vol. 24(3):485-488.
- Carroll P. J., Gibson D. Surgeon-performed ultrasound at the bedside for the detection of appendicitis and gallstones: systematic review and meta-analysis. *J. Surg.* - 2013. Vol. 205(1):102-108.
- Chong C. F. Development of the RIPASA score: a new appendicitis scoring system for the diagnosis of acute appendicitis. *Singapore Med. J.* 2010 Vol. 51(3):220-225.
- Eskelinen M., J. Ikonen. A computer-based diagnostic score to aid in diagnosis of acute appendicitis. *Theor. Surg.* 1992(7):86-90.
- Fitz R. H. Perforating inflammation of the vermiform appendix: With special reference to it's early diagnosis and treatment. *Trans. Assoc. Am. Physicians.* 1886(1):107-138.
- Flum D. R. The clinical and economic correlates of misdiagnosed appendicitis: nationwide analysis. *Arch. Surg.* 2002(137):799-804.
- Gale M. E. CT appearance of appendicitis and its local complications. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 1985(9):34-37.
- Gavriloski P. Acute appendicitis: ultrasound detection and differential diagnosis. *Radiology.* 2000 vol. 10(2):316- 322.
- Grosskreutz S., W. B. Goff, Z. Balsara, T. K. Burkhard. CT of the normal appendix *J. Comput. Assist. Tomogr.* 1991(15):575-577.
- Jones A. E., Phillips A. W., Jarvis J. R., K Sargen. The value of routine histopathological examination of appendectomy specimens. *BMC Surg.* 2007(7):17-21.
- Keyzer C., Cullus P. MDCT for suspected acute appendicitis in adults: impact of oral and iv contrast media at standard-dose and simulated low dose techniques *AJR.* - 2009. Vol. 193:1272-1281.
- Konan A., Hayran M., Alper Kilic Y. Scoring systems in the diagnosis of acute appendicitis in the elderly. *Turkish Journal of Trauma & Emergency Surgery.* 2011. Vol. 17(5):396-400.
- Lintula H., Pesonen E. A diagnostic score for children with suspected Appendicitis. *Langenbecks Arch. Surg.* - 2005. Vol. 390:164-170.
- Lodewijk C. A simple MRI protocol in patients with clinically suspected appendicitis: results in 138 patients and effect on outcome of appendectomy. *Eur. Radiol.* 2009(19):1175-1183.
- Ohle R. et al. The Alvarado score for predicting acute appendicitis: a systematic review. *BMC Medicine.* 2011(9):139-152.

22. Ohmann C., Franke C., Yang Q. Diagnostic score for acute appendicitis et al. Chirurg. 1995(66):135-14.
23. Ohmann, C., Yang Q., Franke C. Diagnostic scores for acute appendicitis. Abdominal Pain Study Group. Eur. J. Surg. 1995(161):273-281.
24. Phillips, A. W., Jones. K. Should the macroscopically normal appendix be removed during laparoscopy for acute right iliac fossa pain when no other explanatory pathology is found. Surg. Laparosc. Endosc. Percutan. Tech. 2009. Vol. 19(5):392-394.
25. Pickhardt P. J., Lawrence E. M. Diagnostic Performance of Multidetector Computed Tomography for Suspected Acute Appendicitis. Ann. Intern. Med. 2011 Vol. 154:789-796.
26. Guțu E., Guzun V. Protocol clinic national. Apendicita acută la adult. PCN-317, 2018.
27. Puylaert, J. B. Acute appendicitis: US evaluation using graded compression. Radiology. 1986. Vol. 158(2):355-360.
28. Sitter S. H., Hoffmann I. Diagnostic score in appendicitis. Validation of a diagnostic score (Eskelinen score) in patients in whom acute appendicitis is suspected. Langenbecks Arch. Surg. 2004(389):213-218.
29. Subotic A. M. Evaluation of the Alvarado score in the diagnosis of acute appendicitis. ACI. Vol. LV:55-61.
30. Tarjan, Z., Jaray B. Sonography of acute appendicitis: accuracy of criteria: Abstracts from the 9th Congress of World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology. 2000. Vol. 26(2):157.
31. Teicher, I., Landa B. Scoring system to aid in diagnoses of appendicitis. Ann. Surg. - 1983. Vol. 198:753-759.
32. Tzanakis N. E., Efstathio S. P. A. New Approach to Accurate Diagnosis of Acute Appendicitis. Word J. Surg. 2005(29):1151-1156.
33. Van Way W., J. R. Murphy, E. L. Dunn et al. A feasibility study of computer aided diagnosis in appendicitis. Surg. Gynecol. Obstet. - 1982. Vol. 155:685-688.
34. Wagner, J., McKinney W., Carpenter J. Does this patient have appendicitis? JAMA. 1996. Vol. 276:1589-1594.
35. Wilasrusmee C., Anothaisintawee T. Diagnostic Scores for Appendicitis: A Systematic Review of Scores Performance. British Journal of Medicine & Medical Research. 2014. Vol. 4(2):711-730.
36. Zdichavsky H. M., Gögele, G. Blank, et al. Histological characterization of appendectomy specimens with intraoperative appearance of vascular injection. Surg Endosc. 2013 Vol. 27(3):849-853.
37. Арсений А. К. Диагностика острого аппендицита. Монография. Кишинев. 1978. Карта Молдовеняскэ:123.
38. Гринберг А. А. Неотложная абдоминальная хирургия: справочное пособие для врачей. Триада-Х, 2000:496.
39. Дронов А. Ф. и др. Гипердиагностика острого аппендицита у детей. Хирургия 1999(11):16-19.
40. Калитеевский П. Ф. Болезни червеобразного отростка. Монография. М. Медицина. 1970:204.
41. Колесов В. И. Клиника и лечение острого аппендицита: монография. Медицина 1972:290.
42. Корита В. Р. Острый аппендицит при атипичном расположении червеобразного отростка: монография. Хабаровск. Издательство ДВГМУ. 2005:220.
43. Пронин В. А., Бойко В. В. Патология червеобразного отростка и аппендэктомия: практическое руководство. Харьков. 2007:271.
44. Савельев В. С., Петухов В. А., Савчук Б. Д. Руководство по неотложной хирургии органов брюшной полости. под общ. ред. В. С. Савельева. - М.: Изд. «Триада-Х», 2005:640.
45. Седов В. М. Аппендицит. СПб.: ООО «Санкт Петербургское медицинское издательство, 2002:232.
46. Тимербулатов В. М., Тимербулатов М. В. К дискуссии о лечебной тактике при остром аппендиците. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2014(4):20-22.
47. Утешев Н. С., Малюгина Т. А., Богницкая Т. Н., Пахомова Г. В. Острый аппендицит: практическое руководство. Медицина, 1975:158.

CZU: 616.72-002-085.38

ARTRITE HIPERSECRETORII SECUNDARE. EFICIENȚA TRATAMENTULUI CU PREPARATE SÂNGE

Bour Alin¹, Sîngereanu Andrei², Maloghin Vasile^{1,2}, Strelțov Liuba³

¹Catedra Chirurgie nr.5, IP USMF „Nicolae Testemițanu”

²IMSP SCM „Sfântul Arhanghel Mihail”

³Catedra Chirurgie nr.1, IP USMF „Nicolae Testemițanu”

Autorul corespondent: Andrei Sîngereanu, e- mail: andreisingereanu@gmail.com

Rezumat

Analiza efectuării tratamentului artropatiilor la 102 cazuri de artrite secundare ce afectează calitatea vieții (cu edem, durere, incapacitate funcțională articulară) prin utilizarea în 32 cazuri a preparatelor de sânge (trombină 250 UA) pe parcursul anilor 2015-2020. Din numărul total aflat în studiu: Femei 53,2%, bărbați 46,8%. Pacienții în 78,8 vârstă aptă de muncă. Ulterior medicației cu preparate hematice readresări pentru asistență medicală artrologică nu au fost.

Cuvinte-cheie: artrita hipersecretorie, administrare trombină.

Summary**Secondary hypersecretory arthritis. The effectiveness of treatment with blood preparations**

Analysis of arthropathy treatment performance in 102 cases of secondary arthritis affecting the quality of life (with edema, pain, joint functional disability) by using blood products in 32 cases (thrombin 250 UA) over 2015-2020. Distribution of the patients by gender: women 53.2%, men 46.8%. Patients in 78,8% - working age. Repeated consultations following medication with blood products were not appointed.

Keywords: hypersecretory arthritis, thrombin administration

Резюме**Вторичный артрит. Эффективность лечения препаратами крови**

Анализ эффективности лечения артропатии в 102 случаях вторичного артрита, влияющего на качество жизни (с отеками, болью, функциональной неполноценностью суставов) с использованием препаратов крови (тромбин 250 ЕД) в 32 случаях в период 2015-2020 гг. Из общего числа пациентов в исследовании участвовали: женщины 53,2%, мужчины 46,8%. Пациенты в 78,8% - трудоспособного возраста. После лечения препаратами крови повторных обращений по поводу артрологического ухода не было.

Ключевые слова: гиперсекреторный артрит, введение тромбина

Introducere. Artrite secundare hipersecretorii – Boala manifestată predominant prin artropatie inflamatorie nesupurativă dezvoltată la distanță de o infecție sau stimulare antigenică. În pofida numelui boala nu se limitează numai la manifestări de tip artrită, ci are și un caracter sistemic clinic similar spondilopatiilor seronegative (ancilozită, psoriatică și asociate boli inflamatorii).

Evidențierea cazurilor etiologice, care declanșează boala cu predispoziția genetică permit evoluția favorabilă relativă altor patologii articulare (juvenilă reumatică). Incidența este în conexiune directă cu epidemiile produse de infecții și variază de la țară la țară în dependență de condițiile socioeconomice.

Incidența este de 3,5 cazuri la 100000 populație și afectează toate grupele sociale, toate vârstele, mai des femei.

Etiologie: Germeni digestivi (Eșerihi, Shighela, Streptococi, Hlamidii, Micoplasma etc.); Viruși (Hepatite, HIV, paraviruși, Retroviruși etc); Genetici (purători molecula HLAB 27).

Principalele simptome clinice ale bolii sunt: dureri articulare, limitarea mobilității, umflarea țesuturilor articulare și periarticulare, roșeață a pielii, febră locală. Aceste simptome se pot manifesta într-o măsură mai mare sau mai mică, în funcție de caracteristicile cursului bolii (acute, subacute sau cronice).

Inflamația acută începe brusc cu roșeață și umflarea țesuturilor deasupra articulației afectate, limitarea mișcării din cauza durerii. Starea generală este perturbată, apar dureri de cap, stare generală de rău, febră. Cauza artritei acute este penetrarea unei infecții nespecifice în articulație, cel mai adesea Staphylococcus aureus. Când apar astfel de simptome de artrită, trebuie să consultați imediat un medic.

Uneori, primele simptome ale inflamației sunt mai puțin pronunțate, netezite. Pericolul unui astfel de curs este că se transformă adesea într-unul lung, cronic. Acest debut este caracteristic, de exemplu, artritei reumatoide.

Scopul studiului este analiza rezultatelor administrării intraarticulare medicamentoase a preparatului de sânge cu substanțe biologice active și evoluarea statistică ulterioară a eficacității.

Material și metode. În studiu a fost incluși 102 pacienți adresări cu patologii articulare pe traiectul anilor 2015-2020- lotul general. Din lotul general în 32 cazuri cu afectare articulații mari (genunchi, coxofemoral, cot, umăr) a fost utilizat administrare i/ articular preparate de sânge (trombină 250 UA) - lotul de studiu. În toate cazurile clinice a fost efectuat rengen articulație 2 proiecții, USG articulație și parțial CT, RMN articular. După puncție aspirativă - examen de laborator lichidului articular.

Vârsta: - Lotul total: Vârsta I-2; Vârsta II-80; Vârsta III-20 (total-102)

Lotul studiu: Vârsta I-2; Vârsta II-25; Vârsta III- 5 (total-32)

General: - lotul total 102: femei – 74 (72,5%); bărbați – 28 (27,5%);

Lotul studiu 32: femei -17 (53,1%); bărbați – 15 (46,9%).

În lotul de studiu toate 32 de cazuri a fost efectuat:

1. Radiologic – dilatare fantă articulară;
2. Ultrasonografie – lichid cantitate mare intra-articular;
3. CT sau RMN – modificări sclerotice hipersecretorii articulare.

NB: Toți pacienții au fost informați referitor la

posibilitatea infectării cu boli hemotransmisibile și recomandări la efectuare peste 6 luni a investigațiilor respective: MRS, SIDA, Hepatitelor virale.

Rezultate. Din lotul total de pacienți 102 cazuri la 32 persoane au fost folosite după puncție aspirativă (5-50 ml lichid articular) preparate de sânge (trombină – 250V dizolvată în NaCl 0,9 ml). Toți pacienții lotului de studiu pe parcurs a 5 ani nu s-au readresat repetat cu dereglări articulare. Nici la un pacient nu au fost efectuate artroplastii. Din lotul general restanți 70 pacienți au avut adresări repetate cu administrări i/articulare de steroide și nesateroide cu intervenții ortopedice programate de protezare.

Din numărul de 102 pacienți cu adresări repetate lotul de studiu 32 cazuri de injectare intra articulară de trombină 250 UA nu au mai fost înregistrate readresări pentru patologii articulare.

Discuții. Din datele de literatură și net sunt descrise statistic mai multe manipulații și intervenții articulare, cu utilizare de preparate de sânge plasmă bogată în trombocite, celule stem, celule hematopoetice din maduva .

Tratamentul etiologic al artritei se efectuează numai în unele dintre formele sale - infecțioase, gutoase, alergice. Artrita cu un curs subacut și cronic este supusă farmacoterapiei generale cu ajutorul medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene și steroizi. Steroizi sintetici sunt, de asemenea, utilizate pentru injectarea în cavitatea articulară (puncții terapeutice ale articulațiilor).

Pe măsură ce inflamația acută dispare, fizioterapia se adaugă la terapia medicamentoasă (radiații ultraviolete în doze de eritem, electroforeză cu analgezice, fonoforeză cu hidrocortizon, terapie cu amplipulsă), care are un efect analgezic și antiinflamator, prevenind modificările fibroase și disfuncțiile articulare.

Kinetoterapia și masajul pentru artrită au ca scop prevenirea dezvoltării contracției și a tulburărilor funcționale la nivelul articulațiilor. Complexul de terapie de reabilitare este recomandat pentru a include terapia cu nămol, balneoterapie, sanatoriu și tratament de stațiune.

Utilizarea tehnicilor de terapie eferentă (plasmăfereză, crioaterază, filtrare în cascadă a plasmei san-

guine) vizează absorbția extracorporală a anticorpilor și CEC în artrita autoimună, urate - în forma gutoasă a artritei. Farmacoterapia extracorporală vă permite să utilizați propriile celule sanguine ale pacientului (leucocite, eritrocite, trombocite) pentru livrarea eficientă a medicamentelor în centrul inflamației.

În studiu descriptiv curent sunt descrise pentru prima dată utilizare de trombină i/articular.

Se propune continuarea ulterioară a studiului cu statistica de evoluție a patologiei.

Concluzie. Studiu primar incipient a 32 cazuri clinice de artrită secundară edematoasă hipersecretorii cu hidrartroză, tratați cu puncție aspirativă și administrare i/articular a trombinei 250UA biologic activă a dus la rezolvarea cazurilor cu lipsă ulterioară de readresare.

Considerăm de perspectivă utilizarea metodei de administrare intraarticulară a trombinei 250 UA, preparatelor de sânge cu substanțe biologic active.

Mulțumiri. Mulțumim întreprinderii medicale IMSPSCM „Sfântul Athanghel Mihail” și cabinetului de hemotransfuzii pentru asigurarea necesităților studiului ulterior.

Declarație de conflict de interese. Autorii declară lipsa conflictului de interese.

Bibliografie

1. Stoica, V., Scripcariu, V. Compendiu de specialitate medic-chirurgicale vol.II, Editura Medicală, București, 2017.
2. Șerban, V., Babeș, P. A. Clinică medicală. Teorie și Practică vol.I, Editura De Vest, Timișoara, 1999.
3. Moraru, I. Anatomie patologică vol.III, Editura Medicală, București, 1980
4. Rheumatoid arthritis, link: <http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/rheumatoid-arthritis/home/ovc-20197388>.
5. Rheumatoid arthritis, link: <http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/rheumatoid-arthritis/symptoms-causes/dxc-20197390>
6. Belgov, A.Yu. Artrita reactivă: diagnostic și tratament. Medicină generală - 2009.
7. Shynkulova, Zh.A. Artrita reumatoida. Buletinul de La Universitatea Națională de Medicină din Kazah. - 2013.
8. Shostak, N.A., Abeldyaev, D.V., Karpova, N.Yu., Timofeev, V.T., Filyiina, V.L. Artrita post-streptococică. Nauchno-prakticheskaya reumatologiya. - 2003.
9. Klyaritskaya, I.L., Iskova, I.A. Artrita juvenilă. Crimeea Therapeutic Journal. - 2011.

CZU: 616.441-006-07-08

ASPECTE CLINICO-PRACTICE ÎN DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL NODULILOR TIROIDIENI

Bour Alin, Cojocaru Cristina

Catedra de Chirurgie nr. 5,

IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.

Autorul corespondent: Cojocaru Cristina; cristina.cojocaru@usmf.md.

Rezumat

Nodulii tiroidieni reprezintă o patologie frecventă asociată tiroidei. Sunt depistați în populația generală până la 76% și posedă o rată de malignitate de 5-15%. Fiind o problemă clinică interdisciplinară, în pofida ghidurilor internaționale și studiilor efectuate, încă nu s-a ajuns la un consens asupra managementului diagnostic-curativ al nodulilor. Scopul studiului este ameliorarea tacticii de diagnostic și tratament chirurgical a nodulilor tiroidieni. În cadrul Clinicii de Chirurgie a Catedrei de Chirurgie nr.5 a fost realizat un studiu clinic seriat, în perioada anilor 2012 – 2022, care a inclus 124 pacienți, cu vârsta cuprinsă între 19-71 ani, ce prezentau clinic și imagistic noduli tiroidieni, cu creștere rapidă în dimensiuni, fără dinamică pozitivă după tratament conservativ. Pacienții au fost examinați adițional prin teste serologice, ultrasonografie Doppler, sonoelastografie, scintigrafie și puncție-aspirație cu ac fin. Au fost stabilite indicațiile tratamentului chirurgical. Volumul intervențiilor chirurgicale s-a decis în corespundere cu rezultatul investigației histologice extemporanee. Rezultatele obținute au fost corelate cu diagnosticul histopatologic definitiv. Pacienții au fost monitorizați postoperator până la 24 luni.

Cuvinte-cheie: noduli tiroidieni, tratament chirurgical

Summary**Clinical and practical features of the diagnosis and surgical treatment in thyroid nodules**

Thyroid nodules are common lesions associated with the thyroid. They are detected in the general population up to 76% and possess a malignancy rate of 5-15%. Being an interdisciplinary clinical problem, despite international guidelines and studies, no consensus has yet been reached on the diagnostic-curative management of nodules. The aim of the study is to improve the diagnosis and surgical treatment of thyroid nodules. In the Clinic of Department of Surgery no. 5, a serial clinical study was carried out, between 2012 and 2022, which included 124 patients, aged between 19-71 years, who presented clinical and imaging thyroid nodules, with rapid growth in size, without positive dynamics after conservative treatment. Patients were additionally examined by serological tests, Doppler ultrasonography, sonoelastography, scintigraphy, and fine needle aspiration. Indications for surgical treatment were established. The volume of surgical interventions was decided in accordance with the result of the extemporaneous histological investigation. The obtained results were correlated with the histopathological diagnosis. Patients were monitored postoperatively for up to 24 months.

Keywords: thyroid nodules, surgical treatment

Резюме**Клинические и практические особенности диагностики и хирургического лечения узловых образований щитовидной железы**

Узлы щитовидной железы являются распространенной патологией щитовидной железы. Они выявляются в общей популяции до 76% с показателем злокачественности от 5 до 15%. Будучи междисциплинарной клинической проблемой, несмотря на международные рекомендации и исследования, до сих пор не достигнут консенсус в отношении диагностики и лечения узлов. Цель исследования - усовершенствовать диагностику и тактику хирургического лечения узловых образований щитовидной железы. В клинике Кафедры Хирургии № 5 в период с 2012 по 2022 год было проведено серийное клиническое исследование, в которое были включены 124 пациента в возрасте от 19 до 71 года с узлами щитовидной железы с быстрым ростом, без положительной динамики после консервативного лечения. Больных дополнительно обследовали с помощью серологических тестов, ультразвуковой доплерографии, соноэластографии, сцинтиграфии и тонкоигольной аспирации под контролем УЗИ. Установлены показания к оперативному лечению. Объем оперативных вмешательств определялся в соответствии с результатами срочного интраоперационного гистологического исследования. Полученные результаты коррелировали с окончательным гистопатологическим диагнозом. Пациенты находились под наблюдением в послеоперационном периоде в течение 24 месяцев.

Ключевые слова: узлы щитовидной железы, хирургическое лечение

Introducere. Nodulii tiroidieni constituie cele mai frecvente modificări patologice ale glandei tiroide și se remarcă sub forma unor leziuni distincte la nivelul parenchimului tiroidian [1]. O diversitate largă de patologii ale glandei tiroide sunt manifestate prin noduli tiroidieni, printre care se enumeră tiroidita autoimună Hashimoto, gușile, boala Graves-Basedow, chisturile, adenoamele și nu în ultimul rând carcinoamele.

Prin implementarea metodelor imagistice de ultimă generație în investigarea regiunii capului, gâtului, cutiei toracice s-a mărit rata de depistare a nodulilor tiroidieni în populația generală până la 76% [2]. Gharib et al. (2016) menționează despre faptul că, importanța clinică a oricărui nodul tiroidian primar depistat este excluderea malignității.

În Republica Moldova persistă doi factori importanți în procesul de cancerogeneză incriminați

în apariția cancerului tiroidian și anume, expunerea la radiațiile ionizante și carența endemică de iod. În anul 1985 indicele morbidității prin cancer al glandei tiroide constituia anual 1,35 cazuri noi la 100.000 populație, iar după accidentul de la Cernobâl a crescut continuu cu valori de 2,5 cazuri noi în anul 2000, 6,8 cazuri - 2011, atingând în anul 2019 - 8,3 cazuri noi la 100.000 populație [3, 4]. Republica Moldova datorită poziției geografice se atribuie zonei endemice prin iod-deficiență. Indicatorul global al zonei endemice îl constituie conținutul de iod din sursele de apă, care în Republica Moldova este sub 5 μg/l și reflectă conținutul de iod din apă, sol și produsele alimentare locale. Deși, în baza criteriilor OMS, Republica Moldova este o țară cu un nivel mediu al maladiilor provocate de deficiența de iod, în ultimii 10-15 ani în Moldova se atestă o creștere de 8-10 ori a incidenței maladiilor endemice ale glandei tiroide [5]. Carența de iod induce deficitul de sinteză a hormonilor tiroidieni cu hipertrofia nodulară a glandei tiroide și în consecință creșterea riscului de malignitate.

De mai mulți ani Societățile internaționale de Tireologie depun eforturi comune de a reduce la un consens managementul nodulilor tiroidieni, însă datorită multidisciplinarității problemei (endocrinologie, imagistică, chirurgie, onco-logie), obținerea în urma studiilor a rezultatelor contradictorii ghidurilor internaționale, particularităților regionale și individuale ale populațiilor, diversitatea factorilor de risc, patologia dată rămâne o prerogativă pentru studii suplimentare.

Scopul a constat în desfășurarea studiului pentru ameliorarea tacticii de diagnostic și tratament chirurgical a pacienților cu noduli tiroidieni.

Materiale și metode. Pornind de la premisa de a diferenția nodulii maligni, față de cei benigni, de a depista precoce și trata optimal pacienții cu cancer tiroidian, în cadrul Clinicii Chirurgie a Catedrei de Chirurgie nr. 5 a USMF “Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova, pe parcursul anilor 2012-2022, s-a derulat un studiu clinic seriat, retrospectiv și prospectiv, care a inclus 124 pacienți, cu semne clinice și paraclinice de noduli tiroidieni. Pacienții incluși în studiu, conform criteriilor de includere, au exprimat în prealabil acordul de participare.

În primă etapă toți pacienții au fost examinați clinic și paraclinic prin investigațiile de rutină - analiza generală de sânge, analiza biochimică a sângelui, coagulograma, grupa sanguină și Rh-factor, reagine plasmatică, analiza generală a urinei, electrocardiograma și radiografie pulmonară.

Dozarea hormonilor tiroidieni în forma liberă sau totală FT3/T3 (triiodotironina), FT4/T4 (tiroxina) și TSH (tirotropina), cât și Scintigrafia glandei tiroide cu Technetium-99m au fost utilizate pentru evaluarea

funcției glandei tiroide și a autonomiei funcționale a nodulilor. S-au estimat valorile markerilor proceselor autoimune – anti-TPO (anti-tireoperoxidază), anticorpii anti-TG (anti-tiroglobulină) și marker-ului oncologic - calcitonina.

Toți pacienții au fost examinați ecografic, nodulii tiroidieni fiind descriși conform localizării în parenchimul glandular, dimensiunilor, formei, compoziției, ecogenității, marginilor, prezenței calcinatelor. Caracteristicile ecografice ale nodulilor tiroidieni a fost evaluate separat, iar pentru cuantificarea potențialul malign, au fost sistematizate TI-RADS (Thyroid Imaging Reporting and Data System): TI-RADS 1 – glanda tiroidă normală; TI-RADS 2 – noduli benigni; TI-RADS 3 – noduli probabil benigni; TI-RADS 4 – noduli înalt suspecti; TI-RADS 5 - noduli probabil maligni. Dopplerografia și sonoelastografia au suplimentat informativitatea ecografiei glandei tiroide, pentru aprecierea tipului de vascularizare și, respectiv, a gradului de elasticitate a nodulilor tiroidieni.

Diagnosticul citologic al nodulilor tiroidieni, a fost obținut prin puncție-aspirație cu ac fin (FNAB – Fine Needle Aspiration Biopsy), fiind raportat la sistemul Bethesda: I – non-diagnostic sau nesatisfăcător; II – benign; III – atipii cu semnificație nedeterminată sau leziune foliculară cu semnificație nedeterminată; IV – neoplazie foliculară sau suspiciune de neoplazie foliculară; V – suspiciune pentru malignitate; VI – malign.

Adițional a fost efectuată investigația histologică extemporanee, prin care intraoperator s-a determinat natura benignă sau malignă a nodulilor tiroidieni cu decidera asupra volumului tiroidectomiei.

Diagnosticul definitiv al nodulilor tiroidieni a fost confirmat prin examen histopatologic, ceea ce a determinat conduita și monitorizarea pacienților în perioada postoperatorie, cât și interpretarea rezultatelor clinice și paraclinice pre – și intraoperatorii pentru stabilirea criteriilor de malignitate.

Prelucrarea statistică a datelor s-a realizat prin utilizarea programului IBM SPSS Statistics, versiunea 26, fiind calculate valorile medii, valorile absolute și relative, coeficientul de asociere. Teste statistice aplicate au fost testul chi-pătrat Pearson și testul exact Fisher. Valoarea $p < 0,05$ a fost acceptată ca prag statistic semnificativ.

Rezultate. În urma studiului efectuat datele obținute relevă faptul că nodulii tiroidieni au fost depistați predominant la femei 83,9% (n=104), în raport de 5:1 față de bărbați 16,1% (n=20). Vârsta pacienților incluși în studiu a variat între 19 și 71 ani, cu o medie de 47,55 ani în rândul femeilor și 42,85 ani pentru bărbați. Distribuția pacienților pe grupe de vârstă este reflectată în tabelul nr.1.

Tabelul 1.*Distribuția conform grupelor de vârstă a pacienților*

Categoria de vârstă	Nr. pacienți (abs.)	%
18-24 ani	11	8.9
25-34 ani	18	14.5
35-44 ani	23	18.5
45-54 ani	29	23.4
55-64 ani	32	25.8
65-74 ani	11	8.9
Total	124	100.0

Manifestările clinice asociate nodulilor tiroidieni raportate de pacienți au fost: disconfort/durere la deglutiție (96,0%), senzație de globus ("nod în gât") (85,5%), fatigabilitate (72,6%), prezența formațiunii de volum în regiunea cervicală anterioară (60,5%), excitabilitate și labilitate emoțională (44,4%), palpitații cardiace (34,7%), dispnee (16,1%), tremor (12,1%), transpirații (8,9%), pierdere ponderală (4,0%), disfonie (3,2%).

Anamnezic, pacienții s-au aflat la evidența medicului de familie și/sau endocrinolog, dintre care 13,7% nu au urmat tratament conservativ, datorită creșterii rapide în dimensiuni a formațiunii nodulare și suspjecției înalte la malignitate, 83,9% nu au obținut remisia maladiei, în pofida tratamentului administrat, 1,6% au prezentat recidiva contralaterală după hemitiroidectomie și 0,8% - recidiva ipsilaterală după lobectomie subtotală. 75 (60,48%) pacienți s-au adresat cu un nodul solitar, iar 49 (39,51) cu guși multinodulare. Durata medie a bolii constituind 47,13 luni, ceea ce semnifică aproximativ 4 ani, cu un minim de o lună și un maxim de 10 ani.

Corespunzător valorilor serice ale hormonilor tiroidieni și TSH-ului, în stare de eutiroidie s-au aflat 92,7% pacienți, cu hipertiroidie - 5,6% și respectiv cu hipotiroidie - 1,6% pacienți. Valorile crescute ale Anti-TPO au desemnat cazurile de guși nodulare de etiologie autoimună (Tiroidita Hashimoto) și au variat de la 170 UI/ml până la 1140 UI/ml. Valorile anti-TG, tireoglobulinei, nu au corelat cu formațiunile depistate în studiul efectuat fiind ne semnificative clinic. În 3 cazuri valorile calcitoninei au depășit cu mult peste intervalul de referință (165,0 - 585,0 pg/ml), fiind asociate cu adenom folicular, carcinom cu celule Hurtle și carcinom papilar, care nu au prezentat afinitate unui proces malign cert.

Dimensiunile ecografice a nodulilor tiroidieni studiați au oscilat de la 0,8 cm până la 6,0 cm, cu o dimensiune medie de 2,41 cm. Mai frecvent afectat a fost lobul drept în 35,5% cazuri, comparativ cu afectarea bilaterală 29,8%, lobul stâng - 29,0% și istm - 5,6%.

După compoziție au predominat nodulii micști (cu component solid și fluid) 64,5 %, urmați de cei solizi în 30,6% cazuri. Majoritate nodulilor au prezentat izoecogenitate (41,9%) și hipoecogenitate (37,1%). Forma nodulilor mai înalt decât lat ("taller than wide") a fost depistată doar în 8,9%, marginile neregulate în 14,5%, iar prezența calcinatelor în 15,3%. Adenopatie laterocervicală a fost vizualizată ecografic în 8,1%, însă nu a fost confirmată intraoperator decât doar într-un singur caz (0,8%). Dopplerografic 42,7% dintre nodulii examinați au prezentat vascularizare mixtă. În regim de sonoelastografie 74,2 % noduli s-au remarcat prin țesut elastic, iar 16,9% - țesut dur.

Scintigrafic nodulii tiroidieni evaluați au fost normofuncționali (calzi) în 6,5% cazuri, hipofuncționali (reci) în 74,2 % cazuri și hiperfuncționali (fierbinți) în 8,9% cazuri. În 3,2% cazuri scintigrafia nu a fost informativă deoarece nodulii erau localizați posterior, iar în gușile multinodulare unii din nodulii depistați ecografic <1,0 cm nu s-au decelat.

Examenul citologic a fost efectuat doar în 53 cazuri, cu precedență la nodulii ≥1,0 cm, atât solitari cât și a celor dominanți din hipertrofiile multinodulare unilaterale. Nodulii testați citologic s-au inclus într-o pondere mai mare în categoriile Bethesda II, III, IV. Trebuie de menționat că, în 6 situații pacienții au refuzat categoric efectuarea puncției-aspirație cu ac fin din motivul riscului de complicații postprocedură.

Indicații pentru tratament chirurgical au servit nodulii cu suspjecție la malignitate clinic și paraclinic, nodulii în continuă creștere în pofida tratamentului de supresie tireotropă, nodulii reci scintigrafic cu hipervascularizare și/sau duritate, gușile nodulare sau multinodulare cu semne de compresie sau cu mai mulți noduli >1,0 cm, noduli sau gușă nodulară asociată cu hipertiroidie.

Structura intervențiilor chirurgicale aplicate este desfășurată în Tabelul 2.

Tabelul 2.*Structura intervențiilor chirurgicale efectuate*

Tipul de intervenție chirurgicală	Nr. de intervenții	%
Hemitiroidectomie	72	58.1
Tiroidectomie subtotală	5	4.0
Tiroidectomie totală	28	22.6
Istmectomie	3	2.4
Enucleerea nodulului	3	2.4
Intervenții combinate	11	8.9
Reoperație	1	0.8
Tiroidectomie cu limfadenectomie	1	0.8
Total	124	100.0

Volumul intervențiilor chirurgicale a fost decis intraoperator în 83 cazuri în conformitate cu rezultatul investigației histologice extemporanee cu rol indispensabil în confirmarea caracterului malign al nodulilor tiroidieni, ceea ce a permis extinderea tiroidectomiei într-o ședință operatorie la necesitate.

Intervențiile chirurgicale s-au efectuat în limita țesuturilor sănătoase, prin punerea în evidență și respectarea structurilor anatomice adiacente, în special nervul recurent al laringelui, glandele paratiroide și traheea.

Diagnosticul histopatologic al nodulilor tiroidieni realizat postoperator a stabilit următoarele rezultate: Gușă – 43 cazuri (34,7%), Carcinom papilar – 8 cazuri (6,5%), Carcinom folicular – 10 cazuri (8,1%), Carcinom papilar-folicular (mixt) – 3 cazuri (2,4%), Carcinom cu celule Hurtle – 1 cazuri (0,8%), Adenom folicular – 56 cazuri (45,2%), Adenom papilar – 1 cazuri (0,8%), Oncocitom – 2 cazuri (1,6%). Tumori maligne s-au depistat în 22 cazuri (17,74%).

În urma corelării datelor clinice, imagistice, citologice cu rezultatul histopatologic definitiv al nodulilor maligni afirmăm că femeile suferă de cancer tiroidian mai frecvent decât bărbații, în raport de 3:1, predominant de tip folicular (7,3%); grupul de vârstă cel mai afectat este 25-34 ani (36,4%); ecografic noduli maligni au dimensiuni cuprinse în intervalul 0,8 – 1,9 cm (40,9%), compoziție mixtă, hipoecoici, de formă și margini obișnuite, fără calcinate; cu pattern de vascularizare intra- și perinodulară (mixtă) și țesuturi dure, scintigrafic manifestându-se ca noduli „reci”, iar citologic cu apartenență la categoriile indeterminate II, III, IV.

Perioada postoperatorie, la toți pacienții, a decurs favorabil. Durata medie de spitalizare a constituit 6,95 zile. Una din complicațiile postoperatorii precoce survenite a fost disfonia tranzitorie la o pacientă după tiroidectomie totală, care s-a restabilit în decurs de 1 lună postoperator. Alte complicații postoperatorii precoce și tardive nu s-au înregistrat. Terapia de substituție cu hormoni tiroidieni a fost corijată individual, conform valorilor serice de către medicii endocrinologi. Pacienții au fost monitorizați la un interval de 1, 3, 6, 12 și 24 luni. Recidiva patologiei nu s-a depistat nici într-un caz.

Discuții. Nodulii tiroidieni, conform studiilor din literatura de specialitate, prezintă o rată joasă de malignitate de la 5% la 15%, însă datorită prevalenței înalte în populația generală necesită o abordare mai amplă [1,2,6,7]. Rolul fiecărui specialist în domeniu este de a depista nodulii clinic relevanți cu instituirea unui tratament rațional sau a unei conduite de monitorizare activă.

În evaluarea nodulilor tiroidieni accentul este pus pe determinarea valorii serice a TSH-ului, ultraso-

nografia glandei tiroide și FNAB [1,2,6,8,9]. American Thyroid Association (ATA), American Association of Clinical Endocrinologists (AACE), American College of Endocrinology (ACE), Associazione Medici Endocrinologi (AME) recomandă scintigrafia doar în cazurile unui TSH scăzut [10]. În studiul nostru 92,7% pacienți cu noduli tiroidieni s-au aflat în stare de eutiroidie cu un TSH la valori normale și utilizarea scintigrafiei a fost binevenită pentru depistarea nodulilor „reci”, care au asociat un risc înalt de malignitate, cât și pentru determinarea autonomiei funcționale a nodulilor.

Criteriile ultrasonografice TIRADS în diverse forme (ACR-TIRADS, EU-TIRADS, K-TIRADS, C-TIRADS), nu sunt suficiente uneori pentru a stabili potențialul malign al nodulilor, deoarece nu toate cancerurile tiroidiene manifestă același tablou imagistic [11]. În timpul examenului ultrasonografic, adițional, pot fi efectuate dopplerografia și sonoelastografia, care oferă o informativitate înaltă, după cum am menționat în rezultatele studiului, uneori echivalentă cu examenul citologic. Astfel pot fi evitate procedurile invazive de diagnostic și monitorizare pe timp îndelungat.

O altă latură a problemei de diagnostic al nodulilor tiroidieni este efectuarea FNAB. Deși examenul citologic inițial prevedea rezultate promițătoare, totuși există unele limitări. Prelevarea materialului citologic calitativ necesită punctarea ariilor solide ale nodulilor [14]. Categoriile Bethesda II, III, IV sunt considerate indeterminate datorită erorilor de diagnostic și uneori depășirea momentului oportun de tratament chirurgical organomenajant [6,7]. În acest context, tot mai multe studii recente, descriu stările de disconfort, stres și anxietate asociate repetării FNAB și riscului de complicații (hematoame, diseminarea procesului) [9,13,15].

Albano et al. afirmă că în selectarea tratamentului chirurgical trebuie luate în considerație prezența factorilor de risc, dimensiunile nodulilor, opinia pacientului, abilitățile și experiența chirurgului [16]. În studiul nostru ne-am condus de aceleași recomandări și rezultate, însă suplimentar am recurs la investigația histologică extemporanee, care a fost utilă în diagnosticul nodulilor maligni, în aprecierea volumului complet al tiroidectomiilor, cu rezolvarea cazului într-o ședință operatorie, fiind evitate reintervențiile și riscul anesteziologic repetat.

Concluzii:

1. Nodulii tiroidieni sunt importanți clinic prin potențialul malign, gradul de compresie pe structurile adiacente și dereglarea funcției glandei tiroide.
2. Odată depistați nodulii tiroidieni necesită supraveghere clinică și imagistică indiferent de dimensiunile nodulilor.

3. Tratamentul chirurgical este indicat nodulilor cu semne de malignitate clinice și paraclinice, refractari la tratament conservativ și cei asociați cu compresia structurilor adiacente.

4. Investigația histologică extemporanee are un rol important în stabilirea volumului tratamentului chirurgical pentru nodulii potențial maligni.

5. Depistarea precoce și rezolvarea radicală a cancerului tiroidian printre nodulii tiroidieni $\geq 1,0$ cm reduce rata de morbiditate și mortalitate în rândul populației.

Declarație de conflict de interese. Autorii declară lipsa conflictului de interese.

Bibliografie

- DURANTE, C., GRANI, G., LAMARTINA, L., FILETTI, S., MANDEL, S.J., COOPER, D.S. The Diagnosis and Management of Thyroid Nodules. In: JAMA. 2018; 319(9):914-924.
- ZAMORA, E.A., KHARE, S., CASSARO, S. Thyroid Nodule. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 January. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535422/>.
- ȚÎBÎRNĂ, GH., ȚÎBÎRNĂ, A., LISIȚA, N., BEJENARU, L. Particularitățile Evoluției Clinice ale Cancerului Glandei Tiroide în Republica Moldova. In: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. 2020, nr. 1(65), pp. 312-326. ISSN 1857-0011.
- Cancerul glandei tiroide. Protocol Clinic Național. Ministerul Sănătății al Republicii Moldova. Chișinău, 2013.
- STURZA, R. Deficiențe nutriționale de iod și strategii de eradicare. In: Revista de Știință, Inovare, Cultură și Artă „Akademos”. 2015, nr. 1(36), pp. 113-118. ISSN 1857-0461.
- PEZZOLLA, A., LATTARULO, S., MADARO, A., DOCIMO, G., LACALENDOLA, E., PRETE, F., MARZAIOLI, R. What really is an indeterminate FNA thyroid nodule? Ann Ital Chir. 2017;88:275-281. PMID: 28632145.
- AL-HAKAMI, H.A., ALQAHTANI, R., ALAHMADI, A., ALMUTAIRI, D., ALGARNI, M., ALANDEJANI, T. Thyroid nodule size and prediction of cancer: a study at tertiary care hospital in Saudi Arabia. Cureus. 2020 Mar 30;12(3):e7478. doi: 10.7759/cureus.7478. PMID: 32351856; PMCID: PMC7188016.
- GHARIB, H., PAPINI, E., GARBER, JR., DUICK, DS., HARELL, RM., HEGEDÜS, L. et al. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules – 2016 update. Endocrine Practice. 2016; 22 (Suppl.1):1–60.
- GRANI, G., SPONZIELLO, M., PECCE, V., RAMUNDO, V., DURANTE, C. Contemporary thyroid nodule evaluation and management. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2020. doi:10.1210/clinem/dgaa322.
- PIROLA, I., DI LODOVICO, E., CASELLA, C., PEZZAIOLI, L., FACONDO, P., FERLIN, A., CAPPELLI, C. Thyroid scintigraphy in the era of fine-needle aspiration cytology. Clinical Endocrinology. 2020. doi:10.1111/cen.14379
- EBEED, A. E., ROMEIH, M. A. E., REFAT, M. M., SALAH, N. M. Role of ultrasound, color doppler, elastography and micropure imaging in differentiation between benign and malignant thyroid nodules. The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine, 2017, 48(3), 603–610. doi:10.1016/j.ejnm.2017.03.012
- SANABRIA, A. et al. Frozen section in thyroid gland follicular neoplasms: It's high time to abandon it! Surg Oncol. 2021 Mar;36:76-81. doi: 10.1016/j.suronc.2020.12.005. Epub 2020 Dec 8. PMID: 33316682.
- GRUSSENDORF, M., RUSCHENBURG, I., BRABANT, G. Malignancy rates in thyroid nodules: a long-term cohort study of 17,592 patients, European Thyroid Journal, 11(4), e220027. Retrieved Oct 2, 2022, from <https://etj.bioscientifica.com/view/journals/etj/11/4/ETJ-22-0027.xml>
- COJOCARU, C., BOUR, A. Limitations of fine-needle aspiration biopsy (FNAB) in thyroid nodules diagnosis. In: Abstract Book. The 9th International Congress for students and young doctors MedEspera. Chisinau, Republic of Moldova, 12-14 may 2022, p.422. ISBN 978-9975-151-11-5.
- CAPPELLI C, PIROLA I, AGOSTI B, TIRONI A, GANDOSI E, INCARDONA P, MARINI F, GUERINI A, CASTELLANO M. Complications after fine-needle aspiration cytology: a retrospective study of 7449 consecutive thyroid nodules. Br J Oral Maxillofac Surg. 2017 Apr;55(3):266-269. doi: 10.1016/j.bjoms.2016.11.321. Epub 2016 Dec 6. PMID: 27938945.
- ALBANO, D., TREGLIA, G., DONDI, F., GIUBBINI, R., GALANI, A., CAPPELLI, C., BERTAGNA, F., CASELLA, C. Comparison between total thyroidectomy and hemithyroidectomy in TIR3B thyroid nodules management. Endocrine. 2022 Aug 20. doi: 10.1007/s12020-022-03162-0. Epub ahead of print. PMID: 35986138.

CZU: 617.55-089:616.36-004

CHIRURGIA ABDOMINALĂ LA PACIENȚII CU CIROZĂ: PARTICULARITĂȚI CLINICE ȘI DECIZII TERAPEUTICE

Cazacov Vladimir

Catedra Chirurgie N 2, USMF “Nicolae Testemițanu”

Autor corespondent: Vladimir, e-mail: vladimir.cazacov@usmf.md

Rezumat

Chirurgia abdominală la pacienții cu ciroză: caracteristici clinice și decizii terapeutice

Prevalența ridicată a hipertensiunii portale cirogene, precum și riscul crescut la acești pacienți de a deveni cazuri chirurgicale, suscită un interes special acordat diferitor aspecte de conduită terapeutică. Am analizat, în detaliu, cazuistica clinică care

cuprinde pacienți cu ciroză hepatică operați pentru diferite patologii abdominale, de interes chirurgical. Studiul retrospectiv a inclus 102 pacienți cirofici asistați chirurgical, la care am evaluat eficiența protocolului terapeutic aplicat, electiv sau în urgență. Managementul acestora este prezentat în cadrul unei abordări complexe multidisciplinare a indicațiilor de tratament chirurgical, ținând cont de riscul decompensării hepatice, impactul patologiei abdominale asociate și gestului chirurgical asupra stării de sănătate.

Cuvinte-cheie: ciroză hepatică, intervenție chirurgicală pentru patologia abdominală concomitentă

Summary

Abdominal surgery in patients with cirrhosis: clinical features and therapeutic decisions

The high prevalence of cirrhotic portal hypertension, as well as the increased risk in these patients of becoming surgical cases, raises a special interest given to different aspects of therapeutic conduct. We have analyzed, in detail, the clinic's case file which includes patients with liver cirrhosis operated for various abdominal pathologies of surgical interest. The retrospective study included 102 surgically assisted cirrhotic patients, in whom we evaluated the effectiveness of the applied therapeutic protocol, elective or emergency. Their management is presented within a complex multidisciplinary approach to the indications for surgical treatment, taking into account the risk of liver decompensation, the impact of the associated abdominal pathology and the surgical procedure on the state of health.

Keywords: cirrhosis of the liver, surgery for concomitant abdominal pathology

Резюме

Абдоминальная хирургия у пациентов с циррозом печени: клинические особенности и терапевтические решения

Высокий уровень развития хирургии портальной гипертензии и увеличение числа больных циррозом печени оперированных по поводу сопутствующей абдоминальной патологии, требует информации о результатах их лечения. Детально проанализирован клинический материал хирургического лечения больных циррозом печени оперированных нами по поводу различной сопутствующей абдоминальной патологии. В исследование включены 102 пациента с циррозом печени и оценены их послеоперационные клинико-эволюционные особенности. Представлен их менеджмент в рамках мульти-дисциплинарного подхода, показания к хирургическому лечению с учетом тяжести цирроза и абдоминальной патологии, возникших послеоперационных осложнений и используемых лечебных мероприятий направленных на улучшение результатов лечения.

Ключевые слова: цирроз печени, хирургия сопутствующей абдоминальной патологии

Introducere. Ciroza hepatică este considerată a fi cea mai frecventă patologie a sistemului digestiv la nivel national [9]. Actualmente, pacienții cunoscuți cu ciroză hepatică și hipertensiune portală se încadrează într-o categorie specială, deoarece această boală, chiar tratată, are un prognostic rezervat. Modalitatea de evoluție a bolii este variabilă de la caz la caz, în principal, fiind reprezentată de hipertensiunea portală și hemoragia digestivă, splenopatie/hipersplenism, encefalopatia hepatică, peritonita bacteriană spontană, sindromul hepato – renal și hepato - pulmonar, tulburări hidroelectrolitice și acido - bazice și posibilitatea de dezvoltare în timp a cancerului hepatic [4, 9, 33]. Adevărata prevalență a cirozei hepatice este dificil de determinat, deoarece pacienții bine compensați, asimptomatici, sunt ușor nediagnosticsați. Dar din nefericire, Republica Moldova, **în ceea ce privește mortalitatea prin ciroză**, deține primul loc în comunitatea Europeană [European Healths for al detabase]. Trebuie subliniat faptul, că pentru toți pacienții cirofici supuși oricărei proceduri chirurgicale, morbiditatea postoperatorie generală și mortalitatea la 30 de zile sunt de 30,1 și,

respectiv, 11,6% [4, 14, 21, 23]. Analiza datelor literaturii de specialitate [20] reflectă, că factori de risc de mortalitate la 30 de zile pot fi împărțiți în 3 grupuri:

Factori legați de pacient: vârsta > 55 de ani, sex masculin, IMC < 18,5, consum de alcool, scor de risc ASA anestezic > 2, scor OMS, insuficienta cardiacă, dializă.

Factori legați de ciroză: MELD > 9, ascită, encefalopatie hepatică, prezență varicelor esogastrice, trombocite < 150.000, albumina < 36 g/L.

Factori legați de intervenția chirurgicală: tipul intervenției chirurgicale, experiență chirurgului, durata intervenției > 1 ora, transfuzii intraoperatorii.

În același timp, este bine cunoscut faptul că cca 10 % din pacienții cirofici parenchimatosis și vascular decompensați vor necesita o intervenție chirurgicală în ultimii lor 2 ani de viață, frecvent adresată patologiei abdominale non-hepatice (litiata biliară, herniile peretelui abdominal (ombilicale, inghinale și incizională), ulcerele gastro-duodenale complicate, colopatiile și altele) [12, 16, 20, 26, 29]. Bazându-ne pe rezultatele cercetărilor publicate [10, 15, 16, 20, 21, 23, 32], necesită a fi menționat faptul, că mortalitatea

În chirurgia de urgență a acestor afecțiuni este de 47% vs 8,7% în chirurgia electivă, în special, ratele de mortalitate fiind: 20-35% după intervenția chirurgicală colorectală, 20% după colecistectomie, 10-22% după repararea herniei. În opinia autorilor [22, 25, 27], managementul pacienților cu afecțiuni abdominale de interes chirurgical asociate cirozei hepatice Child B sau C și hipertensiunii portale clinic manifestă se cere a fi mai complex, multidisciplinar și necesită o evaluare prechirurgicală minuțioasă a raportului beneficiu – risc al intervenției chirurgicale în fiecare caz. Există multe serii de cazuri publicate [3, 21, 25] despre chirurgia digestivă efectuată la pacienții cirofici. Sunt multiple dovezi care descriu relații strânse între riscurile de infecție, insuficiență hepatică, hemoragie digestivă, recidiva ascitei, PBS și severitatea bolii hepatice / amplexarea intervenției chirurgicale efectuate. În prezent, pentru a evalua riscul postoperator al pacienților cu ciroză hepatică sunt utilizate scorul Child-Turcotte-Pugh (CTP) și modelul MELD (Model for End-Stage Liver Disease) sau scorul VOCAL-Penn, instrument care, conform studiilor recente, are o sensibilitate mai înaltă privitor la predicția evenimentelor fatale [14, 16, 17, 18]. Prin studii [13, 22, 33], autorii au demonstrat că tratamentul acestei categorii de pacienți, ca regulă generală, trebuie să fie complex, interdisciplinar, evident cu multiple mijloace terapeutice (tratament etiologic antiviral, medical hepatotrop, endoscopic, chirurgical, simptomatic), care trebuie să se succedă și să se combine. În opinia acestora, strategia riscului înalt presupune atât screeningul populației generale pentru identificarea pacienților cu risc înalt de dezvoltarea complicațiilor evolutive cirozei hepatice cât și stabilirea strategiilor preventive recomandate pacienților cu risc crescut [13]. Actualmente, se cunoaște că abordările laparoscopice și intervențiile chirurgicale electivă sau semi-electivă practicate acestui contingent de pacienți, au rezultate mai bune și un risc mai mic de decompensare hepatică și deces. Cu toate acestea, există, în continuare, controverse privind managementul practic al acestor pacienți, care rămâne încă prost codificat, în special în chirurgia abdominală practică pe teren cirogen parenchimos și vascular decompensat. Studiul de față urmărește aspectele de conduită medico-terapeutică în cazul pacienților cirofici cu patologie abdominală non-hepatică asociată și rezultatele terapeutice în funcție de gestul chirurgical aplicat (programat/urgent) și starea funcțională hepatică.

Material și metode. Studiul nostru este o analiză retrospectivă, pe o perioadă de 8 ani, a 122 pacienți cu ciroză hepatică diagnosticată pre- sau confirmată intraoperator, internați în SCR (vârsta

mediană 47, interval 18-83; raport bărbați/femei de 45/57) și operați urgent/programat pentru diversă patologie abdominală asociată (colecistită calculoasă (n = 52, 42,6%), defectele peretelui abdominal (hernii și eventrații – n = 41, 33,6%), colon (n = 8, 6,6%), ulcere gastroduodenale (n = 5, 4,1%), splenomegalie/hipersplenism sever (n = 16, 13,1%). Toate cazurile au fost tratate chirurgical conform ghidurilor și protocoalelor terapeutice de diagnostic și tratament naționale în vigoare. Etiologia principală a cirozei a fost virală (93,5%); Toți pacienții au avut hipertensiune portală clinic semnificativă. Scorul Child A/B/C = 23/48/51 și MELD median a fost 12 [6 - 18], iar 93,4% cazuri au prezentat varice esogastrice mării și mari, 1/2 din care anterior au prezentat hemoragii digestive și 50,8% sindrom ascitic. Ca metodă de studiu am folosit analiza amanunțită a foilor de observație clinică ale tuturor pacienților care compun lotul respectiv, cu toate documentele anexe, apoi studiul amănunțit al protocoalelor operatorii, pentru a putea lua în calcul influența factorilor de risc, evoluția bolnavilor operați și rezultatele tratamentului aplicat, consemnate în planingul terapeutic conturat estimat. Semnificația statistică a fost stabilită la $P < 0,05$.

Rezultate și discuții. Pacienții cirofici cu defect parietal abdominal complex (hernii și eventrații - au reprezentat 41-33,6% din totalul pacienților încadrați în studiu. Cazurile chirurgical tratate au fost împărțite în 2 subloturi: 23 pacienți cirofici operați în mod urgent (11 (25%) din ei cu hernii strangulate) și 18 (75%) electivă sau semi-electivă operați pentru hernii voluminoase cu simptomatologie severă (sdm subocluziv, eviscerație și/sau tulburări trofice tegumentare severe locale), la care intervenția a putut fi temporizată iar decizia pentru operație a fost evaluată după pregătire complexă preoperatorie (paracinteză, banding, medicație hepatotropă sindromală). Hernioplastia deschisă, tehnica ("tension-free no mesh") cu suturi monofilament a fost practică în 29 cazuri, laparoscopică, la 12 pacienți. În 14 cazuri, din totalul celor operați, am aplicat plasă, ca regulă plasată preperitoneal + drenaj abdominal decompresiv. S-au înregistrat și diferențe interlot. Indiferent de opțiunea terapeutică abordată, evaluarea rezultate și urmărirea statusului hepatic postoperator, au fost aspecte extrem de importante. Per total: 8 pacienți au prezentat decompensări hepatice și cardiace, în timp ce insuficiența hepatorenală / precomă hepatică / EP au fost prezente (7), fistula ascitică la nivelul plăgii (5), supurația plăgii (5), dezechilibrele metabolice severe (3) și PBS (2), unul din ei cu eviscerație. Mortalitatea intraoperatorie nulă, postoperatorie – 4 decese ce reprezintă 9,7%, toți cu ascită tensionată, operați în urgență. Analiza de potrivire a scorului

Child, Meld, VOCAL-Penn de predicție a riscului chirurgical demonstrează o sensibilitate mai înaltă a scorului VOCAL-Penn constatând că grupul cu ciroză parenchimatous și vascular decompensată, tratați în urgență a avut un prognostic clinic preoperator mai slab și o mortalitate în spital mai mare. Referitor la tratamentul litiazei biliare - în privința analizei globale a rezultatelor, tratamentul chirurgical a fost aplicat la un număr de 52 de bolnavi, în urgență / urgență amănată / programat - 18 / 22 / 12, respectiv 42,6% și a constat în colecistectomie laparoscopică la 34 de pacienți cu colecistita acută, reprezentând 65,2% (2 cazuri – conversie). În alte 4 cazuri, pacienți cu litiază coleocistocolocociană, aflați în stadiul cirozei Child B/C, am practicat abordul secvențial în ordinea: papilosfincterotomie cu litextractie – colecistectomie laparoscopică. Pentru celelalte 14 cazuri, reprezentând 26,9% din cazuistica analizată, s-a impus abordul chirurgical clasic. În privința tipurilor de tratament chirurgical aplicat colecistitei acute în raport cu stadiul clinic a cirozei hepatice, trebuie precizat că tratamentul chirurgical a fost efectuat în condițiile menționate în literatura de specialitate [23, 31]. Pacienții cu CH clasa Child A fără hipertensiune portală (n=11) au avut aceleași indicații de colecistectomie electivă ca și pacienții non-cirofici; pentru stadiul Child B cu hipertensiune portală (n=28) s-a preferat abordul laparoscopic după pregătire și ameliorarea preoperatorie a funcției hepatice și eventualelor comorbidități. La pacienții cirofici scor Child C cu ascită în tensiune și colecistită acută rebelă la tratamentul medicamentos, - chirurgia, pe cât posibil, a fost evitată căutând alte alternative miniinvasive. O astfel de condiție clinică a fost prezentă la 3 bolnavi din lotul de studiu, reprezentând 5,7%, la care am practicat colecistostoma (2 cazuri) și drenajul percutan (1 caz). Analizând experiența clinicii, trebuie menționat că colecistolitostomia a fost practică și la unii pacienți cirofici operați pentru hipersplenism sever cirogen și litiază biliară, la care, în timpul operațiilor de devascularizare azygo-portală au apărut dificultăți majore pentru colecistectomie (neovascularitate crescută sau retracție dificilă a ficatului). Pacienții incluși în studiul nostru au prezentat complicații postoperatorii imediate și tardive care au inclus peritonită bacteriană secundară (2), hemoperitoneum (2), bilioragie (1) și supurația plăgii (5). Mortalitatea în urgență (3 cazuri, 16,7% vs. 1 caz, 2,9% - electiv) și 1 caz, 2,9% - e postoperatorii au fost semnificativ mai mari la pacienții operați în urgență decât la cei electiv asistați chirurgical. Așa dar, studiul nostru a confirmat riscul perioperator ridicat la pacienții cirofici cu colecistită acută asociată. Dincolo de toate, managementul perioperator a acestora vi-

zează problemele de diagnostic/evoluție/prognostic. Momentul aplicării intervenției ține de analiza detaliată a fiecărui caz, de stadiul bolii, de statusul local și general a subiectului, căpătând în cele din urmă forma unei adevărate strategii terapeutice. Infecțiile bacteriene ocupă un loc important în cadrul complicațiilor cirozelor hepatice, fiind, alături de hemoragia varicelă și encefalopatia hepatică, o cauză importantă de morbiditate și mortalitate.

Peritonita bacteriană spontană (PBS) sau supra-infecțarea spontană a ascitei reprezintă una dintre cele mai frecvente complicații ale cirozei hepatice decompensate și are un prognostic rezervat, asociind o rată de supraviețuire la 1 an de 45% [4, 9, 19, 30]. *Diagnosticul diferențial al peritonitei bacteriene spontane se face cu peritonita bacteriană secundară, provocată de obicei de perforația unui organ cavităar sau de un abces intraabdominal. Se prezintă cazul unei paciente, vechi cirotică, anterior splenectomizată, spitalizată pentru o simptomatologie abdominală dureroasă instalată cu 2 zile în urmă, asociată unei ascite voluminoase. La internare se constată facies hepatic, prezența unui icter sclero-tegmentar, ascitei, abdomen dureros la palpate, suspect semnul Blumberg. Testele de laborator au indicat leucocitoză -12.000, trombocitopenie importantă, sdm citolitic și hepatopriv sever. Rezultatul paracentezei suspectă diagnosticul de peritonită bacteriană: lichid purulent cu polimorfonucleare (PMN > 250/mm³) suspect pentru sursă de infecție intraabdominală. Rx abdominală: aerocolie pronunțată, fără semne de pneumoperitoneu și nivele hidroaerice. Laparotomie: lichid ascitic-peritonitic cu fibrină, răspândită difuz, apendicită acută gangrenos-perforativă, lavaj, sanare, drenare. Postoperator. Evoluție trenantă, MODS, eviscerație. TI de durată în ATI, dinamică lent pozitivă. Transfer în secția hepatologie chirurgical vindecată. Aruncând o privire de ansamblu asupra cazului analizat constatăm că diferențierea între PBS și PB secundară este importantă deoarece peritonita secundară (> 250 PMN (polimorfonucleare), cultură plurimicrobiană) nu se rezolvă decât dacă este tratată chirurgical. Reamintim, că peritonita secundară trebuie evaluată dacă se constată lipsa răspunsului la terapia antibiotică, definită prin agravarea stării clinice și prin absența scăderii cu minim 25% a numărului PMN în lichidul de ascită la 48 de ore de tratament.*

Tot cu scopul de a o încadra în peritonita bacteriană secundară, menționăm un caz de coleperitoneu consecutiv unui ulcer hepatogen colon ascendant, acut perforat, secundar colopatiei portal hipertensive la un bolnav cirotic. Cazul a fost rezolvat printr-o laparotomie efectuată în condițiile terenului biologic tarat. Peritonita neglijată a impus rezecția

colon ascendent, iliostomie, lavaj, sanarea cavității abdominale. În postoperator: stare generală degradată, insuficiență hepatorenală progresivă urmată de deces. Și acest caz demonstrează că manifestările digestive ale pacientului cu ciroză hepatică și hipertensiune portală secundară reprezintă un complex de provocări medicale, conștientizarea cărora trebuie să crească vigelența și să concentreze eforturile diagnostic-curative.

Concluzii:

1. Ciroza hepatică și hipertensiunea portală reprezintă o patologie cu incidență crescută în țara noastră, cu evoluție progresivă și probleme terapeutice deosebit de complexe care interesează nu numai rețeaua de hepatologie și chirurgie, ci toate specialitățile medicale, ca și societatea în ansamblul ei, constituind o problemă majoră de sănătate publică.
2. În urma studiului retrospectiv, observațional, realizat în Spitalul Clinic Republican, pe 122 de pacienți cirofici, internați și operați în Clinica de Chirurgie nr.1 pentru diversă patologie abdominală non-hepatică, am observat o rată crescută a morbidității și mortalității postoperatorii, rezultate similare cu datele din literatură.
3. Elementele specifice de conduită, tehnică chirurgicală și alegerea căii de abord chirurgical agreeate în clinică marchează cu deosebită pregnanță locul, valoarea și importanța tratamentului miniinvaziv endo-laparoscopic.
4. Intervenția chirurgicală practică în cazuistica analizată nu reprezintă metoda definitive de tratament, succesul ei este temporar, unele cazuri fiind încadrate în lista de așteptare pentru transplant hepatic.

Bibliografie

1. Andraus W, Pinheiro RS, Lai Q, et al. Abdominal wall hernia in cirrhotic patients: emergency surgery results in higher morbidity and mortality. *BMC Surg.* 2015; 15:65.
2. Angeli P, Ginès P, Wong F, et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *J Hepatol.* 2015; 62:968–74.
3. Anghelici G, Pisarenco S, Crudu Tratatamentul herniilor ombilicale la bolnavii cirofici cu ascită masivă rezistentă *Arta Medica*, Nr.3 (56), 2015 Al XII-Lea Congres Al Asociației Chirurgilor „Nicolae Anestiadi
4. Ascita în ciroza hepatică la adult. Protocol clinic national. Chișinău, 2009, p. 44
5. Balan G., Trifan A., Cojocariu C., Botezatu D. Managementul herniei ombilicale în ciroza hepatică *Jurnalul De Chirurgie, Iași*, 2011, Vol. 7, Nr. 3, 1584 – 93
6. Bellot P, Welker M-W, Soriano G, von Schaewen M, Appenrodt B, Wiest R, et al. Automated low flow pump system for the treatment of refractory ascites: a multi-center safety and efficacy study. *J Hepatol.* 2013; 58:922–7
7. Bhangui P, Laurent A, Amathieu R, Et Al. Assessment Of Risk For Non-Hepatic Surgery In Cirrhotic Patients. *J Hepatol* 2012; 57:874-84
8. Brown MW, Burk RF. Development Of Intractable Ascites Following Upper Abdominal Surgery In Patients With Cirrhosis. *Am J Med* 1986; 80:879—83.
9. Cazacov V., Hotineanu V., Hotineanu A., Lupașco Iu. Protocol clinic national „Hipertensiunea portală la adult”. PCN-63, Chișinău, 2020, p. 31
10. Cho SW, Bhayani N, Newell P, et al. Umbilical hernia repair in patients with signs of portal hypertension: surgical outcome and predictors of mortality. *Arch Surg* 2012; 147:864-869
11. Ciurea T., *Gastroenterologie Și Hepatologie Clinică*. Bucuresti: Editura Medicală, 2018;
12. Debbeche R. Chirurgie Abdominale Du Cirrhotique: Morbidité Et Mortalité *Journal Africain d'Hépatogastroentérologie*, 2010;51:74-81
13. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C. Corrigendum to 'Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepat*, 2022, 959-74.
14. Douarda R, Lentschenerb D. Risque Opératoire Du Patient Cirrhotique En Chirurgie Digestive , 2009;147:64-69
15. Fricker Z, Mahmud N, Goldberg DS, et al. An improved model to predict cirrhosis surgical risk. *Hepatology* 2019;70 (Suppl 1):36A
16. Kim DH, Kim SH, Kim KS, et al. Predictors of mortality in cirrhotic patients undergoing extrahepatic surgery: comparison of Child-Turcotte-Pugh and model for end-stage liver disease-based indices. *J Surg.* 2014;84(11):832-6.
17. Mahmud N., Fricker Z., Serper M. In-Hospital Mortality Varies By Procedure Type Among Cirrhosis Surgery Admissions. *Liver Int* 2019 ;39 :1394-9
18. Mahmud N, Fricker Z, Hubbard B. Risk Prediction Models For Post-Operative Mortality In Patients With Cirrhosis. *Hepatology.* 2021;73(1):204
19. Mirică R., Rouhani F., Neamțu D. Spontaneous bacterial peritonitis in a 45-year-old man with ethanolic liver cirrhosis *Ref: Ro Med J.* 2020;67(2) DOI: 10.37897/RMJ.2020.2.17
20. Newman KL, Johnson KM, Cornia PB. Perioperati-

- ve evaluation and management of patients with cirrhosis: risk assessment, surgical outcomes, and future directions. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020 Oct;18(11):2398-2414
21. Oh H-K, Kim H, Ryoo S, Choe EK. Inguinal hernia repair in patients with cirrhosis is not associated with increased risk of complications and recurrence. *World J Surg.* 2011; 35:1229–33; discussion 1234
 22. Orman ES, Hayashi PH, Bataller R, Barritt AS. Paracentesis is associated with reduced mortality in patients hospitalized with cirrhosis and ascites. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12(3):496-503.
 23. Orman ES, Roberts A, Ghabril M, et al. Trends in characteristics, mortality, and other outcomes of patients with newly diagnosed cirrhosis. *JAMA Netw Open* 2019; 2:e196412â
 24. Sánchez O., Surgical risk assessment in patients with liver cirrhosis. *Rev Col Gastroenterol.* 2018, vol.33 no.4 :84- 90
 25. Sabbagh C., Fuks D., Regimbeau J-M. Non-hepatic gastrointestinal surgery in patients with cirrhosis. Review. *J Visc Surg.* 2014 Jun;151(3):203-11. doi: 10.1016/j.jvisurg.2014.04.004
 26. Smith CT, Katz MG, Foley D. Incidence And Risk Factors Of Incisional Hernia Formation Following Abdominal Organ Transplantation. *Surg Endosc.* 2015;29(2):398-404.
 27. Tapper EB, Finkelstein D, Mittleman MA. Standard assessments of frailty are validated predictors of mortality in hospitalized patients with cirrhosis. *Hepatology* 2015;62:584- 590
 28. Teh SH, Nagorney DM, Stevens SR, et al. Risk factors for mortality after surgery in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2007;132:1261-1269.
 29. Telem D, Schiano T, Divino C. Complicated Hernia Presentation In Patients With Advanced Cirrhosis And Refractory Ascites: Management And Outcome. *Surgery* 2010;148:538-43
 30. Thomas MN, Sauter GH, Gerbes AL, Stangl M, Schiergens TS, Angele M, et al. Automated low flow pump system for the treatment of refractory ascites: a single-center experience. *Langenbecks Arch Surg Dtsch Ges Für Chir.* 2015;400:979–83
 31. Vasilescu C. „Colecistectomia laparoscopică deficilă,, București, 2021, p.43.
 32. Wellington A, Pinheiro R., Lai Q. Abdominal wall hernia in cirrhotic patients: emergency surgery results in higher morbidity and mortality. *BMC Surgery*, 2015, Vol. 15, no. 1, p. 65
 33. Wong Z., Mahmud V. The imperative for an updated cirrhosis surgical. *Annals Hepatology.* 2020;19(4):341-343.
 34. Zhou WC, Zhang QB, Qiao L. Patogeneza Cirozei Hepatice. *World J Gastroenterol.* 2014;20(23):731224.

CZU: 616.348-006.6-089

CHIRURGIA DE URGENȚĂ A CANCERULUI COLORECTAL OBSTRUCTIV

Anghelici Gheorghe¹, Moraru Viorel¹, Bujor Petru¹, Pavliuc Galina¹, Cruclu Oleg², Erlih Mihail², Panteleiciuc Dorin², Covaci Ana¹,

¹ Catedra Chirurgie Nr. 2, USMF Nicolae Testimianu

² IMSP SCM Sfânta Treime

Autorul correspondent: Moraru Viorel, e- mail: viorel_moraru@ymail.com

Rezumat

Cancerul colorectal (CCR) este a treia formă de cancer după frecvență și a doua cauză de deces în neoplazii. Cea mai frecventă complicație este obstrucția intestinală (80%), în 8-35% din cazuri este necesar tratamentul chirurgical de urgență. Scopul studiului a constat în studierea incidenței ocluziei tumorale a colonului și a analiza rezultatele precoce ale tratamentului chirurgical de urgență. Au fost analizate rezultatele tratamentului chirurgical de urgență a 128 de pacienți cu CCR obstructiv. În localizările pe colonul drept s-au practicat hemicolecomie pe dreaptă (14, 15,3%) cazuri, în 15 (16,4%) - colo/cecostomie, bypass- la 2 (2,1%) pacienți. Pentru tumorile colonului stâng: hemicolecomia stângă cu anastomoză-la 2 (2,1%) pacienți, operația Hartmann- 39 (42,8%), rezecție intestinală segmentară- 7 (7,6%), rezecție recto-sigmoidală - 3 (3,2%), la 9 (9,8%) pacienți- colostomie. S-au analizat complicațiile postoperatorii precoce și mortalitatea intraspitalicească. Raportul bărbați/femei a fost de 1/1,2, cu predominanța persoanelor peste 60 de ani – 75,8% cazuri. Obstrucția colonului stâng (65,9%) a predominat față de cel drept (34,1%). S-a stabilit o conexiune dintre frecvența complicațiilor postoperatorii, clasa ASA și comorbidități, ce explică incidența mare a complicațiilor postoperatorii precoce – 70,4% cazuri. Complicațiile generale au fost mai frecvente decât cele chirurgicale - 1,9/1. Conform Clavien-Dingo, 27 (29,6%) pacienți nu au avut complicații, gradul I-11 (12,1%) pacienți, II 15 (16,5%), III-10 (10,9%), IV -7 (7,7%) și grad V-21 (23,1%) pacienți. Evoluția postoperatorie a pacienților cu CCR obstructiv supuși tratamentului chirurgical de urgență se caracterizează prin diverse complicații generale și chirurgicale, precum și o mortalitate intraspitalicească înaltă.

Cuvinte-cheie: cancer colo-rectal, ocluzie intestinală acută

Summary**Emergency surgery for obstructive colorectal cancer**

Colorectal cancer (CRC) is the third most common form of cancer and the second cause of death in neoplasms. The most common complication is an intestinal obstruction (80%), in 8-35% of cases emergency surgical treatment is required. The aim of the study was to study the incidence of tumor occlusion of the colon and to analyze the early results of emergency surgical treatment. The results of the emergency surgical treatment of 128 patients with obstructive CRC were analyzed. In locations on the right colon, right hemicolectomy was performed in the (14, 15.3%) cases, in 15 (16.4%) - colo/cecostomy, bypass- in 2 (2.1%) patients. For left colon tumors: left hemicolectomy with anastomosis- in 2 (2.1%) patients, Hartmann operation- 39 (42.8%), segmental intestinal resection- 7 (7.6%), recto-sigmoid resection- 3 (3.2%), in 9 (9.8%) patients- colostomy. Early postoperative complications and in-hospital mortality were analyzed. The male/female ratio was 1/1.2, with the predominance of people over 60 years old – 75.8% of cases. Obstruction of the left colon (65.9%) predominated over the right (34.1%). A connection was established between the frequency of postoperative complications, the ASA class and comorbidities, which explains the high incidence of early postoperative complications – 70.4% of cases. General complications were more common than surgical ones - 1.9/1. According to Clavien-Dingo, 27 (29.6%) patients had no complications, grade I-11 (12.1%) patients, II 15 (16.5%), III-10 (10.9%), IV -7 (7.7%) and grade V-21 (23.1%) patients. The postoperative evolution of obstructive CRC patients undergoing emergency surgical treatment is characterized by various general and surgical complications, as well as a high in-hospital mortality.

Keywords: colorectal cancer, acute intestinal obstruction

Резюме**Неотложная хирургия обструктивного колоректального рака**

Колоректальный рак является третьей наиболее часто диагностируемой формой рака в мире и второй по значимости причиной смерти от опухолей. Наиболее частая причина осложнений- непроходимость кишечника (80%), в 8-35% случаев необходимо экстренное хирургическое лечение. Цель: изучить частоту и оценить результаты экстренного хирургического лечения больных с острой толстокишечной непроходимостью опухолевого генеза. Проанализированы результаты экстренного хирургического лечения 128 пациентов с обструктивным колоректальным раком. При правосторонней локализации выполнены правосторонняя гемиколэктомия (14, 15,3%) случаев, в 15 (16,4%) - коло/цекостома, обходной анастомоз наложен 2 (2,1%) больным. При опухолях левой ободочной кишки: левосторонняя гемиколэктомия с анастомозом выполнена у 2 (2,1%) пациентов, операция Хартмана- 39 (42,8%) больным, сегментарная резекция кишечника- 7 (7,6%), ректо-сигмоидальная резекция- в 3 (3,2%) случаев, колостома наложена 9 (9,8%) больным. Проанализированы ранние послеоперационные осложнения и госпитальная смертность. Соотношение мужчин и женщин составило 1/1.2, с преобладанием лиц старше 60 лет- 75,8% больных. Обструкция левой ободочной кишки (65,9%) преобладала по сравнению с правой (34,1%). Установлена взаимосвязь между частотой послеоперационных осложнений, классом ASA и сопутствующими заболеваниями, что объясняет высокую частоту ранних послеоперационных осложнений- 70,4% наблюдений. Общие осложнения встречались чаще, чем хирургические- 1,9/1. Согласно классификации Clavien-Dingo у 27 (29,6%) больных не было осложнений, I степени-11 (12,1%) пациентов, II 15 (16,5%), III-10 (10,9%), IV -7 (7,7%) и V степени-21 (23,1%) больных. Послеоперационное течение больных раком толстой кишки, осложненным непроходимостью и подвергающихся экстренному хирургическому лечению характеризуется многочисленными осложнениями общего и хирургического профиля, а также высокой внутрибольничной смертностью.

Ключевые слова: коло-ректальный рак, острая кишечная непроходимость

Introducere. Cancerul colorectal (CCR) reprezintă o problemă de sănătate de o extremă actualitate în țara noastră dar și în întreaga lume, caracterizându-se printr-o rată semnificativă de morbiditate și mortalitate [24,27]. Potrivit Organizației Mondiale a Sănătății CCR este a treia formă de cancer diagnosticată cel mai frecvent la nivel global [20]. Analiza recentă GLOBOCAN 2018, care însumează datele din 185 de țări, situează cancerul colo-rectal pe locul al 3-lea ca incidență (după cel pulmonar și cel mamar) și pe locul al 2-lea ca mortalitate prin cancer (după cel pulmonar) [5,17,18].

Există o tendință anuală de creștere a numărului de cazuri noi, ambele sexe fiind afectate în proporții aproximativ egale [7], iar decadele de vârstă a șasea și a șaptea sunt cele mai afectate [3]. Se presupune, că CCR în ultimii ani ocupă locul întâi printre neoplasmelor tractului digestiv. Incidența CCR este de așteptat să crească cu 75% până în 2030 din cauza comportamentului legat de stilul de viață asociat riscului de evoluție a neoplaziei, cât și îmbătrânirii continuie populației la nivel global [21].

Cu toate că au fost realizate progrese remarcabile în ceea ce privește mijloacele de diagnostic,

înțelegerea carcinogenezei și a istoriei naturale a CCR, pacienții care se prezintă în stadii avansate ale bolii, constituie încă un procent îngrijorător (8-33% conform diferitor rapoartări) [2,7,9,10]. Simptomatologia săracă în stadiile incipiente, precum și screening-ul insuficient al CCR determină un procent mare al pacienților care se prezintă în urgență cu tumori în stadii avansate, complicate, impunând de multe ori intervenții chirurgicale fără viză curativă. În astfel de situații, se impune o intervenție menită doar să salveze viața bolnavului, rezolvând numai complicația potențial letală.

În literatura de specialitate se descrie că la 35-78% din pacienții diagnosticați cu CCR se întâlnesc diverse complicații, printre care ocluzia intestinală fiind cea mai frecventă [11,19,25], însă netratat, CCR se poate complica și cu hemoragie, perforație, invazie în organele vecine, metastaze la distanță.

Ocluzia intestinală este principala complicație a CCR, în special pentru tumorile situate pe colonul stâng și rect, unde predomină formele stenozante [22]. Celelalte precum ar fi perforația colonului, inflamația peritumorală, anemia sunt considerate consecințe ale ocluziei intestinale. Aceste complicații nu sunt întotdeauna rezultatele unui proces avansat, dar duc la epuizarea progresivă a organismului în urma deshidratării, dereglărilor electrolitice și disproteinemiei cu rezultate postoperatorii mai puțin favorabile [15].

Chirurgia de urgență a CCR este un subiect foarte important, ținând cont de actualitatea ei, de numărul foarte mare de cazuri (circa 1/3 din pacienți se adresează de urgență), iar rezecția în urgență a CCR reprezintă o intervenție chirurgicală cu risc extrem de înalt, ratele de morbiditate și mortalitate ajungând respectiv la 11-35% și 9-22% conform datelor diferitor autori [17,18].

Importanța problemei date se reflectă și prin constanta preocupare pe care o constituie în literatura de specialitate, dar și de faptul că nu există protocoale clar stabilite în managementul acestor pacienți. Datele din majoritatea ghidurilor concordă în privința intervențiilor practicate la bolnavii cu cancer colo-rectal operați în regim programat, dar nu și pentru cei operați în urgență pentru tumori complicate.

Astfel, putem observa că, în ciuda tuturor progreselor chirurgicale realizate, abordarea și managementul chirurgical al CCR în condiții de urgență rămâne a fi o problemă care necesită în continuare o atenție sporită. Aceasta determină necesitatea de a specifica factorii de risc și de prognostic în dezvoltarea complicațiilor postoperatorii pentru a ameliora rezultatele tratamentului chirurgical în acest contingent de pacienți.

Scopul studiului a constat în studierea incidența ocluziei tumorale a colonului și a analiza rezultatele precoce ale tratamentului chirurgical de urgență.

Material și metode. În decursul perioadei 2019-2021 în Clinica Chirurgie 2 "Constantin Țăbârnă" IMSP SCM "Sfânta Treime" au fost spitalizați 536 pacienți cu ocluzie și subocluzie intestinală, dintre care 128 pacienți (23,9%) diagnosticați cu cancer colo-rectal. După rezolvarea conservativă a subocluziei 10 pacienți au refuzat tratamentul chirurgical, astfel fiind excluși din studiu, iar 27 pacienți au fost diagnosticați cu cancer rectal, fiind de asemenea excluși. Astfel, lotul de studiu a inclus 91 pacienți (bărbați- 42, femei- 49) cu cancer de colon sau rectosigmoid complicat cu ocluzie intestinală acută.

Preoperator, algoritmul de evaluare a inclus: examenul clinic, explorări paraclinice (determinări serice, radiografie toracică și abdominală pe gol, ecografie abdominală, tomografie computerizată). S-a notat prezența sau absența patologiei asociate.

În scopul stabilirii acțiunii sinergiste agravante a comorbidităților cronice asupra evoluției postoperatorii a ocluziei intestinale tumorale a colonului la bolnavii studiați a fost adaptat indicele comorbidității Charlson (Charlson comorbidity index- CCI). Riscul anestezico-chirurgical s-a evaluat conform categoriilor ASA.

Toți bolnavii au fost operați în urgență imediată sau amânată, la necesitate după o reechilibrare hidro-electrolitică în Secția de Terapie Intensivă.

Rata și structura complicațiilor postoperatorii precoce la cei 91 bolnavi incluși în studiu s-a efectuat utilizând catalogarea lor conform clasificăției Clavien-Dindo.

În perioada postoperatorie s-au monitorizat următorii parametri: reluarea tranzitului intestinal, morbiditatea, mortalitatea postoperatorie (definită ca decesul apărut în interval de 30 de zile de la operație sau pe parcursul perioadei de internare), durata spitalizării, reintervențiile.

Aprecierea stadiului evolutiv al cancerului de colon s-a efectuat conform stadializării Dukes.

În scopul prelucrării 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 prognozării negreșite de 95%.

Rezultate și discuții. În studiul nostru ocluzia și subocluzia prin cancer colo-rectal a avut o incidență de 23,9%. Conform datelor literaturii de specialitate incidența și mortalitatea CCR cresc odată cu vârsta,

majoritatea cazurilor noi și a deceselor apar la persoanele cu vârsta peste 60 ani [26]. Același lucru s-a observat și în urma repartizării pacienților din lotul de studiu, incidența fiind mai mare la persoanele >60 ani-69 pacienți (75.8%) comparativ cu persoane <60 ani-22 pacienți (24.2%).

La nivel mondial există un raport bărbați/femei de 1.4/1 al incidenței generale a CCR, această rată fiind explicată prin expunerea excesivă a bărbaților la factorii de risc precum: dieta, fumatul, stilul de viață etc. [6]. În studiul dat dintre cei 91 pacienți studiați, sexul masculin a constituit 46% (42 pacienți) și sexul feminin 54% (49 pacienți), raportul bărbați/femei fiind de 1:1.2. Rezultat similar se atestă și în alte studii, conform cărora femeile au un risc crescut de prezentați de urgență cu CCR obstructiv [1,14].

Cele mai frecvente manifestări clinice la momentul spitalizării au fost durerea abdominală în 78 de cazuri (85,7%) urmată de oprirea tranzitului intestinal de materii fecale și gaze în 54 cazuri (59,3%), meteorism în 51 cazuri (56%), balonări, greață, vomă și scădere ponderală în 47 cazuri (51,6%). În același timp în studiul nostru 26 pacienți (28,5%) s-au prezentat cu inapetență, 23 pacienți (25,2%) -sindrom dispeptic cu astenie și 6 pacienți (6,6%) - hemoragie digestivă inferioară (figura 1).

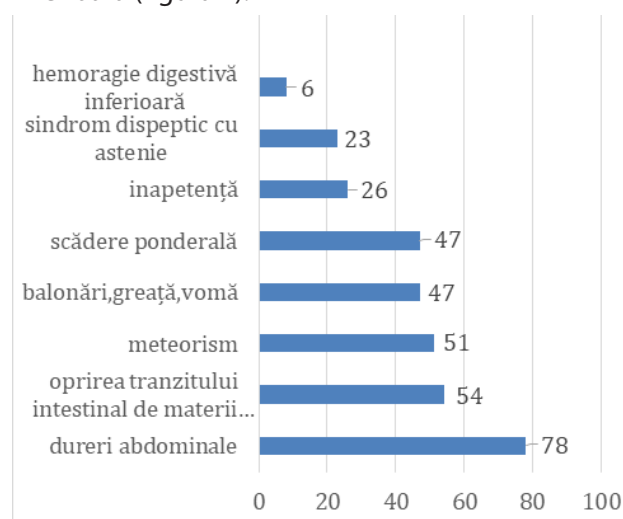


Figura 1. Manifestările clinice la momentul spitalizării la bolnavii cu ocluzie tumorală

Palpator s-a decelat o formațiune tumorală la 23 pacienți, dintre care, în flancul și fosa iliacă dreaptă -2 cazuri, în epigastru și zona periombilicală -12 cazuri, iar în flancul și fosa iliacă stângă- 9 cazuri.

Radiografia abdominală au evidențiat la toți bolnavii imagini hidroaerice localizate la nivelul colonului și intestinului subțire, de diverse mărimi, în raport cu sediul obstacolului. În 32 (35,1%) cazuri s-a practicat colonoscopia, iar formațiunea tumorală a fost vizualizată la doar (87,5%) pacienți. Din metodele neinvazive de diagnostic s-a efectuat ultrasonografia

abdominală de urgență la toți pacienții internați. Dintre aceștea 3 (3,2%) bolnavi au prezentat metastaze hepatice. În lotul de studiu anemie cu Hb sub 100 mg/l s-a determinat în 14 (15,3%) cazuri.

Afecțiunile cronice afectează mai mult de 50% dintre adulții din întreaga lume [4]. Unele comorbidități, care necesită vizite regulate la medic ar putea oferi oportunități pentru un diagnostic mai precoce [16]. Prin contrast, unele descoperiri susțin ipoteza, care sugerează că prezența comorbidității poate distra atenția pacienților în măsura în care simptomele timpurii ale tumorilor pot trece neobservate [8]. Pacienții atribuie simptomele CCR comorbidităților sau întârzie raportarea lor, motiv pentru care aceștia se prezintă în mod urgent deja cu complicații ale CCR [13], lucru observat și la pacienții studiați.

Analizând comorbiditățile preexistente s-a remarcat faptul că mai mult de 50% dintre aceștia au prezentat una sau mai multe afecțiuni cronice: cardiopulmonare- 50 (54,9%), diabet 19 (20,9%), neurologice 14 (15,4%), hepatice 9 (9,9%), insuficiență renală cronică 6 (6,6%) cazuri. Dintre cei 91 de pacienți 42 (46,2%) au fost incluși în ASA 3, 31 (34,1%) - ASA II, 10 (10,9%) – ASA IV, 7 (7,7%) - ASA I, iar 1 (1,1%) - ASA V.

E cunoscut faptul, că localizarea preferată a cancerului colorectal este colonul stâng și porțiunea rectosigmoidală în 60-70% dintre cazuri [23]. Conform distribuției pacienților în funcție de localizarea tumorii (figura 2), s-a observat că colonul stâng este mai des afectat (65,9%) comparativ cu colonul drept (34,1%). Din cei 91 de pacienți 34 (37,3%) au fost cu cancer localizat la nivelul colonului sigmoid, 11 pacienți (12,1%) cu afectarea recto-sigmoidă, 9 (9,9%) bolnavi cu cancer al colonului descendent, 9 (9,9%) - colon transvers, 8 (8,8%) - colon ascendent, 7 (7,7%) - flexura hepatică, 7 (7,7%) – cec, 6 (6,6%) – flexura splenică.

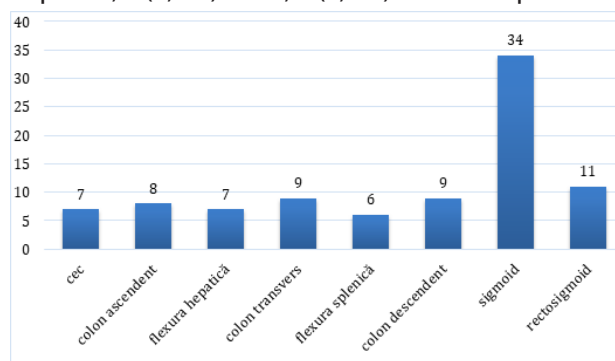


Figura 2. Repartizarea pacienților în funcție de localizarea tumorii

Tratamentul chirurgical al tumorilor obstructive a fost efectuat în funcție de localizarea acestora pe traseul colo-rectal, fiind aplicate un șir de procedee chirurgicale. În localizarea tumorii pe colonul drept s-au efectuat hemicolectomia dreaptă cu anastomoză primară la 14 (15,3%) pacienți și operații paliative-

colostomă și cecostomă la 15 (16,4%), derivații interne (ileotransversoanastomoză) la 2 (2,1%) pacienți. În tumorile cu localizarea la nivelul colonului stâng inclusiv regiunea recto-sigmoidă s-a realizat hemicolectomie stângă cu aplicarea anastomozei la 2 (2,1%) pacienți, operații Hartmann la 39 (42,8 %) pacienți, colectomii segmentare pe colonul transvers, sigmoid și descendent la 7 (7,6), rezecții recto-sigmoidiene la 3 (3,2 %) pacienți și colostome la 9 (9,8%) pacienți.

Distribuția cazurilor în funcție de stadializare a procesului neoplasic a atestat la 21 pacienți (23,1%) ai lotului stadiul A și B a maladii. Odată cu progresarea cancerului numărul pacienților a crescut, alcătuind în stadiul C 58,2 %. Stadiul D s-a constatat la 17 pacienți (18,7%) (figura 3).

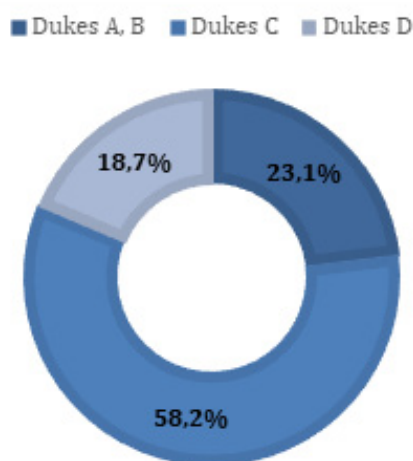


Figura 3 Distribuția bolnavilor conform stadiilor Dukes

Astfel, rezultatele obținute corespund datelor din literatură și confirmă faptul, că pacienții în stadiile tardive internați în staționările cu profil chirurgical cu extinderi tumorale locoregionale ating cifre mari.

Examinarea minuțioasă a evoluției perioadei postoperatorii la 91 pacienți operați cu ocluzie tumorală de colon, a evidențiat dezvoltarea postoperatorie a complicațiilor în 64 observații (tabelul 1).

Conform literaturii de specialitate rata complicațiilor postoperatorii variază între 12- 65 % la bolnavii cu CCR complicat cu ocluzie [12,24,27]. Clasificarea Clavien-Dindo reprezintă modul obiectiv și simplu de raportare a tuturor complicațiilor la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale. Acest sistem de clasificare a permis să distingem orice deviere și a distins în mod satisfăcător gravitatea complicațiilor. În cele din urmă în lotul de studiu 27 (29,6%) pacienți nu au avut complicații, iar 64 pacienți s-au încadrat în unul din grupurile de complicații: gradul 1-11 (12,1%) pacienți, gradul II-15 (16,5%), gradul III- 10 (10,9%), gradul IV-7 (7,7%) și gradul V-21 (23,1%) (figura 4).

Tabelul 1.

Complicațiile postoperatorii

Complicații postoperatorii	N=	%
Chirurgicale	22	24,2%
Supurația plăgilor	9	9,9%
Dehiscentă de anastomoză	3	3,3%
Abces intraperitoneal	2	2,2%
Complicații ale colostomiilor (retracții, prolaps)	6	6,6%
Eviscerații	2	2,2%
Generale	42	46,2%
Complicații pulmonare (SDRA, pneumonie)	11	12,1%
Complicații cardiace (aritmii, ischemie, IMA, IC, edem pulmonar)	4	4,4%
Complicații cerebrovasculare	3	3,3%
Sepsis	4	4,4%
Insuficiență multiplă de organe	2	2,2%
Total	64	70,4%

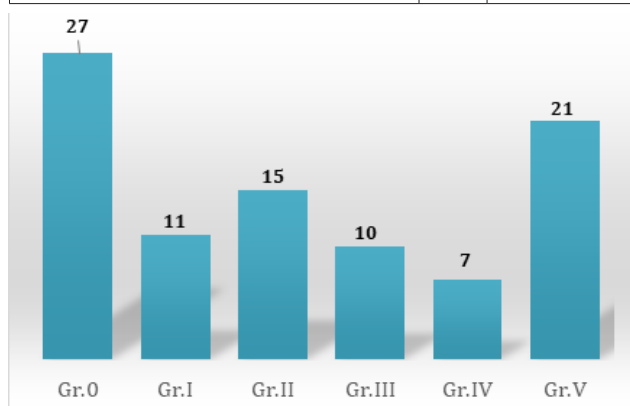


Figura 4. Distribuția pacienților conform clasificării Clavien-Dindo

Analizând datele realizate cu comorbiditățile asociate am consemnat următoarele fenomene: majoritatea bolnavilor la care afecțiunea a decurs favorabil nu au prezentat comorbidități asociate, evoluând, de regulă fără complicații sau cele de gr.I. Asocierea unei comorbidități compensate nu a demonstrat impact sever asupra evoluției perioadei postoperatorii bolii, fiind atestate complicații non-severe: gr.I și II. În cazul bolilor asociate subcompensate sau decompensate, sau prezenței mai multor comorbidități tabloul a fost radical diferit: 38 de pacienți au prezentat complicații severe (gr.III-V), inclusiv 21 de gr.V (tabelul 2).

În sumar putem conchide, că prezența comorbidităților asociate are un impact negativ vădit asupra evoluției bolnavului operat în perioada postoperatorie precoce. Nedepistarea patologieilor secundare, fie efectuarea tratamentului chirurgical la un pacient cu comorbiditate necorijată suficient (subcompensată sau decompensată), cât și asocierea mai multor patologii comorbide reprezintă factori de risc semnificativi și influențează semnificativ asupra ratei de morbiditate și mortalitate.

Tabelul 2.

Caracteristica bolnavilor cu complicații și fără complicații în dependență de Charlson Comorbidity Index (CCI)

Variabilă CCI/Clavien-Dingo	Gr.0	Gr.I-II	Gr.III-V
CCI "0" (%)	15	3	1
CCI "1" (%)	12	5	3
CCI "2" (%)	-	16	29
CCI "≥3" (%)	-	2	5

Rata letalității la pacienții cu CCR complicat cu ocluzie reprezintă circa 15-65% [25,26]. În studiul dat am atestat o rată a letalității de 23,1% (n=21), rată, compatibilă cu datele literaturii. S-a constatat că cele mai frecvente cauze de deces postoperator au fost: trombembolismul pulmonar- 4 bolnavi, sindromul de detresă respiratorie- 4, insuficiența cardiacă cu edem pulmonar- 4 bolnavi. Sepsisul și accidentele vasculare cerebrale au provocat câte 3 decese, insuficiența multiplă de organe-2 și infarctul miocardic -1.

Concluzii:

1. În studiul dat, ponderea ocluziei tumorale de colon a constituit 23,9% din totalul pacienților cu ocluzie intestinală acută, preponderent cu localizare pe colonul stîng.
2. Rezultatele obținute corespund datelor din literatură și confirmă, că pacienții în stadiile tardive (în studiul dat Dukes "C" și "D"- 76,9%), internați în staționarele cu profil chirurgical cu extinderi tumorale locoregionale ating cifre mari.
3. Stadiile avansate ale CCR, vârsta înaintată și comorbiditățile asociate determină o rată înaltă de complicații postoperatorii precoce, în studiul dat evaluate la 70,4% din bolnavi, cele chirurgicale fiind mai puțin frecvente decât cele generale cu un raport de 1:1,9, cât și o letalitate de 23,1%.
4. Rezolvarea ocluziei intestinale trebuie să fie prioritară în planificarea tratamentului chirurgical, iar o decompresie adecvată asociată cu tratamentul decompensărilor biologice ale pacientului reprezintă principalele obiective în tratamentul de urgență al cancerului de colon ocluziv.

Bibliografie

1. Abel G.A., Mendonca S.C., McPhail S., Zhou Y., Elliss-Brookes L., Lyratzopoulos G. Emergency diagnosis of cancer and previous general practice consultations: Insights from linked patient survey data. În: British Journal of General Practice: the Journal of the Royal College of General Practitioners. 2017, nr.67, pp. 377-387.
2. Alves A., Panis Y. et al. Postoperative Mortality and Morbidity in French Patients Undergoing Colorectal Surgery. În: Arch.Surg. 2005, vol.140 (3), pp. 278-283.
3. Baer C., Menon R., Bastawrous S., Bastawrous A. Emergency presentations of colorectal cancer. În: Surg. Clin. North. Am. 2017, nr.97(3), pp. 529-545.
4. Barnett K., Mercer S., Norbury M., Watt G., Wyke S., Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. În: Lancet. 2012, nr. 380, pp. 37-43. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60240-2.
5. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. În: CA Cancer J Clin. 2018, nr. 68(6), pp. 394-424.
6. Chacko L., Macaron C., Burke C.A. Colorectal cancer screening and prevention in women. În: Dig. Dis. Sci. 2015, nr. 60, pp. 698-710.
7. Ferlay J., Soerjomataram I., Diskshit R. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. În: Int. J. Cancer. 2015, nr.136 (5), pp. 359-386.
8. Galcerán J., Ameijide A., Carulla M., Mateos A., Quirós J.R., Rojas D. REDECAN Working Group. Cancer incidence in Spain, 2015. În: Clin. Transl. Oncol. 2017, nr. 19, pp. 799-825.
9. Gainant A. Emergency management of acute colonic cancer obstruction. În: J. Visc. Surg. 2012, nr. 149, pp.3-10.
10. Chen T.M., Huang Y.T., Wang G.C. Outcome of colon cancer initially presenting as colon perforation and obstruction. În: World J. Surg. Oncol. 2017, nr. 15, pp.164-171.
11. Landis S., Murray T., Bolden S., Wingo P. Cancer Statistics. În: Cancer J. Clin., 1999, vol.49 (1), pp. 8-31.
12. Arnold M., Sierra M.S., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. În: Gut. 2017; nr. 66, pp. 683-691.
13. Brouwer N.P., Bos A., Lemmens V., Tanis P.J., Hugen N., Nagtegaal I.D. et al. An overview of 25 years of incidence, treatment and outcome of colorectal cancer patients. În: Int. J. Cancer. 2018, nr. 143, pp. 2758-2766.
14. Renzi C., Whitaker K.L., Winstanley K., Cromme S., Wardle J. Unintended consequences of an 'all-clear' diagnosis for potential cancer symptoms: A nested qualitative interview study with primary care patients. În: British Journal of General Practice: the Journal of the Royal College of General Practitioners. 2016, nr. 66, pp. 158-170.
15. Rusu P., Chelea Iu., Ștepa Șt., Ciobanu M., Pânzaru N., Clecicov Gr., Belev N. Dereglările hemostazei la pacienții cu cancer colonic complicat: profilaxia și tratamentul. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale. 2005, nr.3, pp.63-71.
16. Salika T., Lyratzopoulos G., Whitaker K.L., Waller J., Renzi C. Do comorbidities influence help-seeking for cancer alarm symptoms? A population-based survey in England. În: J. Public Health. 2017, nr. 24, pp. 1-10.
17. Sanoff H.K. Best Evidence Supports Annual Surveillance for Resected Colorectal Cancer. În: JAMA. 2018, nr.319, pp.2083-2085.
18. Shimura T., Joh T. Evidence-based Clinical Manage-

- ment of Acute Malignant Colorectal Obstruction. În: J. Clin. Gastroenterol. 2016, nr.50, pp. 273–285.
19. Høydahl Ø., Edna T.H., Xanthoulis A., Lydersen S., Endreseth B.H. Long-term trends in colorectal cancer: incidence, localization, and presentation. În: BMC Cancer. 2020, nr.20, pp. 1077–1086.
 20. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2018. În: CA Cancer J. Clin. 2018, nr. 68, pp. 7–30.
 21. Torre L., Siegel R., Jemal A. Global Cancer Facts & Figs. În: American Cancer Society. 2015, nr.3, pp. 1–61.
 22. Yang X.F., Pan K. Diagnosis and management of acute complications in patients with colon cancer: bleeding, obstruction, and perforation. În: Chin. J. Cancer Res. 2014, nr. 26(3), pp. 331–340.
 23. Zhang S.B., Huang X.K., Zhang L.Y. An analysis on 128 cases of left-sided colonic obstruction due to carcinoma. În: Chin. J. Bases and Clin. General Surg. 1998, nr. 10, pp. 19–21.
 24. Xue-Fei Y., Kai P. Diagnosis and management of acute complications in patients with colon cancer: bleeding, obstruction, and perforation. În: Chin. J. Cancer Res. 2014, Vol. 26(3), pp. 331–340.
 25. Zhou Y., Abel G.A., Hamilton W., Pritchard-Jones K., Gross C.P., Walter F.M., Renzi C., Johnson S., McPhail S., Elliss-Brookes L. Diagnosis of cancer as an emergency: a critical review of current evidence. În: Nat. Rev. Clin. Oncol. 2017, nr.14, pp. 45–56.
 26. Frago R., Ramirez E., Millan M., Kreisler E., del Valle E., Biondo S. Current management of acute malignant large bowel obstruction: a systematic review. În: Am. J. Surg. 2014, nr. 207, pp. 127–138.
 27. Manceau G., Mege D., Bridoux V., Lakkis Z., Venara A., Voron T., Sielezneff I., Karoui M. French Surgical Association Working Group. Emergency Surgery for Obstructive Colon Cancer in Elderly Patients: Results of a Multicentric Cohort of the French National Surgical Association. În: Dis. Colon Rectum. 2019, nr. 62, pp. 941–951.

CZU: 616.342-002.45-089

CONSIDERAȚII CHIRURGICALE DIFERENȚIATE A PACIENȚILOR CU ULCER PERFORAT DUODENAL

Bujor Petru¹, Moraru Viorel¹, Bujor Sergiu², Pavliuc Galina¹, Cernei Sava¹, Ceauș Vasile³

¹Catedra chirurgie 2, USMF „Nicolae Testemițanu”, clinica 2

²Laborator Hepatochirurgie USMF „Nicolae Testemițanu”

³SCM „Sfânta Treime”

Autorul correspondent: Petru Bujor, e- mail: petru.bujor@usmf.md

Rezumat

Au fost studiați 474 pacienți, internați de urgență cu ulcer duodenal perforat, pe perioada 1992-2020 și operați în spitalul „Sfânta Treime”. Incidența ulcerului duodenal perforat în această perioadă a fost de 3,8 %. Au fost studiați factorii etiopatogenetici, care afectează tabloul clinic și tratamentul chirurgical, așa ca vârsta, timpul de la debutul bolii până la adresarea în clinică, simptomatologia la internare, cât și tipul intervenției chirurgicale. Tipul intervenției chirurgicale a fost ales în dependență de starea generală a pacientului la internare și starea pacientului în timpul operației. Mortalitatea în lotul studiat este de 3,37%.

Cuvinte-cheie: ulcer duodenal perforat, medicație anti-ulceroasă contemporană, suturarea ulcerului duodenal perforat

Summary

Differentiated surgical treatment of perforated duodenal ulcer

We studied 474 clinical observations of patients admitted urgently with perforated duodenal ulcer, for the period 1994-2020 and operated in the Surgical Clinic of the Municipal Hospital “Holy Trinity”. The frequency of perforated duodenal ulcers during this period was 3.8%. We studied the etiopathogenetical factors, which affect the clinical picture and surgical treatment, such as age, time from onset of the disease to entering the clinic, the symptoms on admission, as well as the type of surgical intervention. Surgery was perforated according to the general condition of the patients at admission and status of each patient individually during the operation. The mortality was 3,37% in the studied lot.

Keywords: perforated duodenal ulcer, modern anti-ulcer medication, suturing of perforated duodenal ulcer

Резюме

Дифференцированное хирургическое лечение перфоративной язвы двенадцатиперстной кишки

Было изучено 474 клинических наблюдения пациентов, госпитализированных в срочном порядке с перфоративной

язвой двенадцатиперстной кишки, за период 1994 – 2020 годов и оперированных в хирургической клинике муниципальной клинической больницы «Святой Троицы». Частота перфоративной дуоденальной язвы в этот период составляла 3,8%. Были изучены этиопатогенетические факторы, которые влияли на клиническую картину и хирургическое лечение, такие как возраст, время от начала заболевания до поступления в клинику, симптомы при поступлении, а также вид хирургического вмешательства. Хирургические вмешательства производились в зависимости от общего состояния пациентов при поступлении и состоянии каждого больного в частности во время операции. В изученном материале смертность составляет 3,37%.

Ключевые слова: перфоративная язва двенадцатиперстной кишки, современное противоязвенное лечение, ушивание перфоративной язвы двенадцатиперстной кишки

Introducere. Chiar și terapia antiulceroasă contemporană adecvată nu elimină complicațiile ulcerului duodenal, care necesită o corecție diferințiată chirurgicală.

Admiterea complicațiilor atât de severe ca perforația cu o mortalitate destul de înaltă rămâne și în continuare o problemă actuală. Trebuie cu fermitate să constatăm de fapt, că o parte de pacienți cu ulcere perforate nu au anamneza ulceroasă precedentă (3,4). În practica chirurgicală curentă operațiile mai puțin laborioase, ca simplă suturare nu trebuie să fie considerate paliative din simplul motiv că tratamentul medicamentos antiulceros adecvat și H. pylori după o simplă suturare aprovizionează cu siguranță rezultate excelente precoce și tardive de lungă durată (6,8).

Odată cu introducerea tehnologiilor minim-invasive în practica chirurgicală contemporană pacienții cu perforație duodenală precoce pot fi tratați prin metoda laparoscopică cu suturarea și drenarea cavității peritoneale.

Materiale și metode. În perioada anilor 1994 – 2020 au fost spitalizați în clinica prin serviciul chirurgical de urgență 474 pacienți cu ulcer perforat duodenal. Diagnosticul a fost realizat în baza datelor clinic și radioendoscopice. Intraoperator materialul seropurulent depistat a fost colectat la examenul bacteriologic la toți pacienții. În lotul de bolnavi studiat s-a constatat un număr de 384 (81,01%) bărbați și 90 (18,99%) femei. În ceea ce privește repartiția pacienților pe grupul de vârstă 394 (83,12%) pacienți sunt între 18 și 60 ani și 80 (16,88%) între 61 ani și maim ult.

Studiul intervalului debut – internare arată că în primele 12 ore s-au internat 109 (23%) iar în următoarele 24 și maim ult ore – 365 (77%). În ceea ce privește simptomatologia clinică la internare, s-a constatat că durerea, cît și contracture sau apărarea musculară a peretelui abdominal au fost prezente la 94% din cazuri, iar la 21 (6%) cazuri, pneumoperitoneul a fost absent, atât clinic, cît și radiologic ceea ce ne-a impus efectuarea laparoscopiei diagnostice de urgență – care cu o valoare absolută a confirmat diagnosticul de ulcer perforat. Trebuie să menționăm cu fermitate că examenul endoscopic de urgență a fost aplicat practice în majoritatea cazurilor, ceea ce ne-a permis nu numai localizarea ulcerului, dar și de a depista, sau a exclude prezența a unui ulcer "în oglindă" pe partea opusă duodenului, cît și a regiunii postbulbare. A fost studiată cantitatea de

leucocite, neutrofile și macrofage în exsudatul abdominal prelevat pentru aprecierea rezistenței organismului la agentul patogen.

Rezultate. În funcție de starea generală a pacienților la internare diferențiat, s-a aplicat un tratament medical conservator de reechilibrare metabolică și hemodinamică în vederea practicării intervenției chirurgicale în cele mai bune condiții.

Cu diagnosticul de ulcer perforat duodenal s-a intervenit chirurgical la 109 (22,9%) bolnavi în primele 6-12 ore, în 292 (61,6%) cazuri 12-24 ore, iar în restul de 73 (15,5%) pacienții au fost operați după 24-48 ore.

În funcție de sediul leziunii cît și timpul parcurs de la debutul bolii până la spitalizare, situația intraoperatorie, vârsta, patologia asociată am efectuat 4 rezecții gastrice Billroth I, 8 rezecții gastrice Billroth II, 28 rezecții gastrice procedeu Balfur.

La 76 bolnavi s-a efectuat vagotomia tronculară cu excizia ulcerului cronic și piloroduodenoplastia, iar în 32 cazuri s-a efectuat vagotomia tronculară cu aplicarea gastroenteroanastomozii cu enteroenterostomie tip Braun. La un grup mare de pacienți 326 li s-a efectuat lapatotomia cu simplă suturare a ulcerului, sanarea și drenarea cavității peritoneale.

Ținînd cont de literatura de specialitate din ultimii ani, cît și cazurile studiate ne-au convins că efectele nedorite ale vagotomiei, inclusiv sindromul postvagotomic exclud vagotomia ca adjuvant în tratamentul chirurgical al ulcerului perforat duodenal, cît și folosirea pe scară largă a metodelor minim-invasive – suturarea laparoscopică.

Rezultatele tratamentului chirurgical a pacienților cu ulcer perforat duodenal au fost studiate în perioada precoce postoperatorie, cît și la distanță.

Complicații în perioada postoperatorie au avut 18 pacienți (3,79%), inclusiv: după vagotomie cu excizia ulcerului și piloroduodenoplastie (4), dehiscența marginală de sutură după rezecția gastrică Billroth II (3), absces subfolic (3), peritonită generalizată cu insuficiență poliorganică (5), pneumonie (3).

În lotul studiat s-a înregistrat o mortalitate de 3,37% (16 decese). 16 pacienți au decedat după operație, 4 după laparotomie cu simplă suturare operați după 24-48 ore de la perforație cu peritonită avansată, 5 pacienți au decedat după rezecție gastrică Billroth II, 3 de infarct miocardic acut, 2 – insuficiență renală pe fonul peritonitei avansate, 2 – după vagotomie tronculară cu operație de drenaj gastric.

Tabelul 1.

Intervenții chirurgicale în ulcerul duodenal perforat (474 de cazuri)

Tipul intervenției chirurgicale	Numarul cazurilor	%
Rezecție gastrică Billroth I	4	0,84
Rezecție gastrică Billroth II	8	1,68
Rezecție gastrică Balfur	28	5,9
Vagotomie tronculară + excizie ulcerului și piloroduodenoplastie	76	16,03
Vagotomia tronculară cu gastroenterostomia cu enteroenteroanastomoză tip Braun	32	6,75
Simplă suturare cu sanarea cavității peritoneale	326	68,8
Total:	474	100%

Supravegherea la distanță a pacienților în majoritatea cazurilor a fost benefică în rezultatul eficacității terapiei antiulceroase contemporane timp de 3 ani primăvară și toamnă.

Concluzii:

1. Algoritmul diagnostic în ulcerul duodenal perforat include tomografia computerizată – obligatoriu, radiografia abdominală pe gol, la necesitate examenul endoscopic și laparoscopia diagnostică în caz de ulcere acoperite.
2. Tratamentul antiulceros contemporan în primii 3 ani postoperator de la simplă suturare a ulcerului suprimă secreția gastrică, tratează în complexitate maladia ulceroasă până la 96%.

3. În dependență de anamneza ulceroasă, vârsta pacientului, patologii asociată, cât și situația intraoperatorie procesului inflamator ne permit alegerea corectă și necesară a intervenției chirurgicale pentru fiecare caz aparte.

Bibliografie

1. KOROLEV M.P. *The surgical treatment of duodenal peptic ulcer*. Vestn Khir Im I I Grek (Russian) 1996; 1:96-100.
2. KOHLI V., LANGHER G.C., GOSWAMY H.L. – *Evaluation of pronostic factors in perforated peptic ulcer*. Indian J Surg 1988; 50 (5):184-186.
3. BACHEV I.I. – *Surgical treatment of acut complications of gastroduodenal ulcer*. Khirurgiia MOSK 1991; 9:134-137.
4. KURYGIN A.A., PEREGUDOV.S.I. – *Debatable problems in the surgical treatment of the perforated gastroduodenal ulcers*. Khirurgia Mosk 1999; 6:15-19.
5. FELICIANO DV – *Do perforated duodenal ulcers need an acid-decreasing surgical procedure now that omeprazole is available?* Surg Clin North Am 1992; 72 (2) : 360-80.
6. GILLIAM AD, SPEAKE WJ, LOBO DN, BECKINGHAM IJ – *Curent practice of emergency vagotomy and Helicobacter pylori eradication for complicated peptic ulcer in the United Kingdom: Br J Surg 2003; 90:88-90.*
7. KATE V., ANANTHAKRISHNAN N., BADRINATH S. *Effect of Helicobacter pylori eradication on the ulcer recurrence rate after simple closure of perforated duodenal ulcer: retrospectiv and prospectiv randomized controlled studies*. Br J Surg 2001; 88:1054-1058.
8. REPIN V.N., VOZGOMENT A.O., OSMOLOVSKI G.A., *Surgical treatment of the patients with perforated gastroduodenal ulcers*. Vestn Khir Im I I Grek 1999; 158(3) :61-3
9. KHOURSHEED M., FAUD M., SAFAR H., DASHTI H., BEHBAHANI A. – *Laparoscopic closure of perforated duodenal ulcer*. Surg Endosc 2000; 14:56- 58

CZU: 616-002.951.21-08

EXPERIENȚA NOASTRĂ ÎN TRATAMENTUL FORMELOR DISEMINATE ALE ECHINOCOZOZEI

Pavliuc Galina¹, Anghelici Gheorghe¹, Crudu Oleg², Moraru Viorel¹, Bujor Petru¹, Strajescu Gheorghe¹, Ceaș Vasile², Covaci Ana²

¹Catedra Chirurgie Nr. 2, USMF „Nicolae Testimianu”

²IMSP SCM Sfânta Treime

Autorul correspondent: Pavliuc Galina, e-mail: pavliucgv@gmail.com

Rezumat

Au fost analizate rezultatele tratamentului chirurgical a 58 de pacienți cu forme diseminate de echinocoză (primară și secundară multiplă). Au fost identificate cele mai frecvente combinații în localizarea chisturilor. Monitorizarea coordonată a diagnosticului facilitează planificarea și secvențierea intervențiilor chirurgicale. Tratamentul chirurgical rămâne singura formă radicală de tratament. Recomandăm să efectuăm operații simultane folosind tehnici moderne. Tratamentul chirurgical în forme generalizate trebuie să fie efectuat în mai multe etape pentru a îmbunătăți rezultatele tratamentului și pentru a reduce mortalitatea postoperatorie. Reabilitarea postoperatorie trebuie combinată cu terapia antiparazitara pentru a preveni recidiva.

Cuvinte-cheie: echinocoză diseminată, tratament chirurgical în etape

Summary

Our experience in the treatment of disseminated forms of echinococcosis

The results of the surgical treatment of 58 patients with disseminated forms of echinococcosis (primary and secondary echinococcus multilocularis) were analyzed. The most common combinations in the localization of cysts were identified. Coordinated diagnostic monitoring facilitates scope planning and surgery sequencing. Surgical treatment remains the only radical form of treatment. We recommend performing simultaneous operations using modern techniques. Surgical treatment in generalized forms should be performed in several stages to improve treatment outcomes and reduce postoperative mortality. Postoperative rehabilitation should be combined with antiparasitic therapy to prevent relapse.

Keywords: *disseminated echinococcosis, staged surgical treatment*

Резюме

Наш опыт лечения диссеминированных форм эхинококкоза

Анализованы результаты хирургического лечения 58-и пациентов с диссеминированными формами эхинококкоза (первично- и вторично- множественным). Выявлены наиболее часто-встречающиеся сочетания в локализации кист. Скоординированный диагностический мониторинг облегчает планирование объема и очередность операций. Хирургическое лечение остается единственной радикальной формой лечения. Рекомендуем выполнять симультанные операции с использованием современных методик. Хирургическое лечение при генерализованных формах должно выполняться в несколько этапов для улучшения результатов лечения и снижения послеоперационной летальности. Послеоперационная реабилитация должна сочетаться с антипаразитарной терапией для профилактики рецидивов.

Ключевые слова: *диссеминированный эхинококкоз, этапное хирургическое лечение*

Introducere. Echinococoză rămâne în prezent o problemă actuală în Republica Moldova. Rata de incidență în republică conform statisticilor medicale oficiale este 1.3 la 100 000 de locuitori (în 2012, rata de incidență era de 4.2 la 100 000). Datorită îmbunătățirii metodelor de diagnostic și disponibilității acestora, a devenit posibilă diagnosticarea echinococozii în stadiile incipiente, datorită cărora numărul formelor diseminate a scăzut semnificativ. Contingentul de pacienți cu echinococoză multiplă primară și secundară rămâne cel mai dificil din punct de vedere al diagnosticului, alegerii tratamentului chirurgical și managementului postoperator.

Echinococoză multiplă primară este rară deoarece germenii parazitului trebuie să depășească 2 bariere capilare - ficatul și plămâni. Mai frecventă este echinococoză multiplă secundară care apare ca urmare a rupturii chistului și a însămănțării cavității abdominale. Manifestările clinice la pacienții din acest grup sunt diverse și necesită o abordare diferită a tacticii de tratament, care este încă subiect de discuție.

Scopul studiului a constat în analiza caracteristicilor cursului clinic, al diagnosticului și eficacității tratamentului chirurgical și medicamentos la pacienții cu forme diseminate de echinococoză.

Material și metode. Clinica noastră are o vastă experiență în tratamentul pacienților cu diverse forme de echinococoză. În perioada 1987-2022, în

clinică au fost tratați 527 de pacienți, dintre care 58 (11%) aveau forme diseminate.

Echinococoză multiplă primară a fost detectată la 23 (39.6%) de pacienți. Multiplă secundară a fost depistată în 35 de cazuri (60.4%). În cadrul diagnosticului s-au utilizat ecografiile, CT, date RMN, probe diagnostice serologice. Vârsta pacienților a variat între 16 și 75 de ani.

Rezultate. Manifestările clinice au fost diverse și au depins de o serie de factori - numărul și dimensiunea chisturilor, localizarea lor, natura complicațiilor dezvoltate. Formele diseminate au fost adesea caracterizate prin simptome comune - scădere în greutate, scăderea capacității de muncă, dureri abdominale, semne de obstrucție intestinală cronică.

La pacienții cu echinococoză multiplă primară s-au observat următoarele combinații în localizarea chisturilor: ficat și plămâni - 18, ficat, plămâni și pericard - 2, ficat, splină și rinichiul stâng - 1, ficat și oase pelviene - 1, ficat și apofiza spinoasă a coloanei vertebrale lombare - 1, plămâni și tibia - 1, plămâni și splină - 1.

În lotul cu forme multiple secundare, ruptura unui chist cu antecedente de șoc anafilactic a avut loc la 2 pacienți. Intervenții chirurgicale pe ficat din cauza echinococozii au fost efectuate în 27 cazuri, echinococoză splinei în 2 cazuri, echinococoză plămânilor 3 cazuri, puncția chistului hidatic pulmonar cu diseminare în cavitatea pleurală 2 cazuri.

În lotul cu echinococoză multiplă secundară,

s-au observat următoarele localizări ale chisturilor: ficat și cupola dreaptă a diafragmei și cavității pleurale - 2, ficatul și organele pelviene - 4, ficatul, splina și chisturile multiple ale peritoneului - 2, echinococoză peritoneului și ovarului drept - 7, anse ale intestinului subțire și peritoneu - 5, ficat și omentum mare - 15.

În planificarea operației și precizarea rezultatului, am evaluat complexitatea intervenției, prezența complicațiilor organice, mecanice și funcționale. Pregătirea preoperatorie a inclus corectarea echilibrului proteic și electrolitic, detoxifiere, terapie de desensibilizare.

Primele operații pentru echinococoză multiplă primară au fost adesea de natură minimă și au fost efectuate pentru a elimina complicațiile echinococozei cu chisturi eruptive purulente și comprimarea organelor adiacente.

La pacienții cu forme diseminate, de regulă, a fost efectuată o echinococsectomie deschisă în conformitate cu principiile parazitismului. Acest lucru s-a explicat printr-un număr mare de chisturi, localizarea lor în apropierea vaselor mari, în spațiul subdiafragmatic și localizarea intraorganică. În cazuri cu localizare simultană în plămâni și ficat, prima etapă a fost echinococsectomia pulmonară, a doua etapă – cea hepatică. În cazul de stare satisfăcătoare a pacienților și absența complicațiilor la 3 pacienți a fost efectuată echinococsectomie simultană hepatică și pulmonară. Numărul maxim de chisturi îndepărtate simultan a fost de 53.

La pacienții cu echinococoză diseminată a cavității abdominale, din cauza traumatismului mare și a duratei operației, a fost utilizată metoda tratamentului chirurgical în mai multe etape. Intervalul dintre operații a variat de la 3 la 6 luni și a fost determinat de starea pacienților și de particularitățile reabilitării postoperatorii. Tratamentul în etape al pacienților cu echinococoză primară multiplă și reziduală a avut drept scop ameliorarea rezultatelor tratamentului. În doua etape au fost operați 11 pacienți, în 3 etape - 5 pacienți.

Dintre complicațiile intraoperatorii s-au observat următoarele: sângerări, perforarea unui organ cavitătar, perforarea cavității pleurale. Datorită suprafeței mari de adsorbție în cadrul chisturilor multiple, pentru tratarea cavităților reziduale a fost folosit povidonă-iodul, substanța ce și-a dovedit eficacitatea în cadrul experimentelor și nu a iritat peritoneul. Complicațiile postoperatorii au fost observate la 13 (22,4%) pacienți. Șoc anafilactic postoperator - 1. In-

suficiență hepatică - 3. Biliragie - 5. Supurația cavității fibroase reziduale - 3. Peritonita postoperatorie - 2. Rezultat letal la 2 pacienți (5.1%).

Frecvența complicațiilor postoperatorii a fost asociată atât cu complexitatea patologiei în sine, cu starea inițială severă a pacienților, cât și cu complexitatea intervenției chirurgicale. Pacienților cu forme diseminate în perioada postoperatorie sau în perioada dintre operații li s-a administrat terapie antiparazitara cu medicamente din grupele de albendazol conform schemei elaborate. Chisturile recurente au fost detectate după 3 ani la 2 pacienți, după 5 ani la 3 pacienți, după 8 ani la 2 pacienți.

Concluzii. Echinococoză diseminată rămâne cea mai gravă formă a bolii, predispusă la generalizare și recidivă. Monitorizarea coordonată facilitează planificarea domeniului de aplicare și etapizarea operațiilor. Datorită stării somatice de obicei severe a pacienților, este necesară o corecție medicală minuțioasă în stadiul preoperator, ca prevenire a complicațiilor postoperatorii. Tratamentul chirurgical în etape în cazul formelor generalizate îmbunătățește semnificativ rezultatele tratamentului și micșorează rata mortalității postoperatorii. Reabilitarea postoperatorie necesită a fi combinată cu terapia antiparazitara pentru a preveni recidiva.

Bibliografie

1. Beyroni M.I. et al. Acute rupture of hydatid cysts in the peritoneum. 17 cases. In: Presse Medicale. 2004, vol. 33 (6), pp. 378-384.
2. Di Cataldo A. et al. A rare complication of the hepatic hydatid cyst: interaperitoneal perforation without anaphylaxis. In: International Surgery. 2005. vol. 90 (1), pp. 42-44.
3. Mirelis C.G., Bekiaridou K.A., Bougioukas I.G., Long-term results of surgical treatment of hydatid disease. În: Acta Chirurgica Belgica. 2006, vol. 106 (6), pp. 684-687.
4. Prousalidis I. et al. Postoperative recurrence of cystic hidatidosis. În: Canadian Journal of Surgery. 2011, vol. 54 (5), pp. 15-20.
5. Гилевич М.Ю. и др., Клинико-морфологические обоснования в выборе метода лечения эхинококкоза органов брюшной полости и забрюшинного пространства. В: Хирургия. 1990, №11, стр. 116-120.
6. Назыров Ф.Г. и др., Химиотерапия и проблемы рецидивного эхинококкоза печени. В: Анналы хирургической гепатологии. 2011, т. 16, №4, стр. 19-24.

FACTORII DE DECIZIE PENTRU SELECTAREA MODALITĂȚII DE MANAGEMENT AL TROMBOZEI VENOASE SUPERFICIALE LA BOLNAVII CU BOALĂ VARICOASĂ

Florin BZOVÎL, Vasile CULIUC, Dumitru CASIAN, Evghenii GUȚU

Clinica Chirurgie Vasculară, Catedra Chirurgie Generală - Semiologie nr.3, USMF „Nicolae Testemițanu”; Institutul de Medicină Urgentă; Spitalul Clinic Municipal „Gheorghe Paladi”, Chișinău, Republica Moldova

Autor correspondent: Florin Bzovii, e-mail: florin.bzovii@usmf.md

Rezumat

În pofida evidenței, tratamentul chirurgical continuă să facă parte din arsenalul metodelor curative adresate pacienților cu boală varicoasă complicată cu tromboză venoasă superficială (TVS). În cadrul unui studiu retro-prospectiv observațional pe un lot constituit din 190 pacienți (195 extremități inferioare) consecutivi cu TVS au fost evaluați factorii cu potențial impact asupra procesului de luare a deciziilor referitoare la conduită – tratament în staționar vs. ambulator; conservator vs. chirurgical urgent. Au fost internați în staționar chirurgical 153 (80,52%) pacienți, ceilalți 37 din lotul tratat conservator (n=105) au urmat tratament în condiții de ambulatoriu. Lotul chirurgical a inclus 85 de observații. S-a identificat, că decizia chirurgului în favoarea intervenției chirurgicale în faza acută a TVS pe fundal de boală varicoasă, la fel ca și selectarea regimului ambulator de tratament conservator, comportă caracter empiric, fiind influențate semnificativ (OR>3) de experiența personală a specialistului. Obezitatea (OR=2,23), tromboza trunchiului safenian fără implicarea joncțiunilor cu venele profunde (OR=2,31) și numărul comorbidităților (OR=0,42) au reprezentat factorii cu impact veridic asupra procesului decizional.

Cuvinte-cheie: tromboză venoasă superficială, varicotromboflebită acută, boala varicoasă, tratament chirurgical, factori de decizie

Summary

Factors influencing the decision-making process in the management of superficial venous thrombosis in patients with varicose veins

Despite the evidence, surgical treatment continues to be part of the arsenal of curative methods addressed to patients with varicose veins complicated by superficial venous thrombosis (SVT). In a retro-prospective observational study on a group consisting of 190 consecutive patients (195 lower extremities) with SVT, the factors with potential impact on the decision-making process related to the management – inpatient treatment vs. ambulatory; conservative vs. urgent surgery – were evaluated. 153 (80.52%) patients were hospitalized in the surgical wards, the other 37 from the conservatively managed group (n=105) underwent outpatient treatment. The surgical group included 85 observations. It was identified that the doctor's decision in favor of surgical intervention in the acute phase of SVT, as well as the selection of the ambulatory regimen of conservative treatment, has an empirical character, being significantly influenced (OR>3) by the specialist's personal experience. Obesity (OR=2.23), thrombosis of the saphenous trunk without involvement of junctions with deep veins (OR=2.31) and the number of comorbidities (OR=0.42) represented the factors with a significant impact on the decision-making process.

Keywords: superficial venous thrombosis, acute varicothrombophlebitis, varicose veins, surgical treatment, decision factors

Резюме

Факторы, определяющие выбор способа лечения поверхностного венозного тромбоза у больных с варикозной болезнью

Несмотря на современный уровень доказательств, хирургическое лечение остаётся частью арсенала лечебных методов, адресованных больным с варикозной болезнью, осложненной тромбозом поверхностных вен (ТПВ). В ретро-проспективном обсервационном исследовании в группе, состоящей из 190 последовательных пациентов (195 нижних конечностей) с ТПВ, были оценены факторы потенциально влияющие на процесс принятия решений относительно проведения стационарного vs. амбулаторного лечения и консервативного подхода vs. срочная операция. 153 (80,52%) пациента были госпитализированы в хирургический стационар, остальные 37 находились на амбулаторном консервативном лечении. Хирургическая группа включала 85 больных. Установлено, что решение в пользу хирургического вмешательства в острой фазе ТПВ на фоне варикозной болезни, а также выбор консервативного лечения в амбулаторных условиях носит эмпирический характер. Существенное влияние на выбор (OR>3) оказывает личный опыт специалиста. Ожирение (OR=2,23), тромбоз подкожного ствола без вовлечения соустьей с глубокими венами (OR=2,31) и количество сопутствующих заболеваний (OR=0,42) представляли собой факторы, оказывающие достоверное влияние на процесс принятия указанных решений.

Ключевые слова: тромбоз поверхностных вен, острый варикотромбофлебит, варикозная болезнь, хирургическое лечение, принятие решений

Introducere. Maladia varicoasă reprezintă o patologie frecvent întâlnită în practica medico-chirurgicală, afectând până la 56% din populația adultă [1]. Una dintre complicațiile comune ale bolii varicoase este tromboza venoasă superficială (TVS) – a trunchiurilor și/sau tributarelor varicoase subcutanate, cunoscută și ca „varicotromboflebită acută” [2].

Tactica curativă în caz de TVS pe fundal de maladie varicoasă nu este lipsită de controverse. Pe de o parte, unele „școli chirurgicale” estice pledează în continuare pentru un abord agresiv în faza acută a procesului trombotic – intervenție chirurgicală în mod urgent, cu soluționarea concomitentă a două obiective: (1) eliminarea maselor trombotice și, virtual, prevenirea extinderii acestora spre lumenul venelor profunde și (2) tratamentul bolii venoase cronice primare. Pe de altă parte, majoritatea ghidurilor și recomandărilor ce țin de managementul TVS elaborate în ultimii ani de către diferite societăți medicale occidentale recomandă tratamentul conservator ca opțiune de elecție [3, 4].

Sondajul realizat anterior printre membrii Asociației chirurgilor „N.Anestiadi” din Republica Moldova a pus în evidență faptul, că opiniile medicilor autohtoni privind diagnosticul și tratamentul TVS sunt foarte variabile, uneori chiar contradictorii, iar gradul de complianță al specialiștilor cu recomandările ghidurilor internaționale existente este suboptimal [5]. În aceste circumstanțe selectarea unei anumite tactici curative pare să posede mai frecvent un caracter empiric.

Scopul studiului de față a constat în evidențierea factorilor cu potențial impact asupra procesului de luare a deciziilor clinice vis-à-vis de conduita (tratament în staționar vs. ambulator; conservator vs. chirurgical urgent) în cazurile de TVS la bolnavii cu boală varicoasă în condiții reale de practică chirurgicală cotidiană.

Materiale și metode. Studiul este bazat pe analiza datelor a 190 pacienți consecutivi cu diagnosticul de TVS a membrelor inferioare pe fundal de boală varicoasă (varicotromboflebită acută), examinați și tratați în incinta bazelor clinice ale Catedrei chirurgie generală – semiologie nr.3 a IP USMF „Nicolae Testemițanu” (secția Chirurgie Vasculară a Institutului de Medicină Urgentă; secțiile de Chirurgie Septică și Chirurgie Aseptică a Spitalului Clinic Municipal „Gheorghe Paladi”, mun. Chișinău). Cercetarea comportă un caracter retro-prospectiv observațional (non-intervențional) și a fost desfășurată în perioada anilor 2016-2020. În studiu au fost înrolați pacienții cu vârsta ≥ 18 ani, cu prim episod de TVS confirmat prin examen clinic și ultrasonografie duplex (USGD) și durata manifestărilor clinice ale TVS până la 14 zile inclusiv (tromboză acută). Tromboza venoasă profundă, TVS a membrelor inferioare în lipsa bolii varicoase și tromboza consecutivă aplicării metodelor

curative adresate varicelor membrelor inferioare, la fel ca și administrarea tratamentului anticoagulant >48 ore au servit ca și criterii de excludere.

Studiul a cuprins 2 loturi paralele de pacienți: *chirurgical* – bolnavii supuși intervențiilor chirurgicale pe sistemul venos superficial în perioada acută a TVS și *conservator* – bolnavii tratați prin administrarea remediilor farmacologice. Selectarea abordului curativ în fiecare caz în parte a fost realizată în baza consensului între opinia medicului chirurg curant/consiliului medical și preferințele pacientului (*shared decision making*). Alocarea subiectului către unul dintre loturile de studiu s-a efectuat post factum și, respectiv, nu a fost influențată în mod direct de protocolul cercetării. *Design*-ul studiului a fost avizat favorabil de către Comitetul de Etică a Cercetării al IP USMF „Nicolae Testemițanu”.

La momentul finalizării recrutării pacienților lotul conservator a inclus 105 bolnavi, iar cel chirurgical – 85. La 5 (4,76%) pacienți din lotul conservator TVS acută a fost diagnosticată simultan la ambele membre inferioare. Așadar, analizei finale au fost supuse 195 cazuri de varicotromboflebită acută a membrelor inferioare.

Severitatea comorbidităților a fost evaluată în funcție de valorile indicelui Charlson. Gradul de exprimare a sindromului doloze provocat de tromboză a fost apreciat cu ajutorul scalei analogice vizuale de 10 centimetre (VAS – *visual analogue scale*), în care valoarea „zero” a corespuns lipsei complete a durerii, iar valoarea maximă – a semnat cea mai intensă durere ce poate fi imaginată. Clasa clinică a fost atribuită fiecărui caz în acord cu clasificarea CEAP (*Clinical-Etiology-Anatomy-Pathophysiology*) [6]. Severitatea simptomelor de insuficiență venoasă cronică, condiționată de boala varicoasă pre-existentă, a fost analizată și cuantificată sumativ cu ajutorul scorului VCSS (*Venous Clinical Severity Score*), versiunea revizuită în 2010 – instrument validat și pe larg utilizat în cercetările din domeniul flebologic [7].

Cu scop de monitorizare a semnelor obiective ale TVS (suprafața hiperemiei tegumentare și a infiltratului inflamator al țesuturilor moi) în aceleași intervale de timp au fost înregistrate imagini fotografice digitale ale extremităților afectate. În timpul fotografierii hotarele modificărilor patologice au fost marcate pe piele (cu o cariocă), iar pe membru (adiacent zonei afectate) a fost plasat un „etalon” de formă pătrată și dimensiuni standarde 1,0 x 1,0 cm. Ulterior imaginile au fost analizate cu ajutorul soft-ului grafic ImageJ1 (*National Institute of Mental Health, Bethesda, Maryland, USA*). Suprafața hiperemiei și a infiltratului inflamator exprimată în centimetri pătrați a fost calculată în baza raportului între numărul de pixeli ai zonei conturate și cel ai „etalon”-ului.

Toți pacienții au fost supuși examenului prin USGD. Distribuția procesului trombotic în sistemul venos superficial a fost descrisă din punct de vedere anatomic – sistemul venei *saphena magna* (VSM) sau venei *saphena parva* (VSP), precum și conform clasificării Verrel-Steckmeier [8]. Cazurile de tromboză izolată a tributarelor varicoase au fost definite în cadrul studiului de față ca „TVS non-trunculară”.

Volumul total al maselor trombotice a fost calculat după cum urmează. În timpul USGD s-a măsurat în milimetri lungimea sumară a trombului (L) și diametrul venelor afectate în plan transversal la nivelul segmentului distal (D1), intermediar (D2) și proximal (D3). În cazul trombului hiperecogen clar vizibil în regim „grayscale” lungimea acestuia a fost măsurată pe imagini longitudinale secvențiale cu ajutorul markerului digital al ultrasonografului. În cazul trombului hipoeecogen – cu banda gradată a fost măsurată distanța între punctul distal și cel proximal de incompresibilitate, marcate pe tegument [9]. După aprecierea diametrului mediu ($D = (D1 + D2 + D3)/3$) al venei trombozate a fost calculat volumul total al maselor trombotice (V), utilizând formula: $V = \pi \times (D/2)^2 \times L$.

Pacienții incluși în studiu au fost tratați de către 16 medici chirurgi, colaboratori ai instituțiilor medicale unde s-a desfășurat cercetarea. În mod convențional factorii analizați au fost divizați în 3 grupe: factori „specialist-specifici” (stagiul profesional și experiența personală), factori „pacient-specifici” (genul și vârsta, statutul nutrițional reflectat prin indicele masei corporale (IMC) și prezența maladiilor asociate) și cei caracteristici patologiei studiate – factori „TVS-specifici”. Ultimii au inclus: severitatea semnelor și simptomelor TVS, rezultatele USGD privind gradul de extindere a procesului trombotic, caracteristicile clinico-imagistice ale bolii varicoase propriu-zise.

Variabilele continue sunt prezentate sub formă de mediană cu interval intercuartilic 25-75% (25%-75% IQR). La compararea datelor cantitative pentru confirmarea sau respingerea ipotezei nule a fost utilizat testul *t* bidirecțional cu corecția după Welch sau testul U Mann-Whitney. Variabilele categoricale au fost comparate cu ajutorul testului exact Fischer sau a testului χ^2 . Indicii sunt prezentați cu intervale de încredere de 95% (95%CI – *confidence interval*). Nivel de semnificație statistică a fost considerată valoarea $p < 0,05$.

Evaluarea impactului mai multor variabile independente asupra unui rezultat dihotomic a fost efectuată în două etape. La prima etapă prin analiză univariațională (regresie logistică simplă) au fost determinate variabilele categoricale și cantitative cu potențial impact ($p < 0,2$). Ulterior acești factori au fost testați în modelul explicativ sau prognostic, utilizând regresia logistică multiplă. Pentru fiecare variabilă

testată au fost determinate: coeficientul de regresie (B), semnificația statistică (valoarea *p*) și rata de probabilitate (OR) cu intervalul de încredere. Calitatea modelului a fost evaluată bazându-se pe numărul de observații incluse în analiză (numărul de variabile testate $\times 10$); lipsa diferenței dintre valorile prezise și cele actuale (indicele Hosmer-Lemeshow $> 0,05$); procentajul de cazuri corect determinate ($> 50\%$) și criteriul „pseudo” R^2 Nagelkerke (intervalul 0-1).

Calculul statisticilor au fost efectuate cu ajutorul soft-urilor dedicate: „GraphPad Prism” (versiunea 8.0.1 pentru Windows, GraphPad Software, San Diego, California, USA); SPSS 16.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Rezultate.

Tratament în staționar vs. ambulator.

Analiza factorilor „specialist-specifici” a pus în evidență faptul, că 50% din medici la momentul finalizării studiului au avut stagiul de activitate chirurgicală 10 ani și mai mult. Numărul de cazuri de TVS tratate pe durata perioadei de patru ani a variat de la 1 până la 52, constituind în mediu 5 (25-75% IQR 2-14) pacienți. Experiență personală de 10 sau mai multe cazuri de TVS acută în cadrul studiului au avut 6 (37,5%) chirurgi.

Pentru diagnosticul și tratamentul TVS acute majoritatea absolută a pacienților – 153 (80,52%) au fost internați în staționar chirurgical. În același timp, după examinarea clinico-paraclinică inițială 37 (35,23%) de bolnavi din lotul conservator ($n=105$) au fost tratați în condiții de ambulatoriu. Din totalitatea pacienților cu TVS atribuiți lotului conservator chirurgical cu stagiul ≥ 10 ani s-au abținut de la spitalizare doar în cazurile a 10/55 (18,18%) bolnavi – semnificativ mai rar în comparație cu colegii cu experiență mai redusă, care au practicat tratamentul ambulator în 27/50 (54%) cazuri ($p < 0,001$). Analiza comparativă a caracteristicilor demografice ale pacienților tratați medicamentos în staționar sau în condiții ambulatorii nu a demonstrat diferențe semnificative statistice legate de vârsta bolnavilor – 63 (25-75% IQR 45,5-68,75) vs 58 (25-75% IQR 45-65) ani; valoarea mediană a IMC – 27,72 (25-75% IQR 25,44-31,24) vs 27,04 (25-75% IQR 24,03-29,09) și rata persoanelor cu obezitate gr. I-III – 18/68 (26,47%) vs 9/37 (24,32%), respectiv ($p > 0,05$ în toate cazurile). În același timp numărul maladiilor concomitente a fost veridic mai mare la pacienții în cazurile cărora medicul curant a optat pentru spitalizare în secție chirurgicală – 2 (25-75% IQR 0-3) patologii vs 0 (25-75% IQR 0-1) la cei tratați ambulator ($p < 0,0001$). Severitatea comorbidităților reflectată prin valoarea mediană a indicelui Charlson, la fel, a fost mai mare la bolnavii spitalizați – 2 (25-75% IQR 0-3) vs 1 (25-75% IQR 0-2), însă diferența a fost la limitele pragului veridicității ($P=0,06$).

Tabelul 1

Datele clinice și rezultatele examenului USGD la pacienții din lotul conservator tratați în condiții de staționar sau în regim ambulator

Indicator	Bolnavi spitalizați (n=68)	Bolnavi ambulatori (n=37)	Valoarea P
Durata de la debutul TVS (zile)	6 (IQR 3-9,5)	7 (IQR 5-10)	NS
Severitatea durerii (VAS)	7 (IQR 5-8)	7 (IQR 5-8)	NS
Suprafața hiperemiei (cm ²)	76,8 (IQR 47,8-125,4)	65,31 (IQR 27,05-148)	NS
Suprafața infiltratului (cm ²)	43,6 (IQR 24,4-70,7)	31,75 (IQR 15,78-54,48)	NS
TVS non-trunculară, n (%)	39 (57,35%)	26 (70,27%)	0,2
TVS tip I Verrel-Steckmeier, n (%)	11 (16,17%)	4 (10,81%)	NS
TVS tip II Verrel-Steckmeier, n (%)	12 (17,64%)	6 (16,21%)	NS
TVS tip III Verrel-Steckmeier, n (%)	5 (7,35%)	1 (2,7%)	NS
Lungimea trombului (cm)	35 (IQR 25-50)	25 (IQR 12,5-40)	<0,05
Distanța tromb – JSF/JSP (cm)	27,5 (IQR 4-50)	30 (IQR 11,25-45)	NS

În tabelul 1 sunt prezentate datele clinico-anamnestice și rezultatele examenului USGD la pacienții din lotul conservator tratați inițial în secțiile chirurgicale sau exclusiv în regim ambulator. Nici durata trombozei venoase și nici severitatea manifestărilor clinice locale nu au influențat selectarea condițiilor de tratament, valorile mediane ale variabilelor respective fiind aproape identice în ambele sub-loturi. Din mai multe caracteristici imagistice ale TVS acute (tipul în acord cu clasificarea Verrel-Steckmeier, lungimea totală a segmentului venos trombozat, distanța de la apexul trombului până la JSF/JSP) doar valoarea mediană a lungimii trombului în centimetri a fost veridic mai mare la bolnavii spitalizați. Compararea statistică a gradului de protruzie a trombului în venele profunde nu a fost posibilă din motivul prezenței doar a unui singur caz de TVS tip III Verrel-Steckmeier în sub-lotul bolnavilor ambulatori.

Astfel, la prima etapă au fost identificați 5 factori cu posibilă influență asupra deciziei medicului curant privind tratamentul ambulator al pacientului cu TVS: stagiul de activitate chirurgicală ≥ 10 ani, tromboza non-trunculară, lungimea mai mică a segmentului venos afectat, numărul maladiilor concomitente și valoarea indicelui comorbidităților Charlson mai mari. Deși valorile criteriului p determinate pentru TVS non-trunculară și indicele Charlson au fost la limita acceptată pentru includerea în analiză multivariațională există o corelare a acestor variabile cu lungimea trombului și cu numărul comorbidităților, respectiv. Pentru a evita fenomenul de multicolaritate în modelul de regresie logistică au fost incluși doar trei factori – stagiul de muncă, lungimea trombozei și numărul bolilor asociate (tabelul 2).

Tabelul 2

Factorii independenți asociați cu decizia clinică în favoarea tratamentului în condiții de ambulator (analiză multivariațională)

Factorul analizat	Coefficientul de regresie (B)	Valoare P	Rata de probabilitate (OR)
Stagiul chirurgical ≥ 10 ani	1,177	<0,05	3,24 (95%CI 1,33-7,91)
Boli asociate (per număr)	-0,855	0,008	0,42 (95%CI 0,22-0,8)
Lungimea trombului (per cm)	-0,002	0,12	0,99 (95%CI 0,99-1)
Procentajul cazurilor determinate corect – 68,8% Indicele Hosmer-Lemeshow = 0,44 Criteriul „pseudo” R ² Nagelkerke = 0,274			

Tratament conservator vs. chirurgical urgent.

S-a constatat, că tratamentul chirurgical în faza acută a trombozei a fost semnificativ mai frecvent selectat de către medicii cu stagiul profesional mai mare: 69 (55,64%) vs 16 (24,24%) cazuri de TVS operate de către chirurghi cu stagiul până la 10 ani ($p < 0,001$). Nu a fost stabilită diferență statistic veridică în selectarea tratamentului chirurgical în funcție de numărul de cazuri tratate pe parcursul studiului.

Evaluând factorii „pacient-specifici” s-a identificat, că bolnavii de gen feminin au constituit majoritatea în ambele grupe: 52/85 (61,17%) în lotul chirurgical și 75/105 (71,42%) în lotul conservativ, diferența fiind statistic ne semnificativă. Atât valoarea medie a vârstei pacienților cât și rata persoanelor cu vârsta mai mare de 60 de ani au fost similare în ambele grupe: 60 (25-75% IQR 45,5-68) ani și 52 (49,52%) în lotul conservativ vs 59 (25-75% IQR 50,5-64,5) ani și 34 (40%) în lotul chirurgical.

cal ($p > 0,05$ în ambele cazuri). Pacienții la care a fost aplicată tactica chirurgicală au avut valoare mediană a IMC veridic mai mare față de cei tratați conservativ: 29,98 (25-75% IQR 27,01-32,6) vs 27,68 (25-75% IQR 24,85-30,47), respectiv ($p < 0,01$). Rata bolnavilor cu obezitate de gradul I-III, la fel, a fost mai mare în rândul bolnavilor operați – 42 (49,41%) în comparație cu cea înregistrată în lotul conservator – 32 (30,47%), ($p < 0,05$). Numărul mediu de maladii concomitente *per* pacient și severitatea comorbidităților exprimată prin valoarea indicelui Charlson nu s-a deosebit statistic între loturile conservator și chirurgical: 0 (25-75% IQR 0-1) vs 1 (25-75% IQR 0-1) și 2 (25-75% IQR 0-2) vs 2 (25-75% IQR 0-2), respectiv ($p > 0,05$ în ambele cazuri). Astfel, cu excepția statutului nutrițional factorii demografici nu au influențat conduita terapeutică, iar loturile studiate au fost comparabile în funcție de caracteristicile de bază.

Din manifestările locale tipice ale TVS acute (durerea, hiperemia cutanată și indurația țesuturilor moi adiacente venei afectate) numai severitatea sindromului algic a demonstrat diferență statistic semnificativă între lotul conservator și chirurgical, valoarea mediană conform VAS fiind 7 (25-75% IQR 5-8) și 7 (25-75% IQR 6-8), respectiv ($P = 0,04$). Atât suprafața zonei de hiperemie, cât și aria infiltratului inflamator nu s-au deosebit veridic: 69 (25-75% IQR 34,1-125,5) cm^2 și 33,4 (25-75% IQR 17,5-66,7) cm^2 – în lotul conservator vs 80,6 (25-75% IQR 38,7-116,8) cm^2 și 31,9 (25-75% IQR

14,9-49,9) cm^2 – în lotul chirurgical ($p > 0,05$ în ambele cazuri). Durata trombozei până la adresare pentru asistență medicală la fel a fost similară: 6,5 (25-75% IQR 5-8) zile și 7 (25-75% IQR 5-8) zile, respectiv ($p > 0,05$). Compararea rezultatelor USGD efectuate până la inițierea tratamentului este reflectată în tabelul 3.

Localizarea anatomică a procesului trombotic în sistemul venos superficial al membrilor inferioare nu s-a deosebit semnificativ. Cazurile cu afectare simultană a ambelor membre inferioare au fost tratate exclusiv conservator, dar datorită numărului mic de observații diferența nu a fost statistic semnificativă. A fost determinată doar o rată veridic mai mare a cazurilor de tromboză a trunchiului safenian la distanță de la JSF/JSP în lotul bolnavilor supuși intervenției chirurgicale. Deși în lotul chirurgical distanța de la apexul trombotic până la JSF/JSP a fost relativ mai mică, iar protruzia trombului în venele profunde în caz de varicotromboflebită tip III – ceva mai mare în comparație cu lotul conservator, diferența nu a atins pragul de semnificație statistică. În acest mod, am constatat că însuși faptul implicării trunchiului safenian dar nu și gradul de extindere a maselor trombotice influențează decizia chirurgului în favoarea tratamentului operator.

Rezultatele analizei comparative între loturi a indicatorilor ce caracterizează boala varicoasă pre-existentă sunt reflectate în tabelul 4.

Tabelul 3

Caracteristice ultrasonografice ale procesului trombotic la pacienții din lotul conservator și lotul chirurgical

Indicator	Lot conservator (n=110)	Lot chirurgical (n=85)	Valoarea P
TVS bilaterală, n (%)*	5 (4,76%)	0 (0%)	NS
Afectare sistem VSM, n (%)	84 (76,3%)	66 (77,64%)	NS
Afectare sistem VSP, n (%)	12 (10,9%)	6 (7,05%)	NS
TVS non-trunculară, n (%)	68 (61,81%)	44 (51,76%)	NS
TVS tip I Verrel-Steckmeier, n (%)	15 (13,63%)	26 (30,58%)	<0,01
TVS tip II Verrel-Steckmeier, n (%)	19 (17,27%)	10 (11,76%)	NS
TVS tip III Verrel-Steckmeier, n (%)	7 (6,36%)	4 (4,7%)	NS
Lungimea trombului (cm)	30 (IQR 20-50)	30 (IQR 15-50)	NS
Distanța tromb – JSF/JSP (cm)	30 (IQR 10-45)	25 (IQR 15-60)	NS
Protruzia trombului prin JSF/JSP (mm)	10 (IQR 6-25)	15 (IQR 7-33,5)	NS
* – <i>per</i> pacient			

Tabelul 4

Caracteristici clinico-imagistice ale bolii varicoase pre-existente la pacienții din lotul conservator și lotul chirurgical

Indicator	Lot conservator (n=110)	Lot chirurgical (n=85)	Valoarea P
Durata maladiei varicoase (ani)	15 (IQR 10-20,7)	14 (IQR 10-20)	NS
Maladia varicoasă recurentă i/l, n (%)	9 (8,18%)	7 (8,23%)	NS
Clasa clinică C2-3 (CEAP), n (%)	104 (94,54%)	79 (92,94%)	NS
Scorul VCSS (puncte)	3 (IQR 3-4)	3 (IQR 3-4)	NS
Diametrul JSF (mm)	12 (IQR 10-12)	12 (IQR 10-14,5)	NS
Boala varicoasă c/l, n (%)*	6 (5,71%)	3 (3,52%)	NS
Flebectomie c/l în trecut, n (%)	2 (1,9%)	6 (7,05%)	NS
i/l – ipsilateral în raport cu TVS			
c/l – contralateral în raport cu TVS			

Așadar, în condițiile analizei univariaționale valoare veridică din punct de vedere statistic au demonstrat doar următorii factori: stagiul de muncă al chirurgului, statutul nutrițional al pacientului, severitatea sindromului algic provocat de TVS și localizarea trombozei pe traiectul trunchiului safenian. Trei dintre acești 4 factori și-au păstrat semnificația în condițiile unui model statistic multivariațional construit prin utilizarea metodei de regresie logistică binară (tabelul 5).

în favoarea intervenției chirurgicale. După excluderea datelor acestor bolnavi din analiza multivariațională valorile ratelor de probabilitate calculate anterior nu au suferit modificări esențiale (rezultatele analizei repetate nu sunt prezentate).

Discuții. Majoritatea absolută a bolnavilor cu TVS pe fundal de boală varicoasă tratați medicamentos în cadrul studiilor științifice internaționale au urmat tratament anticoagulant la domiciliu sau în oficii medicale [10, 11, 12]. În același timp, în toate

Tabelul 5

Factorii cu impact asupra deciziei clinice în favoarea tratamentului chirurgical al TVS acute (analiză multivariațională)

Factorul analizat	Coeфициentul de regresie (B)	Valoare P	Rata de probabilitate (OR)
Stagiul chirurgical ≥ 10 ani	1,272	<0,0001	3,56 (95%CI 1,77-7,17)
Obezitatea bolnavului gr. I-III	0,805	<0,05	2,23 (95%CI 1,16-4,27)
Severitatea durerii conform VAS	0,146	0,097	1,15 (95%CI 0,97-1,37)
TVS tip I Verrel-Steckmeier	0,838	<0,05	2,31 (95%CI 1,05-5,04)
Procentajul cazurilor determinate corect – 69,7%			
Indicele Hosmer-Lemeshow = 0,74			
Criteriul „pseudo” R^2 Nagelkerke = 0,204			

Datele obținute în modelul multivariațional confirmă că cea mai puternică influență asupra deciziei medicului de a opera un pacient cu TVS acută pe fundal de boală varicoasă deține factorul „specialist-specific”, și anume – durata activității profesionale ce indirect reflectă experiența personală și modul de gândire clinică a chirurgului. Stagiul de lucru mai mare de 10 ani sporește probabilitatea de a interveni chirurgical în faza acută a trombozei de 3,5 ori. La pacienții cu orice grad de obezitate și în cazul implicării trunchiului safenian (dar nu și a joncțiunilor cu venele profunde) șansele de a primi o decizie în favoarea tratamentului operator sunt duble față de cele în cazurile bolnavilor la care nu se atestă factorii enumerați.

Rezultatele analizei statistice prezentate mai sus ar trebui interpretate ținând cont de faptul, că decizia finală privind tratamentul chirurgical sau conservator al TVS acute a fost întotdeauna luată în comun de către medicul curant și pacientul. Este evident, că pacienții care în pofida argumentelor aduse de către chirurg în favoarea intervenției chirurgicale refuzau tratamentul operator – au fost supuși metodelor conservative și vice-versa. În același timp trebuie de menționat faptul, că majoritatea absolută a bolnavilor incluși în studiu – 181 (95,26%) au avut o opinie neutră referitoare la conduita curativă, delegând astfel dreptul de decizie medicului curant. Opinie categorică în favoarea tratamentului medicamentos au expus doar 6 (3,15%) pacienți și numai 3 (1,57%) –

trialurile respective implicarea JSF/JSP în tromboză (distanța între apexul trombului și joncțiune <3 cm) a servit drept criteriu de excludere. În cadrul cercetării de față localizarea proximală a maselor trombotice de-a lungul sistemului venos superficial al extremității inferioare, inclusiv cu implicarea joncțiunilor cu venele profunde și chiar protruzia apexului în lumenul ultimilor nu au servit drept criterii de excludere. Totodată, impact asupra deciziei de a spitaliza bolnavul cu TVS sau a prescri tratament ambulator în cadrul analizei univariaționale a posedat nu localizarea apexului trombotic în raport cu JSF/JSP, ci lungimea propriu-zisă a trombului. În condițiile analizei prin regresie logistică lungimea segmentului venos trombozat nu a demonstrat însă asociere cu decizia chirurgului privind regimul de tratament al pacientului cu TVS. Unicul factor „pacient-specific” cu influență statistic semnificativă în acest sens rămâne a fi prezența maladiilor asociate. În acord cu rezultatele cercetării noastre, simultan cu creșterea numărului de comorbidități șansele bolnavului cu TVS acută de a fi tratat în condiții de ambulator se micșorează cu aproximativ 58%. Medicii cu experiență mai mare au fost mai rezervați în privința tratamentului pacienților în regim ambulator.

Predominarea statistic nesemnificativă a cazurilor de TVS acută non-trunculară în rândul pacienților tratați în ambulatoriu pare explicabilă, această formă a trombozei fiind tradițional considerată „benignă”

din punct de vedere al riscului complicațiilor tromboembolice.

Deși datele cercetării de față nu sunt absolut identice cu rezultatele sondajului realizat de către noi anterior [5], per general respectivele reflectă tendința chirurgilor cu experiență și activitate mai mare să recurgă mai frecvent la tratamentul operator al TVS acute. Metodologia studiului nu a permis stabilirea cauzelor acestui fenomen și putem doar presupune că similar cu situația din alte domenii ale chirurgiei decizia operatorului este bazată pe perceperea individuală a balanței riscurilor și beneficiilor [13]. Chirurgii cu experiență mai mare și abilități profesionale formate conform canoanelor clasice ale chirurgiei venoase contează pe „radicalitatea” tratamentului chirurgical și atribuie mai multe riscuri tratamentului medicamentos. Vice-versa, specialiștii tineri sau cei cu volum personal de cazuri mai mic pot considera tratamentul non-invaziv ca unul mai sigur și inofensiv.

Deși obezitatea reprezintă un factor bine cunoscut de risc pentru complicații venoase tromboembolice, inclusiv cele postoperatorii, pacienții la care a fost aplicată tactica chirurgicală au avut valoare mediană a IMC veridic mai mare față de cei tratați conservativ.

La nivel prezumtiv cea mai mare valoare în lărua deciziei clinice privind opțiunea de tratament al pacientului ar putea avea factorii definiți în cadrul studiului dat ca „TVS-specifici”: severitatea semnelor și simptomelor trombozei, rezultatele USGD privind gradul de extindere a procesului trombotic și, nu în ultimul rând, caracteristicile clinico-imagistice ale bolii varicoase propriu-zise. Particularitățile bolii varicoase și severitatea simptomelor insuficienței venoase cronice teoretic pot fi luate în calcul de către medic în procesul selectării tacticii optime de tratament a TVS. Însă rezultatele cercetării de față nu au demonstrat diferențe statistice semnificative între grupe (conservator vs. chirurgical) și, respectiv, nu au evidențiat influența caracteristicilor bolii varicoase asupra deciziei privind conduita pacientului.

Concluzii. Decizia chirurgului în favoarea intervenției chirurgicale în faza acută a TVS pe fundal de boală varicoasă, la fel ca și selectarea regimului ambulator de tratament conservator, comportă caracter empiric, fiind influențate semnificativ (OR>3) de experiența personală a specialistului. Obezitatea (OR=2,23), tromboza trunchiului safenian fără implicarea joncțiunilor cu venele profunde (OR=2,31) și numărul comorbidităților (OR=0,42) reprezintă factori cu impact veridic asupra procesului decizional.

Pentru reducerea gradului de subiectivism al deciziilor clinice și optimizarea tratamentului varicotromboflebitei acute este necesară elaborarea și implementarea în practica cotidiană a standardelor naționale științific argumentate de management al respectivilor pacienți.

Declarație de conflict de interese. Autorii declară lipsa conflictelor de interese corelate cu publicația în cauză.

Bibliografie

1. Beebe-Dimmer J.L., Pfeifer J.R., Engle J.S., Schottenfeld D. The epidemiology of chronic venous insufficiency and varicose veins. *Ann Epidemiol.* 2005; 15(3): 175-184.
2. London N.J., Nash R. ABC of arterial and venous disease. *Varicose veins. BMJ.* 2000; 320(7246): 1391-4.
3. Almeida M.J., Guillaumon A.T., Miquelin D et al. Guidelines for superficial venous thrombosis. *J Vasc Bras.* 2019; 18:e20180105.
4. Kakkos S.K., Gohel M., Baekgaard N. et al. Editor's choice - European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 clinical practice guidelines on the management of venous thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2021; 61(1): 9-82.
5. Bzovii F., Casian D., Culiuc V, Gutu E. Management of superficial vein thrombosis in patients with varicose veins: a survey among members of national surgical society from Republic of Moldova. *Vasc Specialist Int.* 2020; 36(2): 105-111.
6. Lurie F., Passman M., Meisner M. et al. The 2020 update of the CEAP classification system and reporting standards. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2020; 8(3): 342-352.
7. Vasquez M.A., Rabe E., Mclafferty R.B. et al. American Venous Forum ad hoc outcomes working group. Revision of the Venous Clinical Severity Score: venous outcomes consensus statement: special communication of the American Venous Forum ad hoc outcomes working group. *J Vasc Surg.* 2010; 52(5): 1387-96.
8. Verrel F., Ruppert V., Spengel F.A., Steckmeier B. Stadiengerechtes therapiekonzept bei ascendierender varikophlebitis [Stage-adapted therapy concept in ascending thrombophlebitis]. *Zentralbl Chir.* 2001; 126(7): 531-6. German.
9. Di Minno M.N., Ambrosino P., Ambrosini F. et al. Prevalence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in patients with superficial vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2016; 14(5): 964-72.
10. Bauersachs R., Gerlach H.E., Heinken A. et al. Management and outcomes of patients with isolated superficial vein thrombosis under real life conditions (INSIGHTSSVT). *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2021; 62(2): 241-249.
11. Beyer-Westendorf J., Schellong S.M., Gerlach H. et al. Prevention of thromboembolic complications in patients with superficial vein thrombosis given rivaroxaban or fondaparinux: the open-label, randomised, non-inferiority SURPRISE phase 3b trial. *Lancet Haematol.* 2017; 4(3): e105-e113.
12. Decousus H., Prandoni P., Mismetti P. et al. Fondaparinux for the treatment of superficial-vein thrombosis in the legs. *N Engl J Med.* 2010; 363(13): 1222-32.
13. Sacks G.D., Dawes A.J., Ettner S.L. et al. Surgeon perception of risk and benefit in the decision to operate. *Ann Surg.* 2016; 264(6): 896-903.

FACTORII DE RISC ȘI TIMPUL DE AȘTEPTARE PE LISTA DE TRANSPLANT DE FICAT: A BAZEI DE DATE DIN REPUBLICA MOLDOVA

Victor Pîrvu

L.C.Ș., Laboratorul de chirurgie reconstructivă”

Autor corespondent: Victor Pîrvu; e-mail: vicu_99@mail.ru

Rezumat

Transplantul hepatic este un tratament important pentru insuficiență hepatică acută și boala hepatică în stadiu terminal. În 2002, modelul pentru boala hepatică în stadiu terminal (MELD) a fost incorporat pentru a acorda prioritate pacienților care așteaptă transplant hepatic. Deși există date despre modul în care scorul MELD afectează timpul de așteptare, există o lipsă de literatură cu privire la alte componente. Ne-am propus să evaluăm factorii care afectează timpul de așteptare pentru TH. Folosind baza de date din Republica Moldova au fost incluși pacienții cu vârsta cuprinsă între 18-65 de ani listați pentru transplanți hepatic în perioada 2013-2022. Variabilele testate în model au inclus caracteristicile pacientului, analize biochimice, scorul MELD și grupa de sânge ABO. Scorul MELD este utilizat în prioritizarea alocării ficatului și era de așteptat să prezică timpul pe lista de așteptare. Ventilația mecanică și alți markeri ai severității bolii sunt asociați cu scoruri MELD mai mare, prin urmare, timpul de așteptare mai scurt. Sunt necesare cercetări suplimentare pentru a aborda motivele variației timpului de așteptare în încercarea de a reduce timpul pînă la TH, de a standardiza procesul de listare și de a îmbunătăți rezultatele pacienților.

Cuvinte-cheie: Transplant hepatic, scor MELD, insuficiență hepatică acută

Summary

Risk factors and waiting time on the liver transplant patients list from the Republic of Moldova

Liver transplantation is an important treatment for acute liver failure and end-stage liver disease. In 2002, the model for end-stage liver disease (MELD) was incorporated to prioritize patients awaiting liver transplantation. While there are data on how the MELD score affects wait time, there is a dearth of literature regarding other components. We aimed to evaluate the factors affecting the waiting time for TH. Using the database from the Republic of Moldova, patients aged 18-65 listed for liver transplants in the period 2013-2022 were included. Variables tested in the model included patient characteristics, biochemical analyses, MELD score, and ABO blood group. The MELD score is used in prioritizing liver allocation and was expected to predict time on the waiting list. Mechanical ventilation and other markers of disease severity are associated with higher MELD scores, thus shorter waiting time. Further research is needed to address the reasons for variation in waiting time in an attempt to reduce time to TH, standardize the listing process and improve patient outcomes.

Keywords: Liver transplantation, MELD score, acute liver failure

Резюме

Факторы риска и время ожидания в очереди на трансплантацию печени: из базы данных Республики Молдова

Трансплантация печени является важным методом лечения острой печеночной недостаточности и терминальной стадии заболевания печени. В 2002 году была включена модель терминальной стадии заболевания печени (MELD) для определения приоритетности пациентов, ожидающих трансплантации печени. Хотя есть данные о том, как оценка MELD влияет на время ожидания, литературы по другим компонентам не хватает. Мы стремились оценить факторы, влияющие на время ожидания TH. Используя базу данных из Республики Молдова, были включены пациенты в возрасте 18-65 лет, находящиеся в очереди на трансплантацию печени в период 2013-2022 гг. Переменные, протестированные в модели, включали характеристики пациента, биохимический анализ, оценку MELD и группу крови ABO. Оценка MELD используется для определения приоритетности распределения печени и, как ожидается, предсказывает время нахождения в листе ожидания. Искусственная вентиляция легких и другие маркеры тяжести заболевания связаны с более высокими баллами по шкале MELD и, таким образом, с более коротким временем ожидания. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы выяснить причины различий во времени ожидания, чтобы попытаться сократить время до TH, стандартизировать процесс регистрации и улучшить результаты лечения пациентов.

Ключевые слова: Трансплантация печени, шкала MELD, острая печеночная недостаточность

Introducere. Transplantul hepatic reprezintă tratamentul important pentru insuficiența hepatică acută și boala hepatică în stadiu terminal. Anterior, prioritizarea beneficiarilor de transplant hepatic se baza pe timpul petrecut pe lista de așteptare. Cu toate acestea, de la trecerea la alocarea organului bazată pe severitatea bolii, ratele de transplant s-au îmbunătățit, cu o reducere concomitentă a deceselor pe lista de așteptare pentru transplant hepatic [1, 2, 3]. Cererea tot mai mare de resurse limitate are ca rezultat timpul de așteptare mai lung pe lista de așteptare pentru transplant hepatic.

Scorul MELD este un sistem de notare dezvoltat inițial după plasarea șuntului porto-sistemic intra-hepatic transjugular [4, 5]. Ulterior a fost ajustat și validat pentru a prezice mortalitatea la 3 luni la toți pacienții cu ciroză decompensată cu o bună acuratețe [5]. Bilirubina serică, creatinina serică și raportul internațional normalizat (INR) constituie scorul MELD și fiecare componentă este evaluată independent pentru a ajunge la scorul general. United Network for Organ Sharing (UNOS) a adoptat scorul MELD în 2002 ca instrument principal pentru prioritizarea pacienților care așteaptă transplant hepatic, pe baza severității bolii. Deși scorul MELD a îmbunătățit predicțiile privind riscul de mortalitate în timp ce se afla pe lista de așteptare, mulți factori independenți care se așteaptă să crească timpul de așteptare pe lista de transplant nu au fost pe deplin evaluați.

Hiponatremia este o complicație a cirozei hepatice, rezultată din sindromul hepatorenal, ascită și consumul cronic de diuretice [6]. Deși sodiul seric nu s-a dovedit a fi un predictor independent de deces, acesta este asociat cu o mortalitate mai mare [6,7]. Regatul Unit MELD (UKELD) încorporează sodiul în calculul și scorul său pentru alocarea hepatică. MELD-Na modificat ia în considerare sodiul seric. Albumina este un alt factor inclus în scorul Child-Turcotte-Pugh, care a fost o clasificare a severității bolii utilizată concomitent cu modelul de așteptare-timpul menționat mai sus. Hipoalbuminemia este un marker al malnutriției și, în ciroză hepatică, s-a dovedit a fi disfuncția ficatului. Astfel, există rapoarte contradictorii cu privire la validarea albuminei ca factor de risc independent pentru deces [8,9].

Există și alți factori care par să joace un rol în severitatea bolii. De exemplu, carcinomul hepatocelular poate alocă puncte de excepție MELD și, la rândul său, poate reduce timpul de așteptare. De asemenea, nevoia de terapie intensivă și/sau ventilație mecanică poate, de asemenea, să prioritizeze candidații pe lista de transplant hepatic.

Scopul studiului. Acest studiu și-a propus să evalueze factorii care afectează timpul de așteptare pentru transplantul de ficat din Republica Moldova.

Material și Metode. În studiu au fost incluși 265

de pacienți cu ciroză hepatică de diferite etiologii din lista de așteptare pentru TH, în perioada februarie 2013 – ianuarie 2022. Dintre acestea, 154 de bărbați (58,11%) și 111 de femei (41,88%). Vârsta medie în lotul de studiu a fost determinată de $47,75 \pm 9,99$ ani. Cazurile care mai erau pe lista de așteptare pentru transplant hepatic după data de 12.01.2022 nu au fost incluși în studiu.

Rezultate. Doar 118 (44,5%) au fost supuși transplantului hepatic de pe lista de așteptare, în timp ce 100 (37,7%) au decedat în perioada de așteptare. Distribuția pe grupe de sânge a fost similară între grupuri, cu predominarea grupei A 116 (43,8%), Rh pozitiv în toate grupele. Mai mulți factori, în afară de severitatea bolii, au contribuit, de asemenea, la timpul de așteptare. S-a observat că cei mai mulți pacienți incluși în lista de așteptare au fost cu vârstă cuprinsă între 46-55 ani (39,31%) vs 36-45 ani (25,95%) vs 56-65 ani (23,28%). Astfel, remarcăm că populația aptă de muncă este expusă riscului cel mai mult de a fi infectați. Acest lucru se poate datora mai multor factori, inclusiv probabilitatea crescută de decompensare rapidă a bolii care se manifestă la adulții de vârstă mijlocie, spre deosebire de adulții tineri. În cadrul cercetării, un alt factor important a fost grupa sanguină ABO. Nu este exclus ca pacienții cu grupa sanguină mai puțin frecventă să aștepte mai mult timp lista de așteptare, deși transplantul în grupurile ABO este efectuat în unele circumstanțe emergente. Grupele sanguine ABO au influențat de asemenea timpul de așteptare, pacienți cu grupa A au fost 116 (43,8%) vs grupa B - 53 (20%) vs grupa O - 83 (31,3%) vs grupa IV - 13 (4,9%). Astfel cu grupa A au fost cei mai mulți pacienți, care de asemenea este un prognostic pentru aceasta grupă să fie mai expuși riscului de infecție virală. Având în vedere eterogenitatea în distribuția grupurilor ABO în populație, disponibilitatea organelor va fi diferită.

Discuții. Rezultatele noastre arată că cei cu sodiu seric mai scăzut au avut un timp de așteptare mai scurt în comparație cu candidații cu sodiu mai mare. Astfel, hipertensiunea portală datorită cirozei induce vasodilatație sistemică și splanhnică, cu activarea ulterioară a sistemului renină-angiotensină-aldosteron și hiponatremie [10]. În privințe similare, hiponatremia s-a dovedit a fi un detector precoce al disfuncției renale la pacienții cu ciroză și, prin urmare, crește mortalitatea pe lista de așteptare [11, 12]. Severitatea hiponatremiei poate fi asociată cu severitatea generală a cirozei și a bolii hepatice în stadiu terminal, precum și cu scăderea funcției renale, cu impact asupra scorului MELD. Studiile au arătat acum că adăugarea de sodiu la modelul MELD poate avea valori de prognostic îmbunătățite [11, 13]. De asemenea, hipoalbuminemia este asociată cu un timp mai scurt pe lista de așteptare. Deoarece albumina este un indiciu

al stării nutriționale, la niveluri din ce în ce mai scăzute poate fi rezultatul scăderii funcției hepatice sintetice, care s-ar corela cu INR crescut. Deși Merli și colab nu au determinat albumina ca fiind un factor de risc independent pentru mortalitate în rîndul pacienților cu ciroză, alte studii au constatat că pentru fiecare 1 g de reducere a albuminei serice, riscul de deces crește cu 45%, devine un predictor cheie al mortalității pentru lista de așteptare, în special în rîndul celor cu MELD <15 [8, 13, 14]. Această constatare merită luată în considerare dacă includerea nivelurilor de albumină serică în modelele viitoare de alocare. Alți factori de severitate a bolii contribuie, de asemenea, la timpul de așteptare. Punctele de excepție MELD și ventilația mecanică actuală au explicat severitatea bolii și reflectă nevoia de transplant hepatic emergent. Complicațiile cirozei, cum ar fi prezența și gradul de ascită, micșorează, de asemenea, timpul de așteptare. În plus, prezența sindromului hepatopulmonar, a hipertensiunii portopulmonare, a hemoragiei din varice esofagiene și a infecției, care poate duce la un prognostic mai rezervat, trebuie să fie elucidate și luată în considerare în alocarea ficatului [15]. Punctele de excepție MELD pentru HCC și acordarea de prioritate mai mare pacienților cu ventilație mecanică/alt suport de viață, reprezintă încercări de a reduce mortalitatea pe lista de așteptare cu modelul determinat de severitate. O validare recentă a MELD >40 a arătat că acești candidați au de fapt o mortalitate mai mare pe lista de așteptare decât cei cu HCC, în ciuda scorului general mai mare în rîndul pacienților cu HCC datorită punctelor de excepție [16]. Acest lucru indică necesitatea reevaluării factorilor semnificativi care pot identifica mai mulți candidați care ar beneficia de transplantul precoce, îmbunătățind astfel supraviețuirea pe lista de așteptare.

Modelul bazat pe severitate pe care UNOS l-a adoptat cu aproape două decenii în urmă a făcut progrese mari în scăderea mortalității pe lista de așteptare. Cu toate acestea, după cum a indicat acest studiu și rapoartele anterioare, alți factori trebuie să fie luați în considerare care influențează atât timpul de așteptare, cât și supraviețuirea candidaților pentru transplant hepatic [16, 17].

Concluzii. Astfel, scorul MELD este o parte importantă a prognozei timpului de așteptare pentru transplant. Cu toate acestea, nu este singurul determinant. Sunt necesare cercetări suplimentare pentru a aborda motivele variației timpului de așteptare între diferiți factori de risc în încercarea de a reduce timpul de așteptare, de a standardiza procesul de listare și de a îmbunătăți rezultatele pacienților.

Declarația de conflicte de interes. Nu există.

Declarația de finanțare. În cadrul proiectului 20.80009.8007.37 „Bolile cronice hepatice și pancreatice: aspecte nutriționale și chirurgicale”.

Lista abrevierilor

HCC - hepatocarcinom

INR - raportul internațional normalizat al timpului de protrombină

MELD - Model for End-Stage Liver Disease

TH - transplant hepatic

UKELD - United Kingdom End-Stage Liver Disease

UNOS - United Network for Organ Sharing

Bibliografie

1. Alberino F, Gatta A, Amodio P, et al. Nutrition and survival in patients with liver cirrhosis. *Nutrition*. 2001;17:445–450.
2. Bernardi M, Gitto S, Biselli M. The MELD score in patients awaiting liver transplant: strengths and weaknesses. *J Hepatol*. 2011;54:1297–1306.
3. Borroni G, Maggi A, Sangiovanni A, Cazzaniga M, Salerno F. Clinical relevance of hyponatraemia for the hospital outcome of cirrhotic patients. *Dig Liver Dis*. 2000;32:605–610.
4. Brown RS, Jr, Lake JR. The survival impact of liver transplantation in the MELD era, and the future for organ allocation and distribution. *Am J Transplant*. 2005;5:203–204.
5. Cholongitas E, Burroughs AK. The evolution in the prioritization for liver transplantation. *Ann Gastroenterol*. 2012;25:6–13.
6. Freeman RB, Wiesner RH, Edwards E, Harper A, Merion R, Wolfe R, United Network for Organ Sharing Organ Procurement and Transplantation Network Liver and Transplantation Committee Results of the first year of the new liver allocation plan. *Liver Transpl*. 2004;10:7–15.
7. Gunsar F, Raimondo ML, Jones S, et al. Nutritional status and prognosis in cirrhotic patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24:563–572.
8. John S, Thuluvath PJ. Hyponatremia in cirrhosis: pathophysiology and management. *World J Gastroenterol*. 2015;21:3197–3205.
9. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*. 2001;33:464–470.
10. Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, et al. Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. *N Engl J Med*. 2008;359:1018–1026.
11. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology*. 2000;31:864–871.
12. Merion RM, Schaubel DE, Dykstra DM, Freeman RB, Port FK, Wolfe RA. The survival benefit of liver transplantation. *Am J Transplant*. 2005;5:307–313.
13. Merli M, Riggio O, Dally L. Does malnutrition affect survival in cirrhosis? PINC (Policentrica Italiana Nutrizione Cirrosi) *Hepatology*. 1996;23:1041–1046.
14. Myers RP, Tandon P, Ney M, et al. Validation of the five-variable Model for End-stage Liver Disease (5vMELD) for prediction of mortality on the liver transplant waiting list. *Liver Int*. 2014;34:1176–1183.
15. Porcel A, Díaz F, Rendón P, Macías M, Martín-Herrera L, Girón-González JA. Dilutional hyponatremia in patients with cirrhosis and ascites. *Arch Intern Med*. 2002;162:323–328.
16. Ruf AE, Kremers WK, Chavez LL, Descalzi VI, Podesta LG, Villamil FG. Addition of serum sodium into the MELD score predicts waiting list mortality better than MELD alone. *Liver Transpl*. 2005;11:336–343.

HEMORAGIILE DIGESTIVE SUPERIOARE RARE

Bazeliuc Iurii, Bour Alin, Covalciuc Dmitri

Catedra chirurgie nr.5, USMF „Nicolae Testemițanu”

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

Rezumat

Scopul articolului a fost de a analiza informația din sursele existente în literatură, cu privire la hemoragiile digestive superioare rare. Au fost studiate 62 publicații științifice ce conțin informații referitoare la epidemiologia, particularitățile tabloului clinic, de diagnostic instrumental și de tratament ale hemoragiilor digestive rare și cazuistice. În calitate de surse au fost utilizate publicații internaționale prin intermediul platformelor online Google Scholar și PubMed. Cuvintele cheie folosite la căutare au fost: «rare upper gastrointestinal bleeding», «rare bleeding with a point of origin in the esophagus, stomach, duodenum», «treatment of rare gastrointestinal bleeding». Au fost identificate 62 publicații științifice ce relevă informații actuale referitor la epidemiologia, particularitățile tabloului clinic, de diagnostic instrumental și de tratament ale hemoragiilor digestive rare și cazuistice. Deoarece frecvența hemoragiilor descrise în articol este mică, fiecare caz elucidat în literatura de specialitate reprezintă un punct de reper ce ne poate ajuta în stabilirea diagnosticului clinic, și a tacticii de tratament în cazuri similare. În hemoragiile din papila duodenală mare angiografia CT permite nu numai de a stabili diagnosticul corect, dar la necesitate efectuarea hemostazei prin embolizare vasculară. La pacienții cu hipertensiune portală, în cazul lipsei hemoragiei din varicele joncțiunii esogastrice, din ulcerul gastroduodenal este necesar de exclus hemoragia din varicele atipic duodenal sau intestinal. În cazurile când sursele frecvente ale hemoragiei digestive superioare lipsesc în timpul examenului endoscopic este necesar de efectuat o examinarea minuțioasă a mucoasei stomacului și duodenului, pentru a exclude leziunea Dieulafoy, ectopia vasculară gastrică antrală, fistula aortoduodenală, diverticolii gastroduodenali, tumorile stromale a stomacului. Colectarea datelor cu referire la compartimentul anamneza vieții pacientului ne va permite să stabilim prezența hemoragiei digestive determinată de telangiectazia hemoragică ereditară, sau de prezența dereglărilor de coagulare.

Cuvinte cheie: „hemoragii digestive superioare rare”, „hemoragii rare cu origine din esofag, stomac, duoden”, „tratamentul hemoragiilor digestive superioare rare”

Summary

Rare upper gastrointestinal bleeding

The purpose of the article was to analyze information from existing literature sources about rare upper gastrointestinal bleeding. A number of scientific publications have been studied that present information on the epidemiology, clinical picture, instrumental diagnosis and treatment of rare and case-induced digestive bleeding. International publications through the online platforms Google Scholar and PubMed have been used as sources. 62 scientific publications were identified that reveal current information regarding the epidemiology, the peculiarities of the clinical picture, instrumental diagnosis and treatment of rare and case-induced digestive hemorrhages. Because the frequency of bleeding described in the article is low, each case elucidated in the literature is a benchmark that can help us to establish clinical diagnosis and treatment tactics in similar cases. In hemorrhages from papilla duodenum major, CT angiography allows not only to establish the correct diagnosis, but if necessary to perform hemostasis by vascular embolization. In patients with portal hypertension, in the absence of hemorrhage from varices of the esogastric junction, gastroduodenal ulcer is necessary to exclude hemorrhage from atypical duodenal or intestinal varices. In cases where frequent sources of upper gastrointestinal bleeding are absent during endoscopic examination, a thorough examination of the mucous membranes of the stomach and duodenum is necessary to exclude Dieulafoy lesion, antral gastric vascular ectopia, aortoduodenal fistula, gastroduodenal diverticulum, stromal tumor of the stomach and duodenum. The patient's life history will allow us to establish the presence of digestive hemorrhage caused by hereditary hemorrhagic telangiectasia, or the presence of coagulation disorders.

Keywords: “rare upper gastrointestinal bleeding”, “rare bleeding with a point of origin in the esophagus, stomach, duodenum”, “treatment of rare gastrointestinal bleeding”

Резюме

Редкие кровотечения из верхних отделов пищеварительного тракта

Целью статьи был анализ информации из существующих литературных источников относительно редких кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Изучено 62 научных публикаций, в которых представлены сведения об эпидемиологии, особенностях клинической картины, инструментальной диагностике и лечения редких и очень редких случаев желудочно-кишечных кровотечений. В качестве источников использовались

международные публикации через онлайн-платформы Google Scholar и PubMed. При поиске использовались ключевые слова: «редкие кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта», «редкие кровотечения с очагом возникновения в пищеводе, желудке, двенадцатиперстной кишке», «лечение редких желудочно-кишечных кровотечений». Выявлено 62 научных публикации, раскрывающих современные сведения об эпидемиологии, особенностях клинической картины, инструментальной диагностике и лечении редких и единичных желудочно-кишечных кровотечений. Поскольку частота описанных в статье кровотечений из верхних отделов пищеварительного тракта невелика, каждый случай, освещенный в специальной литературе, представляет собой ориентир, который может помочь нам установить клинический диагноз и лечебную тактику в подобных обстоятельствах. При кровотечениях из большого дуоденального сосочка КТ-ангиография позволяет не только установить правильный диагноз, но и при необходимости провести гемостаз путем эмболизации сосудов. У больных с портальной гипертензией при отсутствии кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода, или из гастродуоденальной язвы необходимо исключить кровотечение из атипично расположенных варикозно расширенных вен двенадцатиперстной кишки или тонкого кишечника. В случаях, когда при эндоскопическом исследовании отсутствуют частые источники верхних желудочно-кишечных кровотечений, необходимо провести тщательное исследование слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, чтобы исключить наличия поражения Дьюлафуа, антральных сосудистых эктопий, аортодуоденальных свищей, гастродуоденальных дивертикулов, стромальных опухолей желудка. Тщательно собранный анамнез жизни больного позволит установить наличие пищеварительных кровотечений, определяемых наследственными геморрагическими телеангиэктазиями, или наличие нарушений свертывания крови.

Ключевые слова: «редкие кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта», «редкие кровотечения с очагом возникновения в пищеводе, желудке, двенадцатиперстной кишке», «лечение редких желудочно-кишечных кровотечений»

Introducere. Rata hemoragiilor digestive superioare în SUA constituie 67 la 100000 de locuitori. Cauza principală a hemoragiilor digestive superioare este hemoragia de origine ulceroasă (50%), urmată de gastropatiile erozive (25-30%), Sindromul Mallory – Weiss (15%), mai rar se întâlnesc hemoragiile din tumorile gastrice (1-5%) și esofagite (3%), și foarte rar hemoragiile cu punct de origine din ulcerul Dieulafoy (1-2%), fistula aorto-intestinală (1%) și hemobilia (1%). (Gidirim Gh., Cicala E., Guțu E., Rojnovanu Gh., 2009). (1) Conform datelor oferite de Ивашкин В.Т și coautorii s-a determinat următoarea rată a hemoragiilor digestive superioare: ulcerul gastric și duodenal – 46-56%, eroziunile hepatoduodenale – 9-12%, varice esofagiene – 16-20%, esofagită erozivă și ulcerul peptic esofagian – 4-7%, sindromul Mallory – Weiss – 4-4,5%, tumorile esofagului și stomacului – 3-5%, alte cauze – 4-5%. (2) Степанов Ю.В. și coautorii (2013) menționează rata hemoragiilor frecvente fiind de 85%, iar celor rare și cazuistice de 15% și 1%. (3)

La fiecare al cincilea pacient cu tablou clinic de hemoragie digestivă nu poate fi stabilită sursa cu ajutorul fibrogastroduodenoscopiei sau colonoscopiei. În literatura engleză hemoragia digestivă neidentificată sau obscură este numită: «obscure gastrointestinal bleeding». Procesul de diagnostic poate dura de la luni până la ani. (4,5.) Aceasta se explică prin raritatea unor patologii ce se pot manifesta prin apariția sindromului hemoragic și prin imposibilitatea utilizării metodelor endoscopice clasice în depistarea lor.

Scopul publicării: studierea datelor literaturii de specialitate referitor la particularitățile clinice și de tratament ale hemoragiilor digestive rare și utilizarea rezultatelor studiului în chirurgia de urgență.

Material și metode. Au fost studiate 62 de publicații științifice ce prezintă informații referitoare la epidemiologia, particularitățile tabloului clinic, de diagnostic instrumental și de tratament ale hemoragiilor digestive rare și cazuistice. În calitate de surse au fost utilizate publicații internaționale prin intermediul platformelor online Google Scholar și PubMed. Cuvintele cheie folosite la căutare au fost: «rare upper gastrointestinal bleeding», «rare bleeding with a point of origin in the esophagus, stomach, duodenum», «treatment of rare gastrointestinal bleeding».

Rezultate și discuții. Hemoragii rare pancreatobiliare. Hemosuccus pancreatic (wirsungorrhaghia) reprezintă o hemoragie digestivă superioară, rar întâlnită, și se manifestă prin eliminări de sânge din papila duodenală mare, sursa de hemoragie fiind situată în ductul Wirsung (ulcere, malformații pancreatice) sau poate fi provocată de o erupere a unui pseudoanevrism peripancreatic în ducturile pancreatice. (6,7.) Pseudoanevrismul pancreatic apare ca rezultat al destrucției enzimatice ale vaselor, în caz de pancreatită acută. În 45% cazuri pseudoanevrismul provine din artera splenică, în 17% din artera gastroduodenală, 11% cazuri din artera pancreatoduodenală inferioară și în 5% cazuri din artera pancreatoduodenală superioară, iar în 22% cazuri din alte vase. (8.) Tabloul clinic se manifestă prin hematemeză și instabilitate hemodinamică, iar examenul endoscopic relevă prezența unui cheag în regiunea papilei duodenale mari. Tomografia computerizată poate fi utilă prin depistarea pseudochisturilor pancreatice, iar angiografia poate identifica prezența pseudoanevrismelor din vasele pancreatice și hemoragia în interiorul pseudochistului pancreatic. (9.)

Deoarece hemosuccusul pancreatic se întâlnește rar, nu există o tactică chirurgicală bine determinată în literatura de specialitate. La pacienții hemodinamici stabili se va efectua angiografia cu scop diagnostic, care poate fi completată cu embolizarea vasului purtător de anevrism.(10.) Ligaturarea arteriei care servește punct de origine a pseudochistului pancreatic, pancreatctomia parțială, splenectomia cu rezecția porțiunii distale a pancreasului reprezintă variante de tratament chirurgical al pseudoanevrismului peripancreatic. În caz de erupere a anevrismului în stomac sau colon se va efectua rezecția gastrică sau hemicolectomia (6,11.)

Hemobilia reprezintă o hemoragie cu punct de origine din căile biliare și se întâlnește la 5% din toate cazurile de hemoragie digestivă. Termenul de hemobilie a fost folosit pentru prima dată în anul 1948 de către Philip Sandbrom. Hemobilia poate fi de origine traumatică, neoplazmică, inflamatorie, infecțioasă, din cauza prezenței litiazei biliare sau a malformațiilor anatomice al tractului biliar sau de origine iatrogenă. Hemobilia iatrogenă se întâlnește în diferite proceduri percutanate, endoscopice sau chirurgicale. (12,13.)

Tabloul clinic al hemobiliei depinde de intensitatea hemoragiei. În cazul hemoragiei masive din căile biliare, tabloul clinic se manifestă prin melena sau hematemeză, iar în hemoragiile biliare minore, cheagurile obturează lumenul căilor biliare, și se manifestă clinic prin icter, cu oportunitatea de formare a calculilor biliari. Triada Quincke se întâlnește la 1/3 din toți pacienții cu biliragie și se manifestă prin: dureri în etajul superior al abdomenului, semne clinice de hemoragie digestivă și icter.(14,15.)

Angiogramia CT este considerată standartul de aur în diagnosticul hemobiliei, deoarece permite depistarea leziunilor vasculare și planificarea măsurilor curative. Colangiopancreatografia endoscopică retrogradă în hemobilia asociată cu icter obstructiv denotă prezența hemoragiei din papilla Water și permite evacuarea cheagurilor care produc obstrucția. (13.)

Tratamentul bilioragiei se bazează pe efectuarea angiografiei cu embolizarea vasului lezat, și utilizarea stentului vascular la necesitate. (16.) Chirurgia deschisă a căilor biliare în hemobilii va fi folosită în cazul eșecului hemostazei endovasculare și constă în ligaturarea vaselor arteriale, rezecția pseudoanevrismelor, colecistectomie când este vorba despre un pseudoanevrism a arterei cistică.(17.)

Hemoragii rare venoase. *Varicele ectopice* apar într-o zonă al tractului digestiv diferită de regiunea gastroesofagiană și se determină mai des în regiunea postbulbară a duodenului și în jejun, mai rar în ileon și foarte rar în colon și rect. Hemoragiile din varicele ectopice reprezintă 25–33% din toate hemoragiile ectopice. Frecvența hemoragiei din varicele ectopice duodenale descrește în porțiunea distală a duode-

nului, deoarece aici varicele se află mai profund în tunica seroasă, pe când varicele esofagiene sînt situate în tunica submucoasă și mai ușor pot fi lezate. Tabloul clinic ale varicelor ectopice se manifestă prin hematemeză, hematochezie sau pot avea un tablou clinic obscur. (18.)

Tratamentul endoscopic al varicelor ectopice presupune efectuarea ligaturii (endoscopic band ligation), utilizarea scleroterapiei sau cliparea lor.(19,20.) Tratamentul chirurgical se va utiliza în caz de nereușită a hemostazei endoscopice și radiologice.(21,22.)

Hemoragiile digestive cu punct de origine din malformații vasculare. *Leziunea Dieulafoy*, descrisă în anul 1898 de către Georges Dieulafoy se manifestă histologic prin prezența unei artere vizual normale, dar care are un diametru relativ larg (1-3 mm.), și penerează în lumenul stomacului, mai rar al duodenului printr-un defect de 2-5 mm al submucoasei. Această leziune este remarcabilă prin faptul, că mucoasa din jur nu are semne de proces inflamator sau ulceratii. Leziunea Dieulafoy se întâlnește de la 0,9 pînă la 5,8 % din pacienții cu hemoragii digestive superioare, preponderant la bărbații adulți și rar se întâlnește în copilărie. Majoritatea leziunilor sînt situate în apropierea jonțiunii gastroesofagiene, mai frecvent pe curbatura mica, doar 5% din leziunile Dieulafoy au o poziție extragastrică. (23.)

Leziunea Dieulafoy reprezintă o malformație congenitală vasculară și se manifestă clinic prin hemoragii digestive acute de volum mare sau hemoragii digestive recidivante, care apar fără vome sau dureri abdominale antecedente și în lipsa factorilor gastrici nocivi. Diagnosticul final al leziunii Dieulafoy este confirmat endoscopic prin depistarea unei hemoragii active pulsative de origine arterială dintr-un defect mic al mucoasei, mucoasa din vecinătate avînd aspect normal, sau prin prezența unui cheag cu o zonă de fixație îngustă de un defect de mucoasă mic sau chiar de mucoasa aparent sănătoasă.(24.)

Tratamentul endoscopic al leziunii Dieulafoy prevede aplicarea clipselelor hemostatice,(23.) ligaturării endoscopice a vasului cu hemoragie,(24.) electrocoagularea, coagularea cu plasmă argon, scleroterapie, embolizarea vasului lezat. Terapia endoscopică este considerată opțiunea de bază în tratamentul leziunii Dieulafoy, iar tratamentul chirurgical sau embolizarea selectivă arterială (25.) se va efectua în caz de insucces a hemostazei endoscopice. Esența tratamentului chirurgical constă în excizia locală sau rezecția în pană a porțiunii afectate a stomacului.(26.)

Ectopia vasculară gastrică antrală este descrisă în anul 1953 de către J. Rider. Etiologia acestei boli nu este cunoscută. Histologic se determină hiperplazia plastei proprii a mucoasei stomacului cu ectasia și tromboza capilarelor stratului submucos. Desenul microscopic ale plicilor longitudinale, afectate de

staza regiunii antrale a stomacului amintește desenul coajei pepenului verde, în limba engleză «watermelon stomach». Această patologie se întâlnește mai des la vârsta de 60-80 de ani, manifestându-se clinic prin hemoragii digestive cronice. (27,28.)

Telangiectazia hemoragică ereditară (sindromul Osler-Weber-Rendu). *Sindromul Rendu Osler Weber* reprezintă o patologie genetică autosomal dominantă, care presupune o conexiune patologică între sistemul arterial și venos, sângele din arteriole pătrunde direct în venule în lipsa intermediară a capilarelor. Presiunea în venule este crescută, ceea ce de rând cu schimbările de structură în peretele vascular (diminuarea stratului muscular, a fibrelor colagene) contribuie la apariția anevrismelor. (29) Tabloul clinic al bolii constă din prezența hemoragiilor nazale, gasrointestinale, pulmonare, hepatice, lienale, spinale, cerebrale, conjunctivale, hemoragii în trunchi și membre. Are importanță prezența teleangiectaziilor tegumentare și a istoricului de teleangiectazie hemoragică ereditară. Hemoragiile în sindromul Rendu Osler Weber sînt de intensitate mică, recidivante, indolore, dar la 25% de pacienți pot fi înregistrate și hemoragii profuze. Afectarea tractului gastrointestinal este multiplă. Mai des se determină hemoragie concomitent în stomac și duoden. (30,31.)

Tratamentul hemoragiilor digestive, determinate de malformații vasculare, inclusiv teleangiectazia hemoragică ereditară, constă în utilizarea largă a metodelor de hemostază endoscopică (electrocoagularea, terapia sclerozantă). Rezultate pozitive sînt înregistrate după tratamentul cu sandostatină sau ocrestatin. În caz de recidivă a hemoragiei gastrice este indicată rezecția porțiunii afectate a stomacului. (32,33.)

Hemoragie din diverticuli gastrici. Diverticuli gastrici se întîlnesc extrem de rar și constituie 0,04% din studiile imagistice și 0.01–0.11% din esofagogastroduodenoscopia. Diverticuli gastrici obținuți în timpul vieții (falși) sînt expuși unui risc mai mare de complicații, care include hemoragia, perforația, malignizarea ultimului. (34.) Hemoragia diverticulară gastrică este determinată de ulcerile diverticulare, care apar pe fon de stază ale alimentelor în lumenul diverticulului, și mărirea hipersecreției gastrice. (35)

Tratamentul chirurgical al diverticulului este indicat: în diverticuli largi, simptomatici sau complicați cu hemoragie, perforație ori malignizare. Rezecția diverticulului poate fi efectuată pe cale laparoscopică sau deschisă. (36.) Unii autori au făcut hemostază prin embolizarea vasului cu hemoragie a diverticulului gastric. (37.)

Fistula aortoduodenală. *Fistula aortoduodenală* reprezintă o cazuistică în chirurgia de urgență, reprezintă greutate în stabilirea diagnosticului clinic și spre regret în marea majoritate este depistată în timpul autopsiei. Anevrișmul aortei abdominale se întâlnește la 0,16- 1,06% de autopsii și la 1,4-8,2

% pacienți cu vîrsta între 50 și 79 de ani. Eruperea anevrișmului aortei abdominale are loc în 65-85% în spațiul retroperitoneal, în 26% în duoden, și în 14-23% în cavitatea peritoneală liberă. (38.) Letalitatea în caz de erupere a anevrișmului aortei abdominale este între 40 și 90%. Eruperea anevrișmului aortei abdominale are loc mai frecvent în duoden, cu toate că sînt descrise cazuri de erupere în stomac, jejun și ileon. (39.) Simptomul tipic al erupției anevrișmului aortei în tractul digestiv este durerea acută abdominală, care o diferențiază de celelalte entități patologice care servesc drept sursă a hemoragiei digestive. Durerea iradiază în spate, regiunea inghinală, membrele inferioare. (39.) La pacient se determină o formațiune pulsatilă dureroasă a cavității peritoneale, la auscultația formațiunii se determine un suflu sistolic. În unele cazuri, prima manifestare a patologiei este tabloul clinic al ocluziei intestinale, determinată de tamponada lumenului intestinal cu chiaguri, iar semnele clinice ale hemoragiei digestive apar mai tîrziu. În caz de prezență a unei fistule înguste între anevrișm și duoden lumenul acesteia se poate tromba temporar și nu întotdeauna prima hemoragie poate fi letală. În diagnosticul instrumental al anevrișmului de aorta este utilizată tomografia computerizată cu angiografie și USG cavității abdominale. (40.)

Problema principală în tratamentul rupturii de anevrișm a aortei este hemostaza, care poate fi atinsă prin următoarele manevre: compresia aortei mai sus de porțiunea ce conține anevrișmul, sub arteriile renale, sub diafragm sau prin introducerea în aortă prin arterele axilare sau femurale a unui balon – obturator. (41.)

Tratamentul edovascular (EVAR – Endo Vascular Aneurysm Repair) presupune implantarea în lumenul aortei a unui stent – graft sau endograft, care reprezintă o asociere a stentului edovascular și a protezei vasculare. (42.)

Esogagul Barrett. *Esogagul Barrett* reprezintă prezența de țesut ectopic al mucoasei stomacului în esofag. Ulcerația esofagului este situată în apropierea joncțiunii esofagogastrice și are o incidență mare de hemoragie digestivă. (43.) În timpul examenului endoscopic al esofagului se determină ascensiunea epiteliului columnar proximal de joncțiunea esofagogastrică și prezența pliurilor mucoasei gastrice în această regiune, care are aspect de “limbi de flacari”. (44.) Tratamentul hemoragiei digestive în esogagul Barrett necesită înlăturarea substratului anatomic al mucoasei esofagului cu grad mic de displazie prin rezecție endoscopică sau ablație prin radiofrecvență. (45.) Rezeția de esofag este indicată în cazurile de displazie severă sau când a fost depistat cancerul de esofag. (46.)

Endometrioza stomacului. *Endometrioza* reprezintă o stare de prezență a endometriului ute-

rin în afara cavității uterului și se întâlnește la 10% de femei. Hemoragia determinată de endometrioza stomacului reprezintă o cauză extrem de rară a hemoragiilor digestive, în literatura de specialitate fiind elucidate cazuri unice. Cauza exactă a dezvoltării endometriozei stomacului nu se cunoaște, dar o cale posibilă de răspândire a țesutului endometrial poate fi implantarea în stomac al unui embol endometrial.(47)

Endometrioza gastrointestinală decurge de obicei asimptomatic, dar se poate uneori manifesta clinic prin: dureri abdominale sau pelviene, constipații, invaginații etc. Endometrioza afectează mai des intestinul sigmoid și rectul, mult mai rar intestinul subțire, iar afectarea stomacului reprezintă o cazuistică. În timpul FGDS se determină o tumoră submucoasă cu marginile netede. Ultrasonografia endoscopică (EUS) denotă prezența unei formațiuni heterogene sau hipoecogene în formă de semilună. EUS cu aspirația sau biopsia țesutului colectat permite de a determina prezența endometriozei în timpul examinării histologice.(48.)

Rezecția stomacului la distanța mai mare de 1 cm, de la marginile tumefacției este metoda de elecție în tratamentul endometriozei stomacului și a hemoragiei determinată de prezența endometriozei.(49.)

Tumorile rare ale stomacului. *Angiolipomul stomacului* este o tumoră rară benignă, care este formată din țesut adipos și vase proliferate, se întâlnește, de regulă, în țesutul adipos al trunchiului sau extremităților. Localizarea gastrică a angiolipomului se întâlnește extrem de rar. Angiolipomul reprezintă o tumoră încapsulată, de regulă cu dimensiunea până la 2 cm, situată mai des în regiunea antrală.(50.) La examenul endoscopic al stomacului se determină o masă sub formă de polip situată în stratul submucos, de culoare galbuie sau roșie, în funcție care element prevalează, lipoic sau vascular. Pacienții sunt asimptomatici sau au hemoragii cronice și anemie. Tratamentul este chirurgical și constă în ablația completă a tumorii, pentru a preveni recidiva.(52,53.)

Hemangiomul gastric. *Hemangiomul gastric* reprezintă o afecțiune vasculară benignă gastrică asociată cu proliferarea endoteliului, se întâlnește în 1,7% din totalitatea tumorilor benigne gastrice sau la 0,05% din toate tumorile tractului gastrointestinal. Din punct de vedere histologic hemangiomele se divizează în: capilare, cavernoase și mixte. (53)

Hemangiomul gastric deseori decurge asimptomatic și poate fi depistat ocazional în timpul unei examinări endoscopice a stomacului. Hemangiomul gastric simptomatic se manifestă prin dureri epigastrice și hemoragie digestivă. Hemoragia digestivă la asemenea pacienți este de obicei de intensitate mică sau ocultă din tumora de tip capilar, poate avea un debut brusc și grav în caz de hemoragie din hemangiome de tip cavernos. Pacienții prezintă vomă cu sînge sau zaț de cafea și melenă.(53,54.)

În timpul FGDS se depistează o masă vasculară submucoasă de culoare albastră întunecată sau roșu aprinsă, care poate să conțină și calcificate. Cu scop de apreciere a extinderii hemangiomului cavernos poate fi utilizată ultrasonografia endoscopică a stomacului.(54.) Tratamentul chirurgical, rezecția gastrică este considerată metoda de elecție în tratamentul hemangiomului gastric. În funcție de dimensiunile și localizarea hemangiomului gastric, poate fi utilizată rezecția în clin, subtotală sau totală a stomacului. Coagularea cu plasmă de argon este utilizată în tratamentul hemangiomelor la copii.(53,55.)

Tumorile stromale a stomacului. În literatura de limbă engleză mai este numită: soft tissue sarcoma. Tumorile stromale se dezvoltă din celulele interstițiale ale tractului gastrointestinal, care formează „scheletul” acestor organe, se întîlnesc de la esofag pînă la rect, dar se pot depista și în alte organe: prostată, splină, pancreas, spațiul retroperitoneal, mediastin, regiunea vulvovaginală. Tumorile stromale constituie 0.1–3% din toate tumorile tractului digestiv și 0,1-1% din tumorile stomacului. Localizarea mai frecventă a tumorilor stromale a tractului digestiv este stomacul (60%).(56.) Tabloul clinic al tumorilor stromale a stomacului se manifestă prin dureri abdominale sau prin hemoragie digestivă. Hemoragia se întîlnește în 30% din tumorile stromale ale tractului intestinal, manifestînduse prin hemoragie digestivă (hematemeză, melenă) sau hemoperitoneum. (57.) CT și IRM sînt utile pentru determinarea localizării și extinderii procesului tumoral. Diagnosticul poate fi confirmat în urma biopsiei efectuate în timpul FGDS și examinării histologice ulterioare.(58, 59.)

Hemoragia poate fi stopată pe cale endoscopică: injectarea la baza ulceracției a soluției de adrenalina sau etanol sau prin aplicarea de clipse hemostatice. Rezecția tumorii, la distanță nu mai mică de 1 cm de la marginea ei este metoda radicală de tratament al acestei patologii.(60.)

Hemoragiile gastroduodenale determinate de dereglări de coagulare. *Hemoragii digestive* persistente pot apărea ca rezultat al dereglărilor în sistemul de coagulare a sîngelui, care pot fi atît congenitale, cît și dobîndite în timpul vieții pacientului. În declanșarea hemoragiilor digestive ca factor etiologic congenital poate fi deficitul diferitor factori ai coagulării: factorului VIII (în caz de hemofilie A), factorul IX (în hemofilia B). Patologiile preexistente declanșării hemoragiilor digestive sînt: sindromul CID, coagulopatii pe fond de deficit ai factorilor II, VII, X, V, care se pot dezvolta la pacienții cu afecțiuni hepatice, disbacterioză, supradozaj de anticoagulante. (61) Diatezele hemoragice pot fi induse de trombocitopenii sau trombocitopatii. Trombocitopeniile apar în caz de formare a anticorpilor trombocitari sau în caz de distrugere a trombocitelor în urma unor infecții sau după utilizarea unor medicamente. Tromboci-

topeniile se pot manifesta prin prezanța hemoragiilor în tegumente, prin hemoragii nazale, în organele interne și în tractul digestiv.(62.)

Concluzii. Deoarece frecvența hemoragiilor descrise în articol este mică, fiecare caz elucidat în literatura de specialitate reprezintă un punct de reper ce ne poate ajuta în stabilirea diagnosticului clinic, și a tacticii de tratament în cazuri similare. În hemoragiile din papila duodenală mare angiografia CT permite nu numai de a stabili diagnosticul corect, dar la necesitate efectuarea hemostazei prin embolizare vasculară. La pacienții cu hipertensiune portală, în cazul lipsei hemoragiei din varicele joncțiunii esogastrice, din ulcerul gastroduodenal este necesar de exclus hemoragia din varicele atipice duodenale sau intestinale. În cazurile când sursele frecvente ale hemoragiei digestive superioare lipsesc în timpul examenului endoscopic este necesar de efectuat o examinare minuțioasă a mucoasei stomacului și duodenului, pentru a exclude leziunea Dieulafoy, ectopia vasculară gastrică antrală, fistula aortoduodenală, diverticuli gastroduodenali, tumorile stromale a stomacului. Colectarea datelor cu referire la compartimentul anamneza vieții pacientului ne va permite de a stabili prezența hemoragiei digestive determinată de telangiectazia hemoragică ereditară, sau de prezența dereglărilor de coagulare.

Bibliografie

- Ghidirim Gh., Cicala E., Guțu E., Rojnovani Gh., Dolghii A. Hemoragiile digestive superioare non-variceale. Ch.: Tipogr. AȘM, Chișinău, 2009. 464 p.
- Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л. Гастроэнтерология. Национальное руководство. Научно-практическое издание, 2008. стр 364-372.
- Степанов Ю.В., Залевский В.И., Косинский А.В. - Желудочно-кишечные кровотечения -г. Днепрпетровск, 2011 — 270 с.
- Leighton J.A., Goldstein J., et al. Obscure gastrointestinal bleeding // *Gastrointestinal Endoscopy*. – 2003. – Vol. 58, № 5. – P. 650-651
- Raju G.S., Gerson L., et al. AGA Institute technical review on obscure gastrointestinal bleeding // *Gastroenterology*. – 2007. – Vol. 133, № 5. – P. 1697-1699.
- Куликовский В.Ф., Карпачев А.А., Солошенко А.В., Ярош А.Л., С.Б. Николаев Клинические случаи редких кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта.// Научные ведомости. Серия: Медицина. Фармация. 2017. № 19 (268), выпуск 39.
- Ferreira J., Tavares A. B., Costa E., and Maciel J., "Hemosuccus pancreaticus: a rare complication of chronic pancreatitis," *BMJ Case Reports*, 2015.
- Han B., Song Z.-F., Sun B., "Hemosuccus pancreaticus: a rare cause of gastrointestinal bleeding," *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*, 2012, vol. 11, no. 5, pp. 479–488.
- Sonanis S, Layton B, Nicholson O, et al Splenic artery pseudoaneurysm and resultant haemosuccus pancreaticus *BMJ Case Reports CP* 2021;14:e239485.
- Regina de Oliveira R. S., Leopoldino da Silva G., Reis L.F. , et al Embolisation of branches of the superior mesenteric artery in the treatment of haemosuccus pancreaticus *BMJ Case Reports CP* 2019;12:e229110.
- Lermite E., Regenet N., Tuech J. et al., "Diagnosis and treatment of hemosuccus pancreaticus: development of endovascular management," *Pancreas*, 2007, vol. 34, no. 2, pp. 229–232.
- Cathcart S., Birk J. W., Tadros M., and Schuster M., "Hemobilia," *Journal of Clinical Gastroenterology*, vol. 51, no. 9, pp. 796–804, 2017.
- Zhou H.-B., "Hemobilia and other complications caused by percutaneous ultrasound-guided liver biopsy," *World Journal of Gastroenterology*, 2014, vol. 20, no. 13, pp. 3712–3715.
- Murugesan SD, Sathyanesan J, Lakshmanan A, Ramaswami S, Perumal S, Perumal SU, et al. Massive hemobilia: a diagnostic and therapeutic challenge. *World J Surg*. 2014;38(7):1755-62.
- Ramírez M, Restrepo-Castrillón J. Hemobilia, a rare cause of upper gastrointestinal bleeding. *Rev Colomb Gastroenterol*. 2021;36(2):263-266
- Feng W., Yue D., ZaiMing L. et al., "Iatrogenic hemobilia: imaging features and management with transcatheter arterial embolization in 30 patients," *Diagnostic and Interventional Radiology*, 2016, vol. 22, no. 4, pp. 371–377.
- Kim K. H. and Kim T. N., "Etiology, clinical features, and endoscopic management of hemobilia: a retrospective analysis of 37 cases," *The Korean Journal of Gastroenterology*, 2012, vol. 59, no. 4, pp. 296–302.
- Saad W, Lipper A, Saad N, et al. Ectopic varices: anatomical classification, hemodynamic classification, and hemodynamic-based management. *Tech Vasc Interv*. 2013;16:108–125.g.
- Park S, et al. Successful treatment of duodenal variceal bleeding by endoscopic clipping. *Clin Endosc*. 2013;46:403–406.
- Lienhart I., Lesne A., Couchonnal E., Rivory J., Sosa-Valencia L., Ponchon T. Massive duodenal variceal bleed: endoscopic ultrasonography of ruptured varix and successful endoscopic clipping treatment. *Endoscopy*. 2016;48(Suppl 1):E80–E81. doi: 10.1055/s-0042-102959. UCTN
- Elsebaey M.A., Tawfik M.A., Ezzat S., Selim A., Elashry H., Abd-El salam S. Endoscopic injection sclerotherapy versus N-Butyl-2 Cyanoacrylate injection in the management of actively bleeding esophageal varices: a randomized controlled trial. *BMC Gastroenterol*. 2019;19:23. doi: 10.1186/s12876-019-0940-1.
- McAvoy N.C., Plevris J.N., Hayes P.C. Human thrombin for the treatment of gastric and ectopic varices. *World J.Gastroenterol*.2012; 18 (41): 5912—7
- Заговеньев И.Г., Заговеньева С.Н. и др. Язва Дьюлафуа в практике хирургов больницы скорой медицинской помощи // Эндоскопическая хирургия. – 2013. – № 1. – С. 36-37
- Baxter M. Dieulafoys lesion: current trends in diagnosis and management. *Ann R Coll Surg Engl*. 2010;92(7):548–554
- Karahmet Fatih, Kilincalp S, Coskun. The efficiency of endoclips in maintaining the gastrointestinal bleeding-related Dieulafoys lesion. 2015;9.
- Barakat M, Hamed A, Shady A, Homsy M, Eskaros S. Endoscopic band ligation versus endoscopic hemoclip placement for Dieulafoy's lesion: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018 Sep;30(9):995–6.
- Alomari A, Fox V, Kamin D. Embolization of a bleeding Dieulafoy lesion of the duodenum in a child. *Case*

- report and review of the Literature. *Journal of Pediatric Surgery*. 2013; 48(1):e39-41.
26. Orlando, G., Luppino, I., Gervasi, R. et al. Surgery for a gastric Dieulafoy's lesion reveals an occult bleeding jejunal diverticulum. A case report. *BMC Surg* 12, S29 (2012). <https://doi.org/10.1186/1471-2482-12-S1-S29>.
 27. Ульянов Д.В., Канарейцева Т.Д., Ким Д.О. Артериовенозные мальформации желудка как причина рецидивирующих желудочно-кишечных кровотечений // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2010. – № 11. – С. 107, 109-110.
 28. Naidu H., Huang Q., Mashimo H. Gastric antral vascular ectasia: the evolution of therapeutic modalities // *Endoscopy International Open*. – 2014. – № 2. – P. 67-68.
 29. Sabba C, Pasculli G, Rendu-Osler-Weber disease: experience with 56 patients. *Ann Ital MedInt*. 2002 Jul-Sep;17(3):173-9.
 30. Kjeldsen AD, Kjeldsen J. Gastrointestinal bleeding in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:415.31.
 31. Brinjikji W, Iyer VN, Yamaki V, et al. Neurovascular Manifestations of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia: A Consecutive Series of 376 Patients during 15 Years. *AJNR Am J Neuroradiol* 2016; 37:1479.32.
 32. Govani FS, Shovlin CL. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: a clinical and scientific review. *Eur J Hum Genet* 2009; 17:860.
 33. Li S., Wang S.J., Zhao Y.Q. Clinical features and treatment of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97: e11687.
 34. Lhewa T, Zhang Z, Rozelle C, Terry A. Gastric antral diverticulum with heterotopic pancreas in a teenage patient. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011 Nov;53(5):471. doi: 10.1097/MPG.0b013e31821b0cd3. PMID: 22020538.
 35. Chen J, Su W, Chang C, Lin H: Bleeding from gastric diverticulum. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008, 23: 336-10.1111/j.1440-1746.2007.05301.x.
 36. Schiller AH, Roggendorf B, Delker-Wegener S, et al: Laparoscopic resection of gastric diverticula: two case reports. *Zentralbl Chir*. 2007, 132: 251- 255.
 37. Weng CL, Ku JW, Tseng YC, et al. Duodenal diverticular bleeding successfully treated using transcatheter arterial embolization: A case report. *J Radiol Sci* 2015; 40:71-4.
 38. Затевахин И.И. Матюшкин А.В. Осложненные аневризмы абдоминальной аорты. – М., 2010. – 208 с.
 39. Евдокимов А.Г., Тополянский В.Д. Болезни артерий и вен. М Академия 2006; 93-102.
 40. Убайдуллаева В.У., Магруппов Б.А. Случай нетипичного прорыва аневризмы брюшной аорты. *Вестник экстренной медицины*. – 2013. – №2. – С. 69-71.
 41. Национальные рекомендации по ведению пациентов с аневризмами брюшной аорты (Российский согласительный документ). – М., 2013. – 74 с.
 42. Management of abdominal aortic aneurysms. Clinical practice guidelines of the European Society for Vascular Surgery // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg*. – 2011. – Vol. 41, Suppl. 1. – P. S1-S58.
 43. Murphy PP, Ballinger PJ, Massey BT, Shaker R, Hogan WJ. Discrete ulcers in Barrett's esophagus: relationship to acute gastrointestinal bleeding. *Endoscopy*. 1998 May;30(4):367-70. doi: 10.1055/s-2007-1001284.
 44. Petrakis IE, Sciacca V, Iacone C. Diagnosis and treatment of Barrett's oesophagus. A general survey. *Acta Chir Belg*. 2001 Mar-Apr;101(2):53-8.
 45. Bergman J, di Pietro M. Endoscopic management of Barrett's esophagus: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement. *Endoscopy*. 2017;49(2):191-198. doi: 10.1055/s-0042-122140
 46. Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG, Gerson LB; American College of Gastroenterology. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus. *Am. J. Gastroenterol*. 2016;111(1):30-50. doi: 10.1038/ajg.2015.322
 47. Kashyap P, Medeiros F, Levy M, Larson M. Unusual submucosal tumor in the stomach. Diagnosis: endometriosis. *Gastroenterology*. 2011;140:e7-e8.
 48. Mekky MA, Yamao K, Sawaki A, et al. Diagnostic utility of EUS-guided FNA in patients with gastric submucosal tumors. *Gastrointest Endosc*. 2010;71:913-919.
 49. Nishida T, Kawai N, Yamaguchi S, Nishida Y. Submucosal tumors: comprehensive guide for the diagnosis and therapy of gastrointestinal submucosal tumors. *Dig Endosc*. 2013;25:479-489.
 50. Yong-Jun Liu, MD, PhD; Dipti M. Karamchandani, MD. Gastric Angiolipoma: A Rare Entity *Arch Pathol Lab Med* (2017) 141 (6): 862-866. <https://doi.org/10.5858/arpa.2016-0239-RS>
 51. DeRidder P.H., Levine A.J., Katta J.J., Catto J.A. Angiolipoma of the stomach as a cause of chronic upper gastrointestinal bleeding. *Surg Endosc*. 1989;3(2):106-108.
 52. Nam Y.H., Park S.C., Kim H.J., et al. Angiolipoma of the stomach presenting with anaemia. *Prz Gastroenterol* 2014;9(6):371-374.
 53. Zong L, Chen P, Shi GH, Wang L. Gastric cavernous hemangioma: a rare case with upper gastrointestinal bleeding. *Oncol Lett*. 2011;2(6):1073-5.
 54. Hu J, Sao H, Sun S. Role of endoscopic ultrasound for the diagnosis of isolated gastric cavernous haemangioma. *J Clin Diagn Res*. 2016;10(9):XD03-4.
 55. Lee YA, Chun P, Hwang EH, Lee YJ, Kim CW, Park JH. Gastric hemangioma treated with argon plasma coagulation in a newborn infant. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2017;20(2):134-7.
 56. Parabol M., DeRogatis M.J., Boaz A.M, Grasso S.A., Is-sack P.S., Duarte D.A, et al. Gastrointestinal stromal tumors: a comprehensive review *J. Gastrointest. Oncol.*, 10 (1) (2018), pp. 144-154.
 57. Seya T., Tanaka N., Yokoi K., Shinji S., Oaki Y., Tajiri T. – Life-threatening bleeding from gastrointestinal stromal tumour of the stomach; *J Nippon Med Sch* (2008); 75: 5.
 58. Huang Y., Zhao R., Cui Y., Wang Y., Xia L., Chen Y., Zhou Y., Wu X. – Effect of gastrointestinal bleeding on gastrointestinal stromal tumour patients: a retrospective cohort study; *Med Sci Monit* (2018); 24: 363-369.
 59. Liu Q, Li Y, Dong M, Kong F, Dong Q. Gastrointestinal bleeding is an independent risk factor for poor prognosis in GIST patients. *Biomed Res Int*. 2017;2017:7152406.
 60. Lanke G, Lee JH. How best to manage gastrointestinal stromal tumor. *World J Clin Oncol*. 2017;8:135-144.
 61. Qiao Z, Chen Y, Shi W, Yang J, Song Y, Shen J. Glanzmann's thrombasthenia with spontaneous upper gastrointestinal bleeding: a case report. *J Int Med Res*. 2020 Mar;48(3):300060520904849. doi: 10.1177/0300060520904849.
 62. Gadó K, Domján G. Thrombocytopenia. *Orv Hetil*. 2014 Feb 23;155(8):291-303. doi: 10.1556/OH.2014.29822.

HERNII OMBILICALE CU ASCITĂ ȘI SINDROM DE COMPARTIMENT ABDOMINAL REZOLVATE PRIN PLASTIE ALOTISULARĂ CU DRENAJ ÎN ȚESUTUL SUBCUTANAT ANTERIOR

Bour Alin¹, Sîngereanu Andrei², Maloghin Vasile^{1,2},
Bescheru Eugen³, Strelțov Liubovi³

¹Catedra Chirurgie nr.5, IP USMF „Nicolae Testemițanu”

²IMSP SCM „Sfântul Arhanghel Mihail”

³Catedra Chirurgie nr.1, IP USMF „Nicolae Testemițanu”

Autorul corespondent: Andrei Sîngereanu, e- mail: ndreisingereanu@gmail.com

Rezumat

Este prezentat studiu a 47 cazuri hernii ombelicale de compartiment abdominal secundar patologiei hepatice cu ascită, rezolvate prin fenestrare anterioară cu drenajul lichidului în peretele subcutanat anterior pe parcursul anilor 2008-2018 operați la ÎMSP SCM Sfântul Arhanghel Mihail. Elementul de bază al studiului este reprofilarea absorbției lichidului ascitic spre bazinul Venei Cave Inferioare din albia Venei Portae. Analiza postoperatorie la distanță permite a constata eficiența metodei, aplicată la rezolvarea sindromului de compartiment secundar ascitei cirotice.

Cuvinte cheie: hernii, ascită, ciroză

Summary

Umbilical hernias with ascites and abdominal compartment syndrome are solved by allotisular plasty with drainage in the anterior subcutaneous tissue

A study of 47 cases of umbilical hernias with compartment syndrome secondary to liver pathology with ascites, resolved by anterior fenestration with fluid drainage in the anterior subcutaneous wall over 2008-2018 surgical treated at IMSP SCM „Sf. Arhanghel Mihail”. The study’s focus is the redirection of the ascitic fluid absorption to the inferior vena cava from the portal vein. Remote surgical postintervention analysis allows to ascertain the effectiveness of the applied method in resolving compartment syndrome secondary of cirrhotic ascites.

Keywords: hernias, ascites, cirrhosis

Резюме

Пупочные грыжи с асцитом и абдоминальным компартмент-синдромом решаются сеткой с дренированием в переднюю подкожную клетчатку.

Представлено исследование 47 случаев пупочных грыж с компартмент-синдромом при патологии печени с асцитом, операцией методом передней фенестрации с дренированием жидкости в подкожной клетчатки в период 2008-2018 годов, оперированных в клинической муниципальной больнице «Св. Архангел Михаил». В центре внимания исследования - перенаправление всасывания асцитической жидкости в нижней полой вены из воротной вены. Отдаленный послеоперационный анализ позволяет установить эффективность применяемого метода в решении компартмент-синдрома в последствии цирротического асцита.

Ключевые слова: грыжи, асцит, цирроз печени

Introducere. Hernia de tensiune apare la 20% dintre pacienții cu ciroză hepatică complicată cu ascită. Datorită presiunii intraabdominale (sindrom de compartiment abdominal) secundară ascitei, hernia ombilicală la acești pacienți este o provocare chirurgicală. Controlul ascitei este elementul principal pentru reducerea recurenței herniei și a complicațiilor postoperatorii, precum infecția plăgii, eviscerația, drenarea ascitei și peritonita. Paracenteza intermitentă, cateterul de dializă peritoneală temporară sau șunturile portosistemice intra- sau extrahepatice pot fi necesare pentru controlul ascitei. Cura herniei este indicată la bolnavii la care tratamentul medical este eficient în controlul ascitei. Pacienții care au o perspectivă bună în intervalul 3-6 luni, hernioplastia trebuie efectuată în timpul transplantului hepatic. Tratamentul chirurgical al herniei ombilicale cu plasă sintetică este asociată cu o rată de recurență mai

mică, dar cu un risc înalt de infectare a plăgii postoperatorii. Unele studii au demonstrat avantaje ale hernioplastiei ombilicale laparoscopice la pacienții cronici versus tratamentul chirurgical deschis. Cirozele hepatice cu ascită progresivă sunt cauza etiologică preponderentă în apariția herniilor ombilicale de tensiune cu sindrom de compartiment abdominal.

Hernioplastia ombilicală la astfel de pacienți este de obicei temporizată sau refuzată din cauza ratei de morbiditate și mortalitate postoperatorii ridicate. Totodată, rapoarte recente recomandă o intervenție chirurgicală electivă la acești pacienți cu o pregătire preoperatorie pentru a evita operațiile de urgență ulterioare.

Cura chirurgicală a herniilor în astfel de condiții necesită o abordare particulară.

Scopul lucrării a fost analiza rezultatelor trata-

mentului chirurgical al pacienților cu hernii ombilicale însoțite de sindrom de compartiment abdominal rezolvate prin hernioplastie tension free cu fenestrare peritoneală.

Obiectivele studiului au fost: Analiza etiologiei cirozelor hepatice la pacienții cu hernii ombilicale patologice; Implementare metodei curei chirurgicale a herniilor ombilicale la pacienți cu ciroză hepatică și ascită rezistentă prin fenestrarea peritoneală anterioară; Argumentarea căilor de migrare a lichidului ascitic și micșorarea sindromului de compartiment abdominal după fenestrarea peritoneală anterioară; Analiza complicațiilor postoperatorii după cura chirurgicală a herniilor ombilicale însoțite de ascită prin fenestrarea peritoneală anterioară.

Material și metode. Studiul cuprinde 47 pacienți cu ciroză hepatică cu ascită, operați în incinta Spitalului Clinic „Sfântul Arhanghel Mihail” în perioada anilor 2008-2018 cu hernii ombilicale patologice, la care s-a efectuat plastie utilizând grefa din polipropilenă prin metoda TENSION FREE de substituție plasată intraabdominal și fenestrarea cavității peritoneale. Criteriile de includere au fost: pacienții cu hernii ombilicale patologice, prezența cirozei hepatice cu ascită. Criteriile de excludere au fost: pacienții operați la care n-a fost utilizată grefa din polipropilenă, bolnavii care la momentul operației nu prezentau ascită. Vârsta medie a pacienților a fost 52,2 +9,26 ani. Repartizarea pe sex a lotului de studiu 32 femei, 15 bărbați. HVC-12 (25,53%), HVB-9 (19,15%), HVB+D – 10 (21,28%), HVBC-5 (10,64%), hepatita toxică – 11(23,45%). Repartizarea pacienților după gravitatea cirozei hepatice: Cild Pugh A- 12 (25,53%), Cild Pugh B- 21 (44,68%), Cild Pugh C- 14 (29,79%).

O mare parte din pacienți (35(74,47%)) au fost operați de urgență în lacerția peretelui abdominal anterior cu necroza pielii regiunii ombilicale și ascitoree.

Pacienții au fost operați prin herniotomie cu excizie de ombilic și plastie utilizând grefa polipropilenă prin metoda TENSION FREE plasată intraabdominal cu protejare de oment și fenestrarea cavității peritoneale în spațiu subcutanat anterior. Postoperator la 4-6 zi s-a utilizat metoda de marcarea pigmentară cu albastru de metilen a lichidului ascitic.

Rezultate. În perioada postoperatorie precoce prin marcarea lichidului ascitic constatăm pigmentarea țesutului subcutanat a peretelui abdominal, care ulterior sa eliminat cu urina. S-au prezentat la control programat repetat la 1 lună – 28 pacienți (59,57%), la 3 luni – 21 (44,68%), la 6 luni – 14 bolnavi (29,78%) cu ascită abdominală cantitate moderată confirmată imagistic fără sindrom de compartiment abdominal marcat. Analiza complicațiilor postoperatorii a demonstrat un caz de ascitoree și un caz de infectare a plăgii postoperatorii.

Discuții. Se prezintă o patologie ce se manifestă cu dereglări poliorganice (hepatice, renale, cardiace)

ce este însoțită de ascită și hernie de perete abdominal și sindrom de compartiment abdominal. Hernia ombilicală e o afecțiune des întâlnită în cazul adulților, cei mai afectați fiind cei care au ciroză hepatică, fumătorii, femeile însărcinate sau cele cu probleme de tranzit intestinal. Ce simptome de hernie ombilicală putem experimenta și care sunt metodele de tratament.

Pentru o astfel de problemă se impune cât mai repede operația pentru că în lipsa ei se poate ajunge la blocarea intestinului și chiar la deces.

Tematica este o provocare pentru toți chirurgii care foarte des întâlnesc solicitarea rezolvării defecului cu un act chirurgical.

La momentul actual este propusă o rezolvare a colecției abdominale cu cerc vicios hipertensiv portal prin migrare in alt bazin venos.

Concluzii:

1. Cirozele hepatice la pacienții cu hernii ombilicale și ascită în mare majoritate sunt de etiologie virală (76,55%).
2. Implementarea fenestrării anterioare peritoneale în contextul curei chirurgicale a herniei ombilicale patologice scade volumul de ascită în perioada postoperatorie micșorând astfel rata de ascitoree și riscul infectării plăgii.
3. Migrarea lichidului abdominal în spațiul subcutanat prin fenestrare ombilicală contribuie la rezorbția lui în vena cavă inferioară ocolind sistemul portal, astfel micșorând hipertensiunea portală și volumul ascitei.

Mulțumiri. Mulțumiri aduse ÎMSP SCM Sf. Arh. Mihail pentru baza de date și tehnici oferite pentru studiu stiințific după școlarizare a fiecărui pacient aparte.

Declarație de conflict de interese. Autorii declară lipsa conflictului de interese.

Bibliografie

1. Făgărășanu, I., Ionescu-Bujor, C., Aloman, D., Albu, E. Chirurgia ficatului și căilor biliare. Editura Academiei Socialiste Române 1967.
2. Sabău, D., Oprescu, S. Chirurgia defecte perete abdominal. Editura Medicală București 1989.
3. Gavrițaș, F., Oprea, V. Chirurgia peretelui abdominal. Editura Univrsitară Iulius Hațiegeanu 2006.
4. Zolingher-jun, R. M., Zolingher-sr, R. M. Atlas de chirurgie operatorie.
5. Appleby, P.W., Martin, T.A., Hope WW. Umbilical Hernia Repair: Overview of Approaches and Review of Literature. Surg Clin North Am. 2018 Jun;98(3):561-576. doi: 10.1016/j.suc.2018.02.001. Epub 2018 Mar 12. PMID: 29754622.
6. Егиева, В.Н. Натяжная герниопластика. М. 2002 г.
7. Белоконев, В.Н. и соавт. Патогенез и хирургическое лечение послеоперационных вентральных грыж. М. 2005 г.
8. Славин, А. Е. и соавт. Осложнение хирургии грыж живота, М.2005 г.
9. Столяров, Е.А. и соавт. Оперативная хирургия наружных брюшных грыж. М.2004 г.

INSULINOMUL PANCREATIC. DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT

Adrian Hotineanu, Anatol Cazac, Sergiu Burgoci, Vladislav Niță

Catedra de chirurgie nr. 2, LCȘ „Chirurgie reconstructivă a tractului digestiv”,

IP USMF „Nicolae Testemițanu”;

IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”

Autorul corespondent: Cazac Anatol, e-mail: cazacanatol@mail.ru

Rezumat

În perioada 1993 - 2021 în cadrul Catedrei Chirurgie nr.2, IMSP SCR „Timofei Moșneaga” au fost internați și operați 15 pacienți, cu vârsta medie 47 ani (limitele absolute 36-73 ani), cu diagnosticul de tumoare neuroendocrină pancreatică (TNEP) „Insulinom pancreatic”. Diagnosticul a fost stabilit tardiv, datorită simptomatologiei neurologice severe, care a condus la adresări și internări anterioare în serviciile de neurologie, psihiatrie și endocrinologie. Simptomatologia insulinomului pancreatic a fost predominantă de simptomele neuroglicopenice, adrenergice și digestive. Diagnosticul de laborator a suspectat prezența tumorii prin intermediul aprecierii nivelului glucozei serice scăzute, creșterea insulinei serice și peptidului C. Localizarea tumorii a fost stabilită prin următoarele metode imagistice: USG abdominală, CT în regim standard și angiografic, RMN. Intervențiile chirurgicale efectuate au fost: pancreatectomie corporo – caudală cu prezervarea splinei - 5(33,33%) cazuri, pancreatectomie corporo – caudală fără prezervarea splinei - 4(26,67%) cazuri și enuclearea tumorii – 6 (40,0%) cazuri. Diagnosticul de insulinom pancreatic a fost confirmat postoperator în toate cazurile prin efectuarea examenului histopatologic al țesuturilor rezecate.

Cuvinte-cheie: insulinom pancreatic, diagnostic, tratament

Summary

Pancreatic insulinoma. Diagnosis and treatment

In the period 1993 - 2021 within the Department of Surgery no. 2, IMSP SCR „Timofei Moșneaga” 15 patients were hospitalized and operated on (including one patient with recurrent insulinoma - over 8 years old), average age 49.2 years (absolute limits 36- 73 years old), with the diagnosis of pancreatic neuroendocrine tumor (PNEP) „Pancreatic insulinoma”. The diagnosis was established late, due to the severe neurological symptoms, which led to earlier referrals and admissions to the neurology, psychiatry and endocrinology services. The symptomatology of pancreatic insulinoma was dominated by neuroglycopenic, adrenergic and digestive symptoms. The laboratory diagnosis suspected the presence of the tumor by assessing the low serum glucose level, the increase in serum insulin and C peptide. The location of the tumor was established by the following imaging methods: abdominal USG, CT in standard and angiographic mode, MRI. The surgical interventions performed were: corporo-caudal pancreatectomy with spleen preservation 5 (33.33%) cases, corporo-caudal pancreatectomy without spleen preservation - 4 (26.67%) cases and tumor enucleation - 6 (40.0%) cases. The diagnosis of pancreatic insulinoma was confirmed postoperatively in all cases by performing histopathological examination of the resected tissues.

Keywords: pancreatic insulinoma, diagnosis, treatment

Резюме

Инсулинома поджелудочной железы. Диагностика и лечение

В период с 1993 по 2021 год на кафедре хирургии № 2, РКБ «Тимофей Мошняга» госпитализировано и оперировано 15 больных (в том числе 1 больной с рецидивом инсулиномы - старше 8 лет), средний возраст 49,2 года (абсолютные пределы 36-73 года), с диагнозом: нейроэндокринная опухоль поджелудочной железы - «Инсулинома поджелудочной железы». Диагноз был установлен поздно из-за выраженной неврологической симптоматики, что привело к более раннему обращению и госпитализации в неврологическую, психиатрическую и эндокринологическую службы. В симптоматике инсулиномы поджелудочной железы преобладали нейрогликопенические, адренергические и пищеварительные симптомы. Лабораторная диагностика - оценка низкого уровня глюкозы в сыворотке, повышения сывороточного инсулина и пептида С. Локализация опухоли устанавливалась следующими методами визуализации: УЗИ брюшной полости, КТ в стандартном и ангиографическом режимах, МРТ. Выполнены оперативные вмешательства: резекция тела и хвоста поджелудочной железы с сохранением селезенки - 5 (33,33%), резекция тела и хвоста поджелудочной железы без сохранения селезенки - 4 (26,67%) и энуклеация опухоли - 6 (40,0%). Диагноз инсулиномы поджелудочной железы был подтвержден в послеоперационном периоде во всех случаях путем проведения гистопатологического исследования резецированных тканей.

Ключевые слова: инсулинома поджелудочной железы, диагностика, лечение

Introducere. Insulinoamele sunt tumori neuro-endocrine funcționale pancreatice cu o incidență de 1-4 cazuri per milion populație pe an. Deși sunt rare, totuși reprezintă cea mai frecventă formă de tumori funcționale pancreatice [5]. Insulinoamele apar de obicei sporadic, dar într-un număr mic de cazuri se prezintă ca parte a unui sindrom moștenit, cel mai frecvent ca o componentă a neoplaziei endocrine multiple tip 1 (MEN-1; <5%) și mai rar în boala von Hippel-Lindau (VHL), neurofibromatoza 1 (NF-1) și scleroza tuberoasă (TS) [14]. Ca regulă insulinoamele reprezintă tumori benigne, dar pînă la 10% din cazuri sunt tumori maligne, iar 5% metastazează [39].

Tumorigeneză a TNEP implică o acumulare de numeroase evenimente genetice, inclusiv activarea oncogenelor și inactivarea genelor supresoare tumorale. Este cunoscut faptul că o creștere cronică a nivelului de glucoză induce proliferarea celulelor b pancreatice. Mutațiile genetice care imită stimularea glucozei pot promova proliferarea celulelor endocrine rezultând dezvoltarea TNEP. De asemenea, mutații inactivante în MEN 1, o genă ce codifică menina care controlează progresia ciclului G1/S, sunt frecvente la pacienții TNEP sporadice (44%). Mai mult, mutațiile în genele de control al daunelor ADN, cum ar fi DAXX (death domain associated protein), sunt, de asemenea, legate de TNEP (43%). DAXX induce p53 și oprește mitoza [40] DAXX/ATRX, and the mammalian target of rapamycin (mTOR. Incidența ridicată a mutațiilor DAXX în TNEP indică afectarea progresiei G1/S controlate de p53 în dezvoltarea tumorii [37] CDKN2A/p16, TP53, SMAD4/DPC4, DAXX, ATRX, PTEN, Bcl2, and RB1 by immunohistochemistry and/or targeted exomic sequencing in surgically resected specimens of 9 small cell NECs, 10 large cell NECs, and 11 well-differentiated neuroendocrine tumors (PanNETs).

Material și metode. Studiul dat se bazează pe datele a 15 pacienți internați și operați în cadrul Clinicii Chirurgie nr. 2 a Spitalului Clinic Republican în perioada 1992-2021 cu vârsta medie 47 ani (limitele absolute 36 – 73 ani), cu diagnosticul de „Insulinom pancreatic”. Diagnosticul, datorită simptomatologiei neuro - psihice severe, care a condus la adresări și internări anterioare în serviciile de neurologie, psihiatrie și endocrinologie, a fost stabilit tardiv.

Scopul lucrării a constat în studierea particularităților clinico paraclinice, analiza rezultatelor tratamentului chirurgical contemporan al pacienților cu insulinom pancreatic.

Sarcinile specifice propuse: determinarea simptomatologiei pacienților cu insulinom pancreatic; aprecierea sensibilității metodelor de laborator a pacienților cu insulinom pancreatic; determinarea sensibilității metodelor instrumentale de diagnostic al pacienților cu tumoare pancreatică neuroendocrină „Insulinom pancreatic”, în comparație cu datele

din sursele bibliografice specializate; aprecierea tehnicilor, rezultatelor tratamentului chirurgical și evoluției post- operatorie a pacienților cu insulinom pancreatic.

Rezultate și discuții. Vârsta medie de depistare a tumorilor a fost de 47 ani (limitele absolute 36 - 73 ani), iar repartizarea pe sexe a fost următoarea: 12 (80,0%) persoane de sex feminin și 3 (20%) de sex masculin, în literatura de specialitate stipulându-se o repartizare pe sexe de 60% la 40% în favoarea sexului feminin, iar vârsta cu o incidență mai mare fiind între decada a treia și a cincea de viață [16] originating in the pancreas, difficult to diagnose and to treat. Due to its rarity, insulinomas are a not well-known pathological entity; thus, the diagnostic process is frequently a medical challenge with many possible differential diagnoses. The diagnostic process varies between non-invasive procedures, such as the fasting test or imaging techniques, and invasive ones. Insulinomas are rarely malignant, but the glycemic imbalance correlated with this tumor can frequently alter the quality of life of the patients and the consequent hypoglycemia can be extremely dangerous. Moreover, insulinomas can be associated with different genetic syndromes, such as Multiple Endocrine Neoplasia 1, accompanied by other specific symptoms. There are many different treatment strategies, depending on the need to control symptoms or control diseases progression, the only curative one being surgery. Methods and results: We reviewed the evidences present in the literature on insulinomas and reported its main clinical characteristics and management strategies. Conclusion: The aim of this review of the literature is to present the current knowledge on insulinomas, exploring the main clinical characteristics, the diagnostic tools, and the therapeutic strategies.»author»: [«dropping-particle»:»»,»family»:»Maggio»,»given»:»I.»»,»non-dropping-particle»:»»,»parse-names»:false,»suffix»:»»}, {«dropping-particle»:»»,»family»:»Mollica»,»given»:»V.»»,»non-dropping-particle»:»»,»parse-names»:false,»suffix»:»»}, {«dropping-particle»:»»,»family»:»Brighi»,»given»:»N.»»,»non-dropping-particle»:»»,»parse-names»:false,»suffix»:»»}, {«dropping-particle»:»»,»family»:»Lamberti»,»given»:»G.»»,»non-dropping-particle»:»»,»parse-names»:false,»suffix»:»»}, {«dropping-particle»:»»,»family»:»Manuzzi»,»given»:»L.»»,»non-dropping-particle»:»»,»parse-names»:false,»suffix»:»»}, {«dropping-particle»:»»,»family»:»Ricci»,»given»:»A. D.»»,»non-dropping-particle»:»»,»parse-names»:false,»suffix»:»»}, {«dropping-particle»:»»,»family»:»Camp ana»,»given»:»D.»»,»non-dropping-particle»:»»,»parse-names»:false,»suffix»:»»}], »container-title»:»Journal of Endocrinological Investigation», »id»:»ITEM-1 », » i s s u e » : » 2 », » i s s u e d » : { « d a t e - p a r t s » : [[« 2 0 2 0 »]] }, » title » : » The functioning side of the pancreas: a review on insulinomas », » type » : » article »,

»volume»:»43»},»uris»:»[«http://www.mendeley.com/documents/?uuid=896a1334-f02b-3104-bc4d-ffd5ef96681c»]},»mendeley»:»{«formattedCitation»:»[16]»,»plainTextFormattedCitation»:»[16]»,»previouslyFormattedCitation»:»[6]»,»properties»:»{«notelIndex»:»0}»,»schema»:»https://github.com/citation-style-language/schema/raw/master/csl-citation.json»}.

Media duratei manifestărilor clinice până la stabilirea unui diagnostic de lucru a fost de 3,02 ani (tabelul 1), media raportată în studiile de specialitate fiind 1,5 [10] ani dar se poate prelungi pînă la 4 ani la 20% din pacienți [22] adresarea primară fiind în secțiile de neurologie [20].

Tabelul 1.

Durata evoluției clinice până la diagnostic

Timpu de la debut	Nr. cazuri	Procentajul
< 0,5 ani	1	6,67 %
0,5 – 2 ani	5	33,33 %
2 – 4 ani	4	26,67 %
4 – 6 ani	4	26,67 %
6 – 8 ani	1	6,67 %

Severitatea simptomatologiei în cazurile studiate este direct proporțională cu durata intervalului de timp până la depistare și invers proporțională cu vârsta pacienților.

Simptomele consecutive hipoglicemiei sunt clasificate în 2 categorii majore: autonome și neuroglicopenice [32]. Cele autonome apar la o scăderea rapidă a nivelului de glucoză sub 3,3 mmol/l (60mg/dl) în sânge, agravându-se la o glicemie sub 2,8 mmol (50mg/dl) [20] ca rezultat al eliberării reflectorii de catecolamine și acetilcolină [38] hypoglycemic coma. Chronic hypoglycemia leads to irreversible changes in the central nervous system, while forced frequent meals with high carbohydrate content in order to correct hypoglycemia significantly increases body weight, until morbid obesity develops. Hence, the hypoglycemic syndrome is a topical problem of contemporary medicine. Insulinoma is the most common cause of pancreatogenous hypoglycemia in patients without diabetes mellitus. Exogenous administration of hypoglycemic agents, severe multiple organ and tumor pathologies, sequelae of bariatric surgery, deficiency of contrainsular hormones, genetically determined enzyme disorders and autoimmune diseases may also cause the hypoglycemic syndrome. The primary diagnostic tasks determining the choice of the treatment approach involve confirming the hypoglycemic syndrome and determining its etiology. The test after 3-day-long fasting and other tests are used for this purpose. In this review, we discuss the main causes and features of pathogenesis of the hypoglycemic syndrome, as well as criteria of differential diagnosis and the possibility of introducing new dia-

gnostic tests and markers.»author»:»[«dropping-particle»:»»,»family»:»Yukina»,»given»:»Marina Y.»»,»non-dropping-particle»:»»,»parse-names»:»false»,»suffix»:»»}],»{«dropping-particle»:»»,»family»:»Nuralieva»,»given»:»Nurana F.»»,»non-dropping-particle»:»»,»parse-names»:»false»,»suffix»:»»}],»{«dropping-particle»:»»,»family»:»Troshina»,»given»:»Ekaterina A.»»,»non-dropping-particle»:»»,»parse-names»:»false»,»suffix»:»»}],»{«dropping-particle»:»»,»family»:»Kuznetsov»,»given»:»Nikolay S.»»,»non-dropping-particle»:»»,»parse-names»:»false»,»suffix»:»»}],»{«dropping-particle»:»»,»family»:»Platonova»,»given»:»Nadezhda M.»»,»non-dropping-particle»:»»,»parse-names»:»false»,»suffix»:»»}],»container-title»:»Problems of Endocrinology»,»id»:»ITEM-1»,»issue»:»4»,»issued»:»[«date-parts»:»[«2017»,»9»,»19»]],»page»:»245-256»,»publisher»:»Meditsina»,»title»:»The hypoglycemic syndrome (insulinoma. Gravitatea simptomelor autonome sunt invers proporționale cu progresia hipoglicemiei, fiind cel mai bine pronunțate la debut acut. Manifestările autonome, atunci când sunt prezente, preced manifestările neuroglicopenice, funcționând astfel ca un sistem de avertizare timpurie [31].

În lotul studiat simptomele majore au fost cele neuropsihice – dominante în 5 (33,34%) cazuri, simptome adrenergice – dominante în 8 (53,33%) cazuri și simptome digestive – dominante în 2 (13,33%), iar distribuția lor printre cazuri fiind următoarea:

Din simptome neuroglicopenice, crizele hipoglicemice cu pierderea cunoștinței au fost în 11 (73,33%) cazuri. Convulsii, fatigabilitate, amețeli și cefalee au fost în 8 (53,33%) cazuri. Tulburări de memorie, atenție, vorbire cu agitație, neliniște și confuzii au fost în 5 (33,33%) cazuri; Tulburări motrice și cognitive, somnolență, parestezii a membrilor inferioare și superioare, au fost prezente în 2 (13,33%) cazuri.

Din simptomele adrenergice s-au înregistrat transpirații profuze în 9 (60,0%) cazuri, tremor cu palpații și paloare în 6 (40,0%) cazuri, dureri precordiale în 5 (33,33%) cazuri și dispnee în 1 (6,67%) caz.

Simptome digestive s-au evidențiat prin discomfort abdominal, dureri epigastrale, grețuri în 5 (33,33%) cazuri, senzații de foame intensă în 8 (53,33%) cazuri și vomă – 2 (13,33%) cazuri. Obezitatea a fost susceptibilă de a se asocia cu insulinomul la 5 (33,33%) pacienți. Manifestări Cushingoidice, 1 (6,67%) caz, au fost determinate de administrarea zilnică a corticosteroizilor precum și de maladia în cauză.

Cu toate acestea, atunci când există o disfuncție simpatică (de exemplu, neuropatie autonomă diabetică) sau când sunt utilizate blocante adrenergice fie colinergice, aceste semne și simptome pot rămâne neobservate [31].

Prezentarea clinică patognomonică este cunoscută sub denumirea de „triada lui Whipple” [20, 22, 34]:

- simptome și semne de hipoglicemie,
- glucoză plasmatică < 3 mmol/L (55 mg/dL)
- rezoluția simptomelor după administrarea de glucoză și corectarea hipoglicemiei.

Simptomele apar în mod obișnuit ca urmare a postului sau a exercițiilor fizice atunci când nivelurile glicemice încep să scadă fiziologic, dar în unele cazuri, ele se pot dezvolta fără nicio legătură cu aportul alimentar sau postprandial [16, 35] originating in the pancreas, difficult to diagnose and to treat. Due to its rarity, insulinomas are a not well-known pathological entity; thus, the diagnostic process is frequently a medical challenge with many possible differential diagnoses. The diagnostic process varies between non-invasive procedures, such as the fasting test or imaging techniques, and invasive ones. Insulinomas are rarely malignant, but the glycemic imbalance correlated with this tumor can frequently alter the quality of life of the patients and the consequent hypoglycemia can be extremely dangerous. Moreover, insulinomas can be associated with different genetic syndromes, such as Multiple Endocrine Neoplasia 1, accompanied by other specific symptoms. There are many different treatment strategies, depending on the need to control symptoms or control diseases progression, the only curative one being surgery. Methods and results: We reviewed the evidences present in the literature on insulinomas and reported its main clinical characteristics and management strategies. Conclusion: The aim of this review of the literature is to present the current knowledge on insulinomas, exploring the main clinical characteristics, the diagnostic tools, and the therapeutic strategies. author: [Maggio, given: "M", non-dropping-particle: "", parse-names: false, suffix: ""], dropping-particle: "", family: "Mollica", given: "V", non-dropping-particle: "", parse-names: false, suffix: ""], dropping-particle: "", family: "Brighi", given: "N", non-dropping-particle: "", parse-names: false, suffix: ""], dropping-particle: "", family: "Lamberti", given: "G", non-dropping-particle: "", parse-names: false, suffix: ""], dropping-particle: "", family: "Manuzzi", given: "L", non-dropping-particle: "", parse-names: false, suffix: ""], dropping-particle: "", family: "Ricci", given: "A. D.", non-dropping-particle: "", parse-names: false, suffix: ""], dropping-particle: "", family: "Campana", given: "D.", non-dropping-particle: "", parse-names: false, suffix: ""], container-title: "Journal of Endocrinological Investigation", id: "ITEM-2", issue: "2", issued: [2020], title: "The functioning side of the pancreas: a review on insulinomas", type: "article", volume: "43", uris: [http://www.mendeley.com/documents/?uuid=896a1334-f02b-3104-bc4d-ffd5ef96681c], mendeley: {formattedCitation: "[16, 35]", plainTextFormattedCitation: "[16, 35]", previouslyFormattedCitation: "[6, 14]", properties: {, not

eIndex":0};"schema":"https://github.com/citation-style-language/schema/raw/master/csl-citation.json"). În literatura de specialitate s-au raportat și cazuri de paroxisme hipertensive care au cedat după intervenție chirurgicală. Aceste paroxisme au fost explicate fie prin eliberarea bruscă de catecolamine, fie prin efectul de retenție sodică produsă de insulină [12]. Severitatea simptomelor nu este legată de malignitatea sau dimensiunea tumorii. Episoadele simptomatice pot fi intermitente, oglindind secreția inconstantă de insulină de către tumoră, dar pe măsură ce tumora progresa, pot deveni persistente și mai frecvente [30]. Ar trebui făcută o distincție majoră între pacienții cu insulinom, o hipoglicemie pancreatogenă noninsulinomică, o hipoglicemie care apare după diverse intervenții chirurgicale de bypass gastric pentru obezitate [18] și o eventuală nesidioblastoză [41].

Conform ghidurilor Societății Europene a Tumorilor Neuroendocrine (ENETS) din 2016 [7] diagnosticul de insulinom se stabilește în mod absolut după manifestările clinice (triada lui Whipple) și a șase din următoarele criterii:

- Nivelul glucozei din sânge documentat < 3,0 mmol/l (55 mg/dl);
- Nivelul concomitent de insulină > 8 pmol/l (3 μU/ml);
- Nivelul peptidului C > 0,2 nmol/l (0.6 ng/ml);
- Nivelul proinsulinei > 5 pmol/l;
- Nivelul de β-hidroxitiriat > 2,7 mmol/l și
- Absența derivaților sulfonilureei sau metabolizilor în plasmă și/sau urină.

Testul de post supravegheat de 72 de ore continuă să fie standardul de aur în diagnosticul de hiperinsulinemie endogenă în multe centre specializate.

Glicemia în lotul studiat a suferit o evoluție dramatică (Diagrama 1): La internare media cazurilor era 2,64 mmol/l (limitele 1,6 - 3,6 mmol/l), în timpul unei crize convulsive media era 1,32 mmol/l (limitele 1,2-2,2mmol/l), iar în timpul unei crize hipoglicemice media a fost 1,42 mmol/l (limitele 0,4-2,3 mmol/l), sever scăzută, ceea ce ne confirmă primele 2 criterii ale triadei Whipple. După administrarea soluției de glucoză media glicemiei era de 8,1 mmol/l (limitele 5,5-13,2 mmol/l) cu ameliorarea simptomatologiei, ce ne confirmă al treilea criteriu al triadei Whipple.

În toate cazurile s-a determinat statutul hormonal pentru a stabili diagnosticul (Tabelul 2). În urma examinării, prin evaluarea datelor la imunochimie a insulinei și peptidului C s-a determinat valoarea medie a insulinei 68,2 μU/mL; valoarea medie a peptidului C - 5,48 ng/ml. Nivelul ridicat al hormonilor ne orientează spre diagnosticul de insulinom.

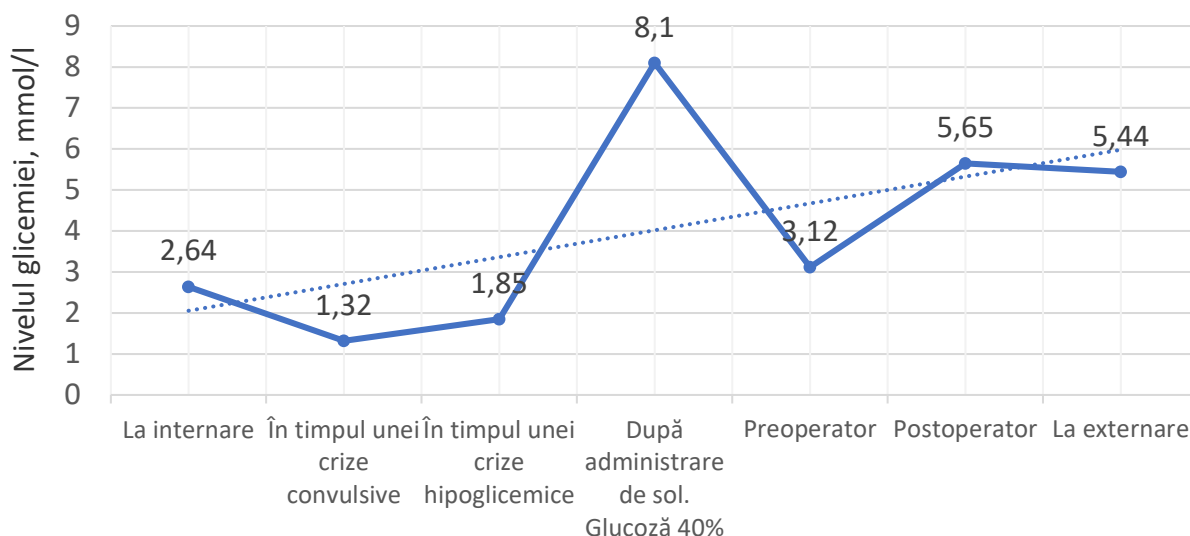


Diagrama 1. Media nivelului glicemic în cazurile studiate

Tabelul 2.

Media nivelurilor hormonale în cazurile studiate

Hormonul	Media cazurilor	Norma
Insulina	68,2 µU/mL	2,6 - 24,9 µU/mL
Peptida C	5,84 ng/ml	0,7 - 1,9 ng/ml
TSH	2,25 mU/l	0,3 - 4,5 mU/l
T3	2,14 mmol/l	1,2 - 2,8 mmol/l
T4	109,1 mmol/l	60 - 160 mmol/l
Prolactina	5,23 ng/ml	3,34 - 26,72 ng/ml
FSH	4,48 UI/l	3,0 - 12,0 UI/l
LH	14,67 UI/l	0,8 - 27,0 UI/l
Cortizol	422,4 nmol/l	240 - 617,0 nmol/l
Estradiol	174,3 pmol/l	55 - 227 pmol/l
Testosteron	0,24 ng/ml	0,32 ng/ml

Ultrasonografic insulinoamele se prezintă sub formă de noduli circulari hipoecogeni solitari cu vascularizație intralezională bogată, deși rar se pot întâlni și variante cu o vascularizație mai săracă sau cu degenerare chistică. Deoarece pancreasul este situat anatomic adânc în abdomen examenul poate fi perturbat din cauza gazelor intestinale [36] with an annual incidence of 4 cases/1 million individuals. It is treated by surgical methods. Open surgery was once considered the standard approach for the treatment of insulinoma. However, the procedure is traumatic and requires a large incision, which does not satisfy the growing expectations of minimally invasive management of small-sized tumors. Insulinomas are usually benign solitary tumors and mostly occur sporadically, which makes them suitable candidates for laparoscopic management. The potential advantages of laparoscopic management of insulinoma over open surgery include shorter duration of hospitalization, quicker recovery, and better cosmetic effect. However, because of the small tumor size as

well as the depth and uncertainty of the location of the tumor, laparoscopic localization of the lesion without tactile sensation is difficult. Laparoscopic ultrasonography can detect about 90% of insulinomas, and its sensitivity is comparable to that of manual palpation along with intraoperative ultrasonography during open surgery; thus, it ensures the feasibility of laparoscopic management of insulinoma and reinforces its advantage as a minimally invasive procedure. Laparoscopic ultrasonography is vital for the localization of insulinomas and characterization of the surrounding pancreatic structure and should, therefore, be considered an integral part of the laparoscopic management of insulinoma.
 author: [{"dropping-particle": "", "family": "Wu", "given": "Mengwei", "non-dropping-particle": ""}, {"dropping-particle": "", "family": "Wang", "given": "Huaitao", "non-dropping-particle": ""}, {"dropping-particle": "", "family": "Zhang", "given": "Xiaobo", "non-dropping-particle": ""}, {"dropping-particle": "", "family": "Gao", "given": "Feng", "non-dropping-particle": ""}, {"dropping-particle": "", "family": "Liu", "given": "Peng", "non-dropping-particle": ""}, {"dropping-particle": "", "family": "Yu", "given": "Boqiang", "non-dropping-particle": ""}, {"dropping-particle": "", "family": "Qiu", "given": "Huanbing", "non-dropping-particle": ""}, {"dropping-particle": "", "family": "Huang", "given": "Guanlong", "non-dropping-particle": ""}, {"dropping-particle": "", "family": "Tan", "given": "Xiaodong", "non-dropping-particle": ""}],
 container-title: "Endoscopic Ultrasonography",
 id: "ITEM-1",
 issue: "3",
 issued: [{"date-parts": [{"year": 2017, "month": 5, "day": 1}]}],
 page: "149-155",
 publisher: "Spring Media",
 title: "Efficacy

of laparoscopic ultrasonography in laparoscopic resection of insulinoma,"type":"article","volume":"6","uris":["http://www.mendeley.com/documents/?uuid=7473176f-c704-3492-903b-a09fa3d8b0a2"]},"mendeley":{"formattedCitation":"[36]","plainTextFormattedCitation":"[36]","previouslyFormattedCitation":"[20]"},"properties":{"noteIndex":0},"schema":"https://github.com/citation-style-language/schema/raw/master/csl-citation.json"}. Tumorile sunt mici, marea majoritate sub 2 cm diametru [19], prin urmare sensibilitatea ultrasonografiei transabdominale este slabă, variind de la 9 % până la maxim 60% determinând doar mase tumorale de dimensiuni mai mari și/sau metastaze. Sensibilitatea ultrasonografiei endoscopice este și mai joasă (53%).

La TC convențional sau multidetector insulinoamele sunt de aceeași densitate ca și parenchimul pancreatic, iar mărimea mică a tumorilor nu provoacă modificări morfologice în parenchim astfel sensibilitatea metodei este slabă [9]. Din contra, tomografia computerizată cu contrast (angio-TC) are o sensibilitate foarte bună, fiind considerată de primă linie în localizarea tumorii date [8].

RMN-ul este util pentru a diagnostica insulinoamele cu aspect atipic pe CT. Aspectul imagistic clasic al insulinomului la RMN este hipointens pe secvența T1WI cu suprimare adipoasă și hiperintens pe secvența T2WI cu suprimare adipoasă. RMN-ul se recomandă pacienților cu forme atipice greu detectabile la angio-CT, antecedente de alergii la contrast iodată, insuficiență renală și pentru a detecta metastazele hepatice mici. Sensibilitatea diagnostică a RMN pentru insulinoame variază de la 15% la 75% [36] with an annual incidence of 4 cases/1 million individuals. It is treated by surgical methods. Open surgery was once considered the standard approach for the treatment of insulinoma. However, the procedure is traumatic and requires a large incision, which does not satisfy the growing expectations of minimally invasive management of small-sized tumors. Insulinomas are usually benign solitary tumors and mostly occur sporadically, which makes them suitable candidates for laparoscopic management. The potential advantages of laparoscopic management of insulinoma over open surgery include shorter duration of hospitalization, quicker recovery, and better cosmetic effect. However, because of the small tumor size as well as the depth and uncertainty of the location of the tumor, laparoscopic localization of the lesion without tactile sensation is difficult. Laparoscopic ultrasonography can detect about 90% of insulinomas, and its sensitivity is comparable to that of manual palpation along with intraoperative ultrasonography during open surgery; thus, it ensures the feasibility of laparoscopic management of insulinoma and reinforces its advantage as a minimally invasive procedure. Laparoscopic ultrasonography is vital for the localization of insulinomas

and characterization of the surrounding pancreatic structure and should, therefore, be considered an integral part of the laparoscopic management of insulinoma,"author":{"dropping-particle":"","family":"Wu","given":"Mengwei","non-dropping-particle":"","parse-names":false,"suffix":"","dropping-particle":"","family":"Wang","given":"Huaitao","non-dropping-particle":"","parse-names":false,"suffix":"","dropping-particle":"","family":"Zhang","given":"Xiaobo","non-dropping-particle":"","parse-names":false,"suffix":"","dropping-particle":"","family":"Gao","given":"Feng","non-dropping-particle":"","parse-names":false,"suffix":"","dropping-particle":"","family":"Liu","given":"Peng","non-dropping-particle":"","parse-names":false,"suffix":"","dropping-particle":"","family":"Yu","given":"Boqi","non-dropping-particle":"","parse-names":false,"suffix":"","dropping-particle":"","family":"Qiu","given":"Huanbing","non-dropping-particle":"","parse-names":false,"suffix":"","dropping-particle":"","family":"Huang","given":"Guanlong","non-dropping-particle":"","parse-names":false,"suffix":"","dropping-particle":"","family":"Tan","given":"Xiaodong","non-dropping-particle":"","parse-names":false,"suffix":"","container-title":"Endoscopic Ultrasound","id":"ITEM-1","issue":"3","issued":{"date-parts":[["2017","5","1"]]},"page":"149-155","publisher":"Spring Media","title":"Efficacy of laparoscopic ultrasonography in laparoscopic resection of insulinoma","type":"article","volume":"6","uris":["http://www.mendeley.com/documents/?uuid=7473176f-c704-3492-903b-a09fa3d8b0a2"]},"mendeley":{"formattedCitation":"[36]","plainTextFormattedCitation":"[36]","previouslyFormattedCitation":"[20]"},"properties":{"noteIndex":0},"schema":"https://github.com/citation-style-language/schema/raw/master/csl-citation.json"}

Stimularea selectivă arterială cu calciu cu prelevare de probe hepatice venoase este cea mai precisă metodă de localizare preoperatorie, precizia variază de la 88% la 100% [29] insulinoma and non-insulinoma pancreatogenous hypoglycemic syndrome (NIPHS). Această metodă de examinare invazivă, combină vizualizarea neoplasmului cu evaluarea gradientilor hormonalilor după stimularea cu calciu. Se bazează pe faptul că calciul este un secretagog puternic pentru celulele β anormale [28].

Peste 90% din insulinoamele benigne au o expresie ridicată de GLP-1R (Glucagon-like peptide 1 receptor) pe suprafața celulei [15], iar insulinoamele maligne exprimă bine SSTR₂ (Somatostatin receptor type 2), GLP-1R [11] aici fiind exprimat doar în o treime din cazuri [1]. Acești receptori permit utilizarea metodelor scintigrafice prin legarea unui traser radioactiv de un analog al somatostatinei sau peptidului similar glucagonului. Imaginea scintigrafică fiind suprapusă imaginii CT obținând focare fierbinți în regiunile pancreatice unde tumora absoarbe traserul. În ultimii ani, moleculele octreotide sau octreotate combinate cu chelator DOTA și marcate cu ⁶⁸Ga (⁶⁸Ga DOTA NOC, ⁶⁸Ga

DOTA-TOC și ^{68}Ga DOTA-TATE) sunt examinate cu rezultate promițătoare pentru stadializarea neoplasmelor neuroendocrine, sensibilitatea pentru insulinoamele benigne fiind 50%, iar cele maligne 70-90% [21].

În lotul studiat ecografia abdominală a fost informativă în 4 (26,67%) cazuri, relevând noduli hipocogeni bine vascularizați cu diametrele încadrate în limitele 1,8-2,5 cm. În 12 (80,0%) cazuri a fost utilizată tomografia computerizată în regim standart, tumora prin această metodă fiind detectată în 9 (75,0%) cazuri. S-au determinat formațiuni hiperdense, omogene, slab conturate în corpul și coada pancreasului cu diametrul în limitele 0,8-2,2 cm.

Tomografia computerizată în regim angio a fost aplicată în 10 (66,7%) cazuri, insulinoamele fiind detectate în 8 (80,0%) cazuri, relevând formațiuni hiperdense, omogene, slab conturate cu diametrul în limitele 0,8 – 5,9 cm. dispersate în regiunea corpului și cozii pancreasului. În 5 (33,33%) cazuri a fost aplicat CT cranian pentru a exclude un adenom hipofizar și asocierea insulinomului sindromului de neoplazii endocrine multiple de tip 1 (MEN 1). Rezonanța magnetică nucleară a fost utilizată în 9 (60%) cazuri, determinând formațiuni de volum intrapancreatice cu diametrul între 1,8 cm. și 2 cm. în 7 (77,78%) cazuri (Tabelul 3, 4).

Tabelul 3.

Metodele imagistice de localizare a tumorilor

Investigația	Cazuri în care a fost utilizată	Cazuri în care a fost informativă	Dimensiunile tumorilor detectate
USG	15 (100 %)	4 (26,67%)	1,8 – 2,5 cm
CT	12 (80,0%)	9 (75,0%)	0,8 – 2,2 cm
CT angio-grafic	10 (66,7%)	8 (80,0%)	0,8 – 5,9 cm
RMN	9 (60%)	7(77,78%)	1,8 - 2,0 cm

Tabelul 4.

Sensibilitatea comparativă a metodelor imagistice

Tipul investigației	Sensibilitatea în cazurile studiate	Sensibilitatea raportată în literatură
USG	26,67%	40,0 %
CT	75,0%	68,8 %
CT Angio	80,0%	94,4 %
RMN	77,78%	75,0%

În ceea ce privește terapia medicamentoasă, cel mai util s-a dovedit a fi diazoxidul în doze de 50–300 mg/zi (poate fi crescut până la 600 mg/zi) [3]. Diazoxidul inhibă eliberarea de insulină din pancreas, prin deschiderea canalelor de potasiu din membrana celulelor β pancreatice, suprimând secreția de insulină, ameliorând astfel simptomele hipoglicemice [5, 25] pancreatic neuroendocrine tumours characterized by hyperinsulinaemic hypoglycaemia. They usually present as a small (<2 cm. Sunt necesare câteva zile pentru stabilizarea glicemiei, iar ca reacții adverse pot apărea edem, creșterea în greutate, deteriorarea funcției renale și hirsutism [3]. Alte medicamente precum glucocorticoizii, verapamilul și difenilhidantoina sunt de asemenea eficiente [26, 27] with autonomic and/or neuroglycopenic symptoms often occurring at levels less than 55mg/dL. Diagnostic workup of hypoglycemia unrelated to use of hypoglycemic agents is crucial as it is linked to increased mortality. After ruling out common culprits such as drugs (insulin, sulfonyleureas. Analogii somatostatinei, cum ar fi octreotida, lanreotida și pasireotida, s-au dovedit a fi eficienți pentru ameliorarea simptomelor hipoglicemice în 35-50% din cazurile de insulinom. Terapia poate fi inițiată cu octreotid cu acțiune scurtă de la două până la patru ori pe zi sau cu 20-30 mg octreotid cu acțiune lungă la fiecare 4 săptămâni [13], sau pasireotid cu acțiune prelungită 40mg la fiecare 4 săptămâni în combinație cu diazoxid dacă efectul de la octreotid este slab [24]. Efectele analogilor de somatostatina depind de expresia subtipurilor 2, 3 și 5 ai receptorilor de somatostatină [5, 25] leading to significant morbidity and mortality. The objective of this work is to describe a series of challenging cases in which refractory, tumor-induced hypoglycemia was shown to respond to the use of pasireotide, a second-generation somatostatin receptor ligand. We describe the clinical and biochemical features of 3 patients with tumor-induced hypoglycemia due to an occult insulinoma, malignant insulinoma, and non-islet cell tumor hypoglycemia. In these 3 individuals, the hypoglycemia remained refractory to guideline-recommended medical therapy, such as diazoxide, nonpasireotide somatostatin analogues, and glucocorticoids. Pasireotide was substituted to attenuate the refractory hypoglycemia for each patient. The addition of pasireotide led to prompt improvement in the frequency and severity of hypoglycemic episodes for each tumor-induced hypoglycemia patient. We demonstrate the successful treatment of 3 individuals with refractory, tumor-induced hypoglycemia with pasireotide. We offer the first reported use of pasireotide for the successful treatment of nonmalignant insulinoma and non-islet cell tumor hypoglycemia.»»author»:»[«dropping-part icle»:»»»family»:»Siddiqui»,»given»:»Mahwash»,»non-dropping-particle»:»»»»parse-names»:false,»suffix»:»»»-

{,«dropping-particle»:»},«family»:»Vora»,»give n»:»Amy»,»non-dropping-particle»:»},«parse-names»:false,»suffix»:»}, {«dropping-particle»:»},«family»:»Ali»,»given»:»Sadia»,»non-dropping-particle»:»},«parse-names»:false,»suffix»:»}, {«dropping-particle»:»},«family»:»Abramowitz»,»given»:»Jessica»,»non-dropping-particle»:»},«parse-names»:false,»suffix»:»}, {«dropping-particle»:»},«family»:»Mirfakhraee»,»given»:»Sasan»,»non-dropping-particle»:»},«parse-names»:false,»suffix»:»},»container-title»:»Journal of the Endocrine Society»,»id»:»ITEM-1»,»issue»:»1»,»issued»: {«date-parts»: [[«2021»]] },»title»:»Pasireotide: A Novel Treatment for Tumor-Induced Hypoglycemia Due to Insulinoma and Non-Islet Cell Tumor Hypoglycemia»,»type»:»article-journal»,»volume»:»5»,»uris»: {«http://www.mendeley.com/documents/?uid=05d66fb7-2172-3fda-b726-6cf099cccca8»}, {«id»:»ITEM-2»,»itemData»: {«DOI»:»https://doi.org/10.1111/cen.13528»,»ISSN»:»0300-0664»,»abstract»:»Summary Insulinomas are predominantly benign (~90%. Dar, în cazurile de exprimare scăzută sau lipsă a receptorului de somatostatina, hipoglicemia se poate exacerba prin inhibarea secreției de hormoni competitivi, cum ar fi glucagonul de către analogii somatostatinei [3]. În insulinomul malign, inhibitorii enzimei numită ținta rapamicinei la mamifere (mTOR) everolimusul și tacrolimusul sunt eficiente pentru controlul secreției excesive de insulină și al simptomelor hipoglicemice [3, 33] având efecte hiperglicemice dovedite.

Tratamentul insulinoamelor pancreatice este chirurgical și are ca scop normalizarea simptomaticei prin diminuarea hipersecreției hormonale și exereza tumorii [23] it is difficult to standardize indications for surgery and the most appropriate approach. It would be helpful for surgeons managing patients with these tumours to have guidelines for surgical treatment of small intestinal neuroendocrine tumours and pancreatic neuroendocrine tumours. The proposed guidelines represent a consensus of the working group of the European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS. Gama de tehnici disponibile pentru localizarea insulinoamelor evită practicarea rezecției oarbe. Palparea manuală intraoperatorie a pancreasului de către un chirurg experimentat și ultrasonografia intraoperatorie sunt ambele metode sensibile cu care se finalizează localizarea insulinoamelor. La pacienții cu insulinoame maligne, se recomandă o abordare agresivă, incluzând rezecție pancreatică extinsă, rezecție hepatică, transplant hepatic, chemoembolizare sau ablație prin radiofrecvență, pentru a îmbunătăți atât supraviețuirea, cât și calitatea vieții. La pacienții cu insulinoame irezectabile sau incontrolabile, cum ar fi insulinomul malign al pancreasului, ar trebui luate în considerare mai multe tehnici, inclusiv administrarea octreotidului și/sau monitorizarea continuă a gluco-

zei, pentru a preveni episoadele de hipoglicemie și pentru a îmbunătăți calitatea vieții [3]. Majoritatea pacienților cu insulinoame benigne pot fi vindecați prin intervenție chirurgicală, deși au fost descrise alte tehnici pentru gestionarea insulinoamelor, inclusiv injectarea octreotidului, ablația alcoolică ghidată de EUS, ablația prin radiofrecvență (RFA) sau embolizarea unui insulinom al pancreasului. După identificarea unui insulinom, este indicată intervenție chirurgicală. Alegerea procedurii va depinde de caracteristicile masei tumorale, cum ar fi tipul, dimensiunea și localizarea. Rezecția atipică, inclusiv enucleația, pancreatectomia parțială sau pancreatectomia medie, are avantajul de a păstra parenchimul pancreatic cât mai mult posibil, reducând astfel riscul de insuficiență exocrină / endocrină târzie [17] 114 articles with 6222 cases of insulinoma were reviewed with emphasis on localization techniques and surgical treatment. RESULTS: Insulinoma happens mostly in the fifth decade of life, with a higher incidence in men. They occur mostly sporadic (94%. Până în prezent, rezecția laparoscopică a fost adesea efectuată pentru insulinoamele care sunt benigne, mici și/sau localizate în corpul sau coada pancreasului [6]. Rezecția radicală trebuie luată în considerare la pacienții la care leziunea nu este unică, nu este bine capsulată, are un diametru >4 cm și implică sau se află în apropierea canalului pancreatic principal. Limfadenectomia nu se efectuează de obicei. Deși rata de vindecare după rezecția pentru insulinom este foarte mare, este necesar să fie conștienți de potențialul complicațiilor postoperatorii după intervenția chirurgicală pancreatică, în special fistula pancreatică postoperatorie. Cu toate acestea, există un risc considerabil de morbiditate și mortalitate asociat cu tratamentul chirurgical al insulinoamelor, ceea ce împiedică intervenția chirurgicală la pacienții cu risc crescut [2, 4] most often presented as a solitary neoplasm of the pancreas, manifested by hypoglycemia caused by increased insulin secretion. Insulinoma can occur at any age and can be localized in any part of the pancreas. Despite the significant improvement in diagnostic capabilities in recent years, there is still a problem of late diagnosis of insulinoma. This article provides a retrospective analysis of the results of treatment of patients with insulinoma in 2000-2019; analyzed modern methods of diagnosis and surgical treatment of patients with insulinoma; the tactics of surgical treatment of patients with insulinomas was optimized, depending on the location and size of the tumor. The basis of clinical and laboratory diagnostics of insulinoma is the identification of the patients criteria for the Whipple triad, elevated levels of insulin, proinsulin and C-peptide with a decrease in blood glucose levels, as well as a 72-hour fasting test. The main instrumental techniques are ultrasound, MRI and CT scan with intravenous contrast. The method of choice in the treatment of the majority of patients

with insulinomas is surgical. Enucleation of insulinoma is the operation of choice for superficial localization in the head and body of the pancreas with small tumor sizes. In case of localization of insulinoma in the tail area, deep localization, a diameter of more than 2.5 cm, close proximity to the ducts and / or splenic vessels, suspicion of a malignant process (in the body or tail).

Tratamentul tumorilor, în cazurile studiate, a fost exclusiv chirurgical. Hipoglicemia medie preoperatorie a fost 3,12 mmol/l (limitele 2,0-4,0 mmol/l), fiind corectată cu soluții perfuzabile de glucoză și o dietă corespunzătoare. În 6 (40,0%) cazuri, a fost efectuată enuclearea tumorilor. Pancreatectomia corporo-caudală cu preservarea splinei s-a efectuat în 5 (33,33%) cazuri. În 4 (26,67%) cazuri tumora a fost în contact cu hilul și vasele lienale, astfel s-a aplicat pancreatectomia corporo-caudală fără preservare splinei.

Pentru confirmarea definitivă a diagnosticului, s-a efectuat examenul histo-patologic al țesuturilor rezecate și s-a stabilit următoarele: Adenom trabecular a fost prezent în 9 (60,0%) cazuri, adenom cu dispoziție cordonală și insulară în 2 (13,33%) cazuri, nesidioblastom cu zone Grimeliu pozitive în 1 (6,67%) caz, hiperplazie insulară în 1 (6,67%) caz, carcinoid malign în 1 (6,67%) caz, tumora neuroendocrina de tip glandular în 1 (6,67%) caz.

Dimensiunile medii a tumorilor imagistic determinate au fost de 2,34 cm (de la 0,8 - 5,9 cm). S-a determinat localizarea corporală a tumorilor în 6 (40%) cazuri, caudală 4m (27%) cazuri, corporo-caudală 5 (33%) cazuri. Starea pacienților postoperator a parcurs o evoluție favorabilă în 13 (86,67%) cazuri, cu dinamică pozitivă, fără complicații. În 1 (6,67%) caz, ca complicație postoperatorie a rezecției corporo-caudale pancreatice a apărut o fistula pancreatică, care a fost tratată conservator timp de 1 lună. Glicemia medie postoperator fiind 5,65 mmol/l (limitele 3,9 – 10,3 mmol/l), (Diagrama 1). Simptomele anterioare au dispărut, glicemia, insulinemia și nivelul peptidei C au revenit la normal. 1 (6,67%) caz, s-a complicat cu trombembolia arterelor pulmonare, soldată cu deces, vârsta pacientului fiind de 73 de ani.

Externarea pacienților a fost efectuată între a 6-ea la a 30-a zi postoperator cu glicemia medie de 5,44 mmol/l (limitele 4,2 – 8,4 mmol/l), (Diagrama 1). În 1 (6,67%) caz s-a înregistrat recidivă de insulinom după 5 ani.

Concluzii:

1. Debutul manifestărilor clinice în insulinom este insidios, iar durata lor până la stabilirea diagnozei este de durată din cauza polimorfismului clinic.
2. Cele mai informative date de laborator le furnizează nivelul glucozei, insulinei și a peptidei C în sânge.
3. Rezonanța magnetică nucleară și Tomografia

computerizată cu contrast vascular sunt metodele cu cea mai înaltă sensibilitate.

4. Tehnicile chirurgicale de elecție în insulinomul pancreatic au fost enuclearea tumorii și rezecția corporo-caudală pancreatică cu/fără preservarea splinei, care au permis eradicarea totală a tumorii.

Declarația de finanțare. Din contul Proiectului de Stat 20.80009.8007.37 „Bolile cronice hepatice și pancreatice: aspecte nutriționale și chirurgicale”.

Bibliografie

1. Baudin, E, Caron, P, Lombard-Bohas, C, et al. Malignant insulinoma: Recommendations for characterisation and treatment. *Annales d'Endocrinologie*. 1 decembrie 2013. Vol. 74, no. 5-6, p. 523-533. DOI 10.1016/J.ANDO.2013.07.001.
2. Berelavichus, S V., Kriger, AG, Dugarova, RS, Kaldarov, AR. Treatment of Insulinomas with Minimally Invasive Physical Procedure. Literature Review. *SN Comprehensive Clinical Medicine*. 2019. Vol. 1, no. 2. DOI 10.1007/s42399-018-0024-5.
3. Berger, HG, Warshaw, AL, Hruban, RH, et al. *The pancreas. An integrated textbook of basic science, medicine and surgery*. Third edit. Oxford : Wiley Blackwell, 2018. ISBN 9781119188391.
4. Boyko, V, Smachylo, R, Chernyayev, M, et al. Surgical treatment of insulinoma. *Problemi Endokrinnoi Patologii*. 2020. No. 4. DOI 10.21856/j-PEP.2020.4.02.
5. Brown, E, Watkin, D, Evans, J, et al. Multidisciplinary management of refractory insulinomas. *Clinical Endocrinology*. 1 mai 2018. Vol. 88, no. 5, p. 615-624. DOI <https://doi.org/10.1111/cen.13528>.
6. Duconseil, P, Marchese, U, Ewald, J, et al. A pancreatic zone at higher risk of fistula after enucleation. *World Journal of Surgical Oncology*. 29 august 2018. Vol. 16, no. 1, p. 1-9. DOI 10.1186/S12957-018-1476-5/FIGURES/3.
7. Falconi, M, Eriksson, B, Kaltsas, G, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Patients with Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Non-Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology*. 1 aprilie 2016. Vol. 103, no. 2, p. 153-171. DOI 10.1159/000443171.
8. Fidler, JL, Fletcher, JG, Reading, CC, et al. *Preoperative detection of pancreatic insulinomas on multiphasic helical CT*. 2003.
9. Fu, J, Zhang, J, Wang, Y, et al. Comparison of angio-CT versus multidetector CT in the detection and location for insulinomas. *Clinical Radiology*. 2020. Vol. 75, no. 10. DOI 10.1016/j.crad.2020.05.012.
10. Giannis, D, Moris, D, Karachaliou, GS, et al. *Insulinomas: From diagnosis to treatment. A review of the literature*. 2020.
11. Gregg, EW. The nuclear option for insulinomas. *THE LANCET Diabetes & Endocrinology*. 2013. Vol. 1, p. 82-84. DOI 10.1007/s00125-013-2949-2.
12. Harada, K, Hanayama, Y, Hasegawa, K, et al. Paroxysmal hypertension induced by an insulinoma. *Internal Medicine*. 2017. Vol. 56, no. 4, p. 413-417. DOI 10.2169/internalmedicine.56.7758.
13. Hotineanu, A, Cazac, A, Ivancov, G, et al. Experienta catedrei chirurgie nr. 2 în diagnosticul și tratamen-

- tul chirurgical al insulinomului pancreatic. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2020. Vol. nr. 4(68), no. ISSN 1857-0011, p. 154-163.
14. Jensen RT, Berna MJ, Bingham DB, NJ. Inherited pancreatic endocrine tumor syndromes: advances in molecular pathogenesis, diagnosis, management, and controversies. *Cancer*. 2008. Vol. 113, p. 1807-1843.
 15. Luo, Y, Pan, Q, Yao, S, et al. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor PET/CT with 68 Ga-NOTA-Exendin-4 for Detecting Localized Insulinoma: A Prospective Cohort Study. *J Nucl Med*. 2016. Vol. 57, p. 715-720. DOI 10.2967/jnumed.115.167445.
 16. Maggio, I, Mollica, V, Brighi, N, et al. *The functioning side of the pancreas: a review on insulinomas*. 2020.
 17. Mehrabi, A, Fischer, L, Hafezi, M, et al. *A systematic review of localization, surgical treatment options, and outcome of insulinoma*. 2014.
 18. Metz, DC, Jensen, RT. Gastrointestinal Neuroendocrine Tumors: Pancreatic Endocrine Tumors. *Gastroenterology*. 2008. Vol. 135, no. 5, p. 1469-1492. DOI <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.05.047>.
 19. Mihai, BM, Lăcătușu, CM, Arhire, LI, et al. Pathological aspects underlying pancreatogenous hyperinsulinemic hypoglycemia--report of three cases. *Romanian journal of morphology and embryology = Revue roumaine de morphologie et embryologie*. 2015. Vol. 56, no. 1, p. 251-256.
 20. Nana, KE, Adrian, V. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Pathogenesis and management of hypoglycemia. *European Journal of Endocrinology*. 2017. Vol. 117, no. 1, p. R37-R47. DOI <https://doi.org/10.1530/EJE-16-1062>.
 21. Nockel, P, Babic, B, Millo, C, et al. Localization of Insulinoma Using 68Ga-DOTATATE PET/CT Scan. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1 ianuarie 2017. Vol. 102, no. 1, p. 195. DOI 10.1210/JC.2016-3445.
 22. Öberg, K. Pancreatic Endocrine Tumors. *Seminars in Oncology*. 1 decembrie 2010. Vol. 37, no. 6, p. 594-618. DOI 10.1053/J.SEMINONCOL.2010.10.014.
 23. Partelli, S, Bartsch, DK, Capdevila, J, et al. ENETS Consensus Guidelines for Standard of Care in Neuroendocrine Tumours: Surgery for Small Intestinal and Pancreatic Neuroendocrine Tumours. *Neuroendocrinology*. 1 septembrie 2017. Vol. 105, no. 3, p. 255-265. DOI 10.1159/000464292.
 24. Rouland, A, Bouillet, B, Legris, P, et al. Successful Control of Hypoglycemia with Pasireotide LAR in a Patient with Inappropriate Insulin Secretion. *Clinical Pharmacology: Advances and Applications*. 2021. Vol. 13, p. 33. DOI 10.2147/CPAA.S278978.
 25. Siddiqui, M, Vora, A, Ali, S, et al. Pasireotide: A Novel Treatment for Tumor-Induced Hypoglycemia Due to Insulinoma and Non-Islet Cell Tumor Hypoglycemia. *Journal of the Endocrine Society*. 2021. Vol. 5, no. 1. DOI 10.1210/jendso/bvaa171.
 26. Spiro, AJ, Shakir, MKM, Hoang, TD. Successful Long-Term Medical Management of Unresectable Insulinomas. *Case Reports in Oncology*. 2020. Vol. 13, no. 2. DOI 10.1159/000508996.
 27. Taneja, C, Groff, AJ, Lam, ML. Endoscopic Ethanol Ablation as Definitive Therapy for Suspected Insulinoma. *Journal of the Endocrine Society*. 2021. Vol. 5, no. Supplement_1. DOI 10.1210/jendso/bvab048.774.
 28. Thompson, SM, Vella, A, Service, FJ, et al. Impact of variant pancreatic arterial anatomy and overlap in regional perfusion on the interpretation of selective arterial calcium stimulation with hepatic venous sampling for preoperative localization of occult insulinoma. *Surgery*. 1 iulie 2015. Vol. 158, no. 1, p. 162-172. DOI 10.1016/J.SURG.2015.03.004.
 29. Thompson, SM, Vella, A, Thompson, GB, et al. Selective Arterial Calcium Stimulation With Hepatic Venous Sampling Differentiates Insulinoma From Nesidioblastosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015. Vol. 100, no. 11, p. 4189-4197. DOI 10.1210/jc.2015-2404.
 30. Toaiari, M, Davì, M V., Dalle Carbonare, L, et al. Presentation, diagnostic features and glucose handling in a monocentric series of insulinomas. *Journal of Endocrinological Investigation* 2013 36:9. 18 aprilie 2013. Vol. 36, no. 9, p. 753-758. DOI 10.3275/8942.
 31. Tomky, D. Detection, Prevention, and Treatment of Hypoglycemia in the Hospital. *Diabetes Spectrum*. 1 ianuarie 2005. Vol. 18, no. 1, p. 39 LP - 44. DOI 10.2337/diaspect.18.1.39.
 32. Torimoto, K, Okada, Y, Tanaka, Y, et al. Usefulness of hemoglobin a1c and glycated albumin measurements for insulinoma screening: An observational case-control study. *BMC Cancer*. 26 februarie 2019. Vol. 19, no. 1. DOI 10.1186/s12885-019-5389-7.
 33. Tovazzi, V, Ferrari, VD, Berruti, A. *Maintenance everolimus beyond progression in pancreatic NET to control insulinoma syndrome*. 2021.
 34. Whipple, AO, Frantz, VK. ADENOMA OF ISLET CELLS WITH HYPERINSULINISM: A REVIEW. *Annals of surgery*. iunie 1935. Vol. 101, no. 6, p. 1299-1335. DOI 10.1097/00000658-193506000-00001.
 35. Woo, C-Y, Jeong, JY, Jang, JE, et al. Clinical Features and Causes of Endogenous Hyperinsulinemic Hypoglycemia in Korea. *dmj*. 9 martie 2015. Vol. 39, no. 2, p. 126-131. DOI 10.4093/dmj.2015.39.2.126.
 36. Wu, M, Wang, H, Zhang, X, et al. *Efficacy of laparoscopic ultrasonography in laparoscopic resection of insulinoma*. 1 mai 2017. Spring Media.
 37. Yachida, S, Vakiani, E, White, CM, et al. Small cell and large cell neuroendocrine carcinomas of the pancreas are genetically similar and distinct from well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors. *The American journal of surgical pathology*. februarie 2012. Vol. 36, no. 2, p. 173-184. DOI 10.1097/PAS.0b013e3182417d36.
 38. Yukina, MY, Nuralieva, NF, Troshina, EA, et al. The hypoglycemic syndrome (insulinoma): pathogenesis, etiology, laboratory diagnosis (review, part 1). *Problems of Endocrinology*. 19 septembrie 2017. Vol. 63, no. 4, p. 245-256. DOI 10.14341/PROBL2017634245-256.
 39. Zandee, WT, De Herder, WW. Insulinoma. In: *Encyclopedia of Endocrine Diseases*. Elsevier, 2018. p. 58-62. ISBN 9780128122006.
 40. Zhang, J, Francois, R, Iyer, R, et al. Current Understanding of the Molecular Biology of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 17 iulie 2013. Vol. 105, no. 14, p. 1005-1017. DOI 10.1093/jnci/djt135.
 41. Dravecka I, Lazurova I. Nesidioblastosis in adults. *Neoplasma*. 2014;61(3):252-6. doi: 10.4149/neo_2014_047. PMID: 24645840.

ÎNLĂTURAREA CORPILOR STRĂINI TEXTILE REȚINUTE ÎN ABDOMEN

Guțu Serghei¹, Guzun Vasile², Rojnovceanu Gheorghe³

¹ IMSP IMU

² IMSP SCM nr.1 „Gheorghe Paladi”;

³ Catedra de chirurgie nr.1 „Nicolae Anestiadi”, USMF „Nicolae Testemițanu”

Autorul correspondent: Guțu Serghei, e-mail: gutsu-sergiu@mail.ru

Rezumat

Reținerea neintenționată a corpurilor străini în interiorul pacientului după intervenție chirurgicală este o eroare medicală gravă. Obiectele rămase cel mai frecvent sunt meșele de tifon numite „textiloame”. Datele despre metodele și particularitățile eliminării textiloamelor abdominale sunt limitate și contradictorii.

Au fost identificate 21 de cazuri de textilom abdominal. S-a colectat și evaluat următoarele date: sex și vârstă a pacienților; operația primară; diagnosticul preliminar; timpul de la operația inițială; manifestările clinice; abordările diagnostice și rezultatele examinărilor; metodele de eliminare a textilomului; volumul intervenției repetate, evoluția postoperatorie. Dintre pacienți, 15 (71,4%) erau femei și 6 (28,6%) bărbați, cu o vârstă medie de $36,5 \pm 3,1$ ani. Intervenția chirurgicală primară, în care textilomul a fost lăsat în cavitatea abdominală, a fost efectuată pentru indicații obstetricale și ginecologice la 9 pacienți, iar pentru patologia chirurgicală – la 12. Intervalul de timp de la operația primară până la diagnosticarea textilomului a variat de la o zi la 16 ani (în mediu $172,1 \pm 56,4$ săptămâni). Pe lângă examenul clinic pentru diagnosticarea textilomului abdominal au fost utilizate radiografia, ultrasonografia și tomografia computerizată. Eliminarea textilomului a necesitat intervenții chirurgicale repetate în 95,2% din cazuri, și în 4 (19,0%) cazuri a fost însoțită de proceduri rezecționale impuse.

Pentru eliminarea textilomului abdominal majoritatea pacienților necesită o laparotomie repetată, al cărei volum depinde de durata și localizarea corpului străin, precum și gradul de implicare a organelor vecine.

Cuvinte cheie: textilom, corp străin, cavitate abdominală, examinările imagistice, reoperație, eroare medicală

Summary

Extraction of textile foreign bodies retained in the abdomen

Unintentional retention of foreign bodies inside the patient after surgery is a serious type of medical error. The most common remaining objects are gauze meshes called “textilomas”. The data on methods and features of abdominal textilomas elimination are limited and contradictory. There were identified 21 cases of abdominal textiloma. The following data were collected and assessed: gender and age of patients; type of primary surgery; preliminary diagnosis; time interval since the initial surgery; clinical manifestations; diagnostic approaches and studies results; methods of textiloma elimination; volume of repeated surgery, postoperative evolution. Among the patients, 15 (71.4%) were women and 6 (28.6%) were men, with a mean age of 36.5 ± 3.1 years. The primary surgical procedure, in which textiloma was left in abdominal cavity, performed for obstetric and gynecological indications in 9 patients, and for surgical pathology – in 12. The time interval from the primary surgery to diagnosis of textiloma ranged from 1 day to 16 years (average 172.1 ± 56.4 weeks). In addition to physical examination, for the diagnosis of abdominal textiloma were used radiography, ultrasonography and computer tomography. Elimination of textiloma required repeated surgical interventions in 95.2% of cases, and in 4 (19.0%) cases was accompanied by forced resection procedures. To remove the abdominal textiloma, most patients require a repeated laparotomy, the volume of which depends on duration and location of foreign body, as well as degree of involvement of neighboring organs.

Key words: textiloma, foreign body, abdominal cavity, imaging studies, reoperation, medical error

Резюме

Удаление текстильных инородных тел, оставленных в брюшной полости

Непреднамеренное оставление инородных тел внутри пациента после хирургического вмешательства представляет тяжелый тип медицинской ошибки. Наиболее часто оставляемыми объектами являются марлевые салфетки, называемые «текстиломы». Данные в отношении методов и особенностей удаления текстилом брюшной полости ограничены и противоречивы. Были установлены 21 случай абдоминальных текстилом. Собраны и оценены следующие данные: пол и возраст пациентов; вид первичной операции; предварительный диагноз; период времени от исходной операции; клинические проявления; диагностические подходы и результаты обследования; методы удаления текстиломы; объем повторной операции, послеоперационная эволюция. Среди пациентов 15 (71,4%) были женщины и 6 (28,6%) – мужчины, со средним возрастом $36,5 \pm 3,1$ лет. Первичное хирургическое вмешательство, при котором текстилома была оставлена в брюшной полости, было выполнено по акушерско-гинекологическим показаниям у 9 пациентов, и по поводу хирургической патологии – у 12. Временной интервал от первичной операции до диагностирования текстиломы варьировал от 1 дня до 16 лет (в среднем $172,1 \pm 56,4$ недель). Помимо клинического обследования, для диагностики абдоминальной текстиломы использовали рентгенографию, ультразвуковую графию и

компьютерную томографию. Удаление текстиломы потребовало повторного хирургического вмешательства в 95,2% случаев, и в 4 (19,0%) наблюдениях сопровождалось вынужденными резекционными процедурами. Для удаления абдоминальной текстиломы у большинства пациентов требуется повторная лапаротомия, объем которой зависит от давности и локализации инородного тела и степени вовлечения окружающих органов.

Ключевые слова: текстилома, инородное тело, брюшная полость, инструментальные исследования, повторная операция, медицинская ошибка

Introducere. Reținerea neintenționată a corpiilor străini în interiorul pacientului după intervenție chirurgicală reprezintă una dintre cele mai severe forme de iatrogenie chirurgicală. Meșe, tampoane și prosoape de tifon sunt folosite în toate intervențiile chirurgicale și în toate cavitățile corpului pentru a absorbi sângele și, ca urmare, sunt obiectele cel mai frecvent lăsate, reprezentând 80-90% [1, 2]. Un corp străin textil (CST) lăsat neintenționat în interiorul unui pacient în timpul intervenției chirurgicale este, de asemenea, denumit „textilom”, derivat din „textilis” - împletire în latină și „oma” - boală, tumoare, edem în greacă [3]. Conform celor mai plauzibile estimări, frecvența textiloamelor rămase în cavitatea abdominală variază de la 1/1000 la 1/3000 din intervențiile chirurgicale deschise [4, 5]. Cu toate acestea, este probabil ca incidența raportată să fie mult subestimată, deoarece nu toate cazurile de textilom sunt diagnosticate sau dezvăluite. Acesta din urmă este asociat atât cu evoluția de lungă durată, adesea asimptomatică a CST, cât și cu ascunderea deliberată a cazurilor stabilite, chiar și în rândul colegilor din aceeași clinică, din cauza riscului de consecințe medico-legale [6, 7, 8]. Deși evoluția naturală și caracteristicile diagnostice ale textiloamelor abdominale sunt bine descrise în literatura medicală, date privind metodele și particularitățile înlăturării acestora sunt destul de limitate și contradictorii. Prezentul studiu se bazează pe evaluarea experienței clinice în diagnosticul și tratamentul unei serii de cazuri de CST lăsate neintenționat în abdomen.

Scopul studiului a constat în evaluarea metodelor și rezultatelor în rezolvarea finală a textilomului abdominal, în dependență de caracteristicile evolutive și clinice ale acestuia.

Material și metode. Acest studiu retrospectiv și prospectiv de caz-control a fost realizat simultan în două spitale din Chișinău: IMSP Institutul de Medicină Urgentă și IMSP Spitalul Clinic Municipal nr.1 „Gheorghe Paladi”. Pe parcursul a 15 ani, au fost identificate 21 de cazuri de CST abdominale. În toate cazurile au fost colectate și analizate următoarele date: sexul și vârsta pacienților; tipul, gradul de urgență și alte caracteristici ale intervenției primare în care CST a fost lăsat în cavitatea abdominală; diagnosticul preliminar înainte de depistarea textilomului; timpul de la operația inițială până la diagnosticarea CST; manifestările clinice; abordările diagnostice și rezultatele ale examinărilor; metodele de îndepărtare a texti-

lomului; volumul intervenției chirurgicale repetate, evoluția și complicațiile postoperatorii. Proiectul și protocolul studiului au fost aprobate de Comitetul de Etică al USMF „Nicolae Testemițanu” cu nr.48 din 12.02.2022. A fost respectat cu strictețe principiul confidențialității privind dezvăluirea datelor cu caracter personal ale pacienților.

Rezultate. Din cei 21 de pacienți incluși în studiu, 15 (71,4%) erau femei și 6 (28,6%) bărbați. Vârsta medie a pacienților a fost de 36,5±3,1 ani (de la 20 până la 74 de ani). Intervenția chirurgicală primară, în care CST a fost lăsat neintenționat în cavitatea abdominală, a fost efectuată pentru indicații obstetricale și ginecologice la 9 pacienți, iar pentru diferite afecțiuni chirurgicale – la 12 (Tabelul 1). Volumul intervențiilor chirurgicale efectuate a fost: operație cezariană (5 pacienți), anexectomie în cazul unei sarcini ectopice complicate cu hemoragie intraabdominală (2), îndepărtarea unui chist ovarian (1), histerectomie pentru miom uterin (1), colecistectomie deschisă pentru colecistită acută (2), hernie inghinală (1), hernie ventrală incizională (1), laparotomie pentru plagă penetrantă a cavității peritoneale (2), splenectomie pentru traumatism abdominal închis (1), hemicolecctomia stângă pentru sindromul de colostază cronică (1), duodenotomia și sutura hemostatică a unui ulcer duodenal hemoragic (1), laparotomie pentru pancreonecroză infectată (1), apendicectomie (1) și șuntarea spleno-renală urgentă pentru hemoragie esofagiană variceală (1). Majoritatea intervențiilor chirurgicale primare (16 - 76,2%) au fost efectuate pentru indicații urgente.

Intervalul de timp de la retenția neintenționată a CST în cavitatea abdominală până la diagnosticarea textilomului în studiul de față a variat semnificativ și a constituit de la o zi la 16 ani, cu o medie de 172,1±56,4 săptămâni (Tabelul 1). Doar la trei pacienți diagnosticul de CST a fost stabilit în perioada postoperatorie precoce în prima săptămână după intervenția chirurgicală. Respectiv, doar la acești trei (14,3%) pacienți, încă aflați în staționar, au fost suspectat un diagnostic veridic de CST (cazurile #4, 11, 19). Restul pacienților s-au adresat în perioada postoperatorie tardivă sau îndepărtată, prezentând semne clinice variabile și nespecifice: complicații purulente postoperatorii precum abces, hematom infectat al cavității abdominale (4 pacienți); ocluzie intestinală completă sau parțială (2); fistulă purulentă a cicatriciului postoperator (3); tumori abdominale (5); implant de endometrioza

Tabelul 1.

Caracteristicile pacienților cu textilomul abdominal

nr. d/o	Sex, vârstă (ani)	Operație primară	Perioada de timp (săptămâni)	Diagnostic la adresare repetată	Metoda eliminării
1	F, 29	Operație cezariană	4	Hematom supurat	Laparotomie, înlăturare CST
2	F, 28	Hernioplastie ventrală	20	Formațiune de volum (textilom)	Laparotomie, înlăturare CST
3	B, 52	Hernioplastie inghinală	280	Chist retroperitoneal	Laparotomie, înlăturare CST
4	F, 27	Operație cezariană	<1	Hematom interintestinal (textilom)	Laparotomie, înlăturare CST
5	F, 26	Sarcina extrauterină	8,5	Abces abdominal	Laparotomie, înlăturare CST
6	B, 32	Plagă penetrantă a abdomenului	417	Tumoare gastrică	Laparotomie, rezecție gastrică subtotală cu tumoare (CST)
7	B, 22	Plagă penetrantă a abdomenului	1,5	Abces subhepatic	Laparotomie, înlăturare CST
8	F, 54	Colecistectomie deschisă	69	Ulcer gastric	Extragerea endoscopică a CST
9	F, 32	Sarcina extrauterină	24	Abces abdominal	Laparoscopie, conversie, înlăturare CST, suturarea fistulei colonului
10	B, 37	Necrosectomia pancreatică	678	Fistula purulentă a cicatricului	Laparotomie, înlăturare CST
11	F, 21	Operație cezariană	1	Abces interintestinal (textilom)	Laparotomie, înlăturare CST, histerectomie totală
12	F, 24	Hemicolectomie stânga	11	Ocluzie intestinală	Laparotomie, rezecție segmentară de jejun cu CST
13	B, 57	Splenectomie	47	Pseudochist pancreatic	Laparotomie, înlăturare CST
14	F, 35	Operație cezariană	21	Fistula purulentă a cicatricului	Laparotomie, înlăturare CST
15	F, 29	Chistectomie ovarului drept	308	Endometrioza ovarului stâng	Laparotomie, înlăturare CST
16	F, 20	Șunt spleno-renal	832	Chist dermoid intraperitoneal	Laparotomie, înlăturare CST
17	F, 74	Sutura ulcerului duodenal hemoragic	14	Fistula purulentă a cicatricului	Laparotomie, înlăturare CST
18	F, 50	Histerectomia	339	Litiază biliară	Laparoscopie, conversie, înlăturare CST
19	F, 26	Operație cezariană	<1	Textilom	Laparotomie, înlăturare CST
20	F, 51	Colecistectomie deschisă	26	Tumoare abdominală	Laparotomie, înlăturare CST
21	B, 40	Apendicectomie	170	Ocluzie intestinală	Laparotomie, înlăturare CST

(1); ulcer gastric cronic (1); pseudochist pancreatic (1). Într-un caz (pacientul #19), un CST care imită o tumoare a fost descoperit accidental în timpul colecistectomiei laparoscopice.

În afară de examinarea clinică, au fost utilizate metode imagistice convenționale pentru a diagnostica CST. Radiografia abdominală panoramică a fost efectuată la 6 pacienți, în principal pentru a identifica patologia urgentă suspectată. Totodată radiografia nu a fost informativă în stabilirea diagnosticului de CST. Ecografia abdominală a fost efectuată la 15 pacienți. Deși în 4 cazuri medicul imagist a sugerat prezența CST, această concluzie nu a stat la baza luării unei decizii privind tratamentul chirurgical. Dimpotrivă, computer tomografia (CT) a cavității abdominale a fost efectuată la 13 pacienți și a stabilit

semne imagistice convingătoare de CST în 12 (92,3%) cazuri. Într-un singur caz, imaginea textilomului a fost interpretată greșit ca un pseudochist pancreatic (pacientul #13).

Îndepărtarea CST lăsate neintenționat în cavitatea abdominală a necesitat intervenții chirurgicale repetate în majoritatea (20 - 95,2%) cazurilor (Tabelul 1). Excepție fiind o observație (pacienta #8), în care textilomul, care a provocat eroziunea peretelui gastric simulând un ulcer cronic, a fost extras endoscopic. Totodată, anestezia generală a fost folosită în 18 cazuri, iar anestezia spinală – în două cazuri.

La 16 (76,2%) pacienți a fost efectuată laparotomie repetată cu înlăturarea simplă a CST. În unele cazuri, îndepărtarea textilomului din cavitatea abdominală a fost însoțită de rezecția impusă a unui

fragment de oment, care a limitat procesul patologic. Intervenții chirurgicale mai extinse au fost necesare în 4 (19,0%) cazuri. La pacienta #9, CST a provocat necroză locală a peretelui colonului sigmoid, cu necesitatea suturării defectului. În cazul #12, textilomul a migrat complet prin peretele jejunal în lumen, provocând ileus mecanic. S-a efectuat rezecția unui segment de jejun cu aplicarea anastomozei interintestinale. Pacientul #6 a suportat o rezecție gastrică subtotală pentru o tumoare inflamatorie imitată prin încorporarea intramurală a CST. În acest caz prezența textilomului a fost identificată doar în timpul examinării postoperatorii a specimenului rezecat. Iar în a patra observație (pacienta #11), procesul inflamator local provocat de CST a dus la necesitatea efectuării unei histerectomii totale.

Din fericire, în seria noastră de cazuri nu au fost înregistrate decese. Durata medie a spitalizării, inclusiv examinării preoperatorie, a fost de $16,2 \pm 2,6$ zile (interval 5-46 zile). Cu toate acestea, patru pacienți (cazurile #5, 6, 7, 12) au necesitat tratament postoperator de lungă durată, depășind 30 de zile, din cauza dezvoltării diferitor complicații septico-purulente.

Discuții. Reținerea neintenționată a corpilor străini în interiorul pacientului după intervenția chirurgicală este una dintre cele mai grave erori medicale iatrogene [9]. Materiale textile sunt folosite în toate operațiile și în toate cavitățile corpului pentru absorbția sângelui și, ca urmare, sunt obiectele cel mai frecvent abandonate, reprezentând 80-90% [1, 2]. Conform celor mai medii estimări, frecvența textiloamelor rămase în cavitatea abdominală variază de la 1/1000 la 1/3000 intervenții chirurgicale abdominale deschise [4, 5]. Însă nu toate cazurile de textilom sunt diagnosticate sau dezvoltate. Aceasta din urmă este explicată atât cu evoluția îndelungată adesea asimptomatică a CST, cât și cu ascunderea deliberată a cazurilor stabilite, chiar și în rândul colegilor din aceeași clinică, din cauza riscului consecințelor medico-legale [6, 7, 8]. Seria noastră cuprinde 21 de cazuri documentate de CST al cavității abdominale, depistate pe o perioadă de 15 ani în două mari spitale din municipiul Chișinău, fiecare efectuând 3-4 mii de intervenții chirurgicale și obstetrico-ginecologice abdominale pe an. Cu toate acestea, o simplă confruntare a datelor nu este corectă și nu poate oferi o incidență reală a textiloamelor abdominale. În plus, mai mult de jumătate dintre pacienții cu CST abdominal incluși în studiu au suportat o intervenție chirurgicală primară în spitale raionale sau chiar în alte țări.

În pofida recomandărilor internaționale actuale privind regulile de numărare a tamponelor și meșelor de tifon înainte și după operație, introducerea utilizării materialului de tifon cu markeri radioopaci în practica sălilor de operație, continuă să

apară accidente de retenție neintenționată a acestora în cavitatea abdominală [6, 10]. Probabil că principala problemă constă în factorul uman, adică în erori care nu pot fi eliminate complet, dar care ar trebui minimizate. Prin urmare, este necesar să se elaboreze standarde instituționale pentru numărarea obiectelor textile, respectarea strictă a regulilor de lucru în sala de operație, participarea și responsabilitatea pentru numărarea tuturor membrilor echipei chirurgicale, precum și formarea profesională continuă și îmbunătățirea abilităților relevante ale personalului sălii de operație [10].

Intervenția chirurgicală primară, în timpul căreia CST au fost neintenționat lăsați în cavitatea abdominală, a fost efectuată pentru indicații urgente la 76,2% dintre pacienții din seria noastră. Operația urgentă a fost remarcată în multe publicații ca un factor de risc important pentru retenția neintenționată a CST, ceea ce se explică prin mai multe motive: hemoragii necontrolate, deoarece țesutul de bumbac îmbibat cu sânge devine greu de distins de structurile din jur; modificări neașteptate în planul procedurilor chirurgicale și dezorganizare; creșterea duratei operației; oboseala fizică și psihică a personalului blocului operator; graba și neatenția la numărarea obiectelor textile și altele, inclusiv experiență mai redusă a chirurgilor tineri care de obicei efectuează operații de urgență [4, 8, 11].

Evoluția naturală a CST rămase în cavitatea abdominală variază foarte mult. Textiloamele pot provoca manifestările clinice și complicații severe, sau pot rămâne asimptomatice mulți ani fiind depistate incidental în timpul examinărilor imagistice de rutină [9]. Se remarcă că textiloamele intracorporale provoacă două tipuri de reacții [4, 12]. Primul este un răspuns fibrinos aseptice, în care CST este limitat într-o capsulă fibroasă sterilă, mimând formațiunile tumorale. Al doilea tip de reacție - exsudativ, este, de regulă, însoțit de un răspuns inflamator, manifestându-se sub forma unui abces abdominal sau formarea de fistule interne sau externe [8, 12]. Spre deosebire de reacția fibrinoasă, răspunsul inflamator apare de obicei relativ precoce. În seria noastră de pacienți s-au notat ambele reacții clasice descrise, iar unele cazuri pot fi atribuite unui tip mixt. Astfel, la 7 pacienți (#3, 6, 10, 15, 16, 18, 20), textiloamele abdominale au rămas mulți ani asimptomatice sau au fost însoțite de manifestări foarte șterse și nespecifice. În două cazuri (pacienții #14, 17), CST s-a manifestat în perioada postoperatorie tardivă cu formarea unei fistule purulente externe care leagă cavitatea textilă cu suprafața pielii. Migrarea transmurală completă sau parțială a CST în lumenul organelor cavitare, cu formarea unei fistule, a fost stabilită la încă trei pacienți (#8

- stomac, #9 - colon, #12 - jejun), care în ultimul caz a provocat ocluzie intestinală acută. În cele din urmă, un răspuns inflamator sever produs de CST, pe deplin în concordanță cu tabloul clinic al abcesului abdominal postoperator, a fost detectat în alte patru cazuri (pacienții #1, 5, 7, 11).

Confirmarea imagistică a textilomului abdominal prezintă o problemă separată. În spitalele în care s-a efectuat studiul, nu există practica utilizării de rutină a meșelor de tifon cu markeri radioopaci. Prin urmare, în seria prezentată, o examinare radiologică a abdomenului, așa cum era de așteptat, nu a devenit informativă pentru detectarea textilomului, deși s-a dovedit a fi utilă pentru diagnosticarea complicațiilor (ocluzie intestinală, abces). De asemenea, ultrasonografia abdominală s-a dovedit a avea o valoare diagnostică redusă, în principal datorită semnelor vizuale nespecifice sau greu interpretabile ale CST. Dimpotrivă, CT a stabilit cu siguranță diagnosticul de CST abdominal în 92,3% și a fost metoda optimă de imagistică în studiul de față, ceea ce corespunde datelor din literatura medicală. Caracteristica textilomului este detectarea pe CT a unei mase de țesut moi, clar definită, cu pereții îngroșați care conțin bule de aer [4, 5]. În cazurile cu prezența de lungă durată a CST în cavitatea abdominală, pot fi detectate focare de calcificare, în special de-a lungul conturului exterior [13].

După descoperirea unui textilom, sau chiar în cazuri de suspiciune rezonabilă, este necesar să se efectueze cât mai curând o intervenție chirurgicală adecvată pentru a preveni alte consecințe abdominale și digestive adverse și pentru a evita probleme medico-legale [5, 14]. La un tip de reacție exudativă în jurul CST cu dezvoltarea complicațiilor simptomatice acute, indicațiile pentru o astfel de intervenție pot fi foarte urgente. În cazurile de răspuns fibrotic și de stabilirea unei pseudotumori a cavității abdominale, îndepărtarea CST poate fi efectuată într-un mod planificat.

Conform conceptului actual, chirurgia deschisă este cea mai sigură metodă de îndepărtare a CST din cavitatea abdominală [2, 6, 8], ceea ce este pe deplin confirmat de rezultatele tratamentului pacienților din seria noastră. Singurul caz de extragere endoscopică a textilomului ar trebui interpretat mai degrabă ca o excepție. Chiar și în acele trei cazuri, când prezența de CST a fost determinată prin laparoscopie, înlăturarea acestora a necesitat conversie la laparotomie. Deși îndepărtarea nominală simplă a CST din cavitatea abdominală prin laparotomie exploratorie a fost cea mai frecventă operație din studiul nostru (76,2%), chiar și o astfel de operație a fost efectuată predominant sub anestezie generală și teoretic ar putea avea consecințe impredictibile. Chiar și atunci când se utilizează cele mai moderne metode imagistice și

se concentrează pe manifestări clinice relativ șterse, este imposibil de știut cu certitudine că îndepărtarea textilomului nu va fi asociată cu necesitatea de rezecție sau procedee chirurgicale reconstructive. Astfel, în seria noastră, în patru cazuri sau la aproape fiecare al cincilea pacient, modificările patologice cauzate de CST abdominal au necesitat rezecția sau restabilirea integrității a organelor afectate. Astfel de rezecții impuse pot fi foarte invalidizante, așa cum a fost cazul cu histerectomia totală la o femeie tânără (cazul #11) sau rezecția oncologică subtotală a stomacului (pacientul #6). Evident, în astfel de cazuri, pe lângă cauzarea unor prejudicii semnificative sănătății pacientului, se manifestă foarte clar eventualele aspecte medico-legale.

Pe lângă cele menționate, există și alte riscuri de retenție a CST și operații repetate de îndepărtare a acestora, asociate cu complicații postoperatorii și chiar cu potențiala mortalitate [2, 14]. Deși în seria noastră nu au fost înregistrate decese, evoluția postoperatorie nu a fost fără evenimente adverse în toate cazurile, iar mulți pacienți au dezvoltat complicații septico-purulente grave care au necesitat terapie intensivă și spitalizare prelungită.

Concluzii. Textiloamele abdominale sunt un tip specific și sever de iatrogenie chirurgicală, însoțit de o evoluție naturală variabilă, o varietate de manifestări clinice, o serie de complicații care potențial pun viața în pericol, și care pot provoca consecințe foarte grave atât pentru sănătatea pacienților, cât și răspundere juridică a chirurgilor și instituțiilor medicale.

Diagnosticul oportun al textilomului abdominal necesită un grad ridicat de vigilență și utilizarea pe scară largă a metodelor moderne de examinare imagistică. Deși CST-le pot fi descoperite într-o varietate de moduri, computer tomografia este metoda de elecție pentru detectarea și localizarea corpilor străini rămași, precum și pentru diagnosticarea complicațiilor evolutive.

După descoperirea textilomului, este necesar să se efectueze cât mai curând o intervenție chirurgicală adecvată pentru a preveni dezvoltarea complicațiilor și a reduce riscul de mortalitate. Pentru a elimina textilomul la majoritatea pacienților este necesară laparotomie sub anestezie generală, al cărei volum depinde de durata și localizarea CST, precum și de gradul de implicare în procesul patologic a organelor adiacente.

Confidențialitatea datelor. Autorii declară că au respectat protocoalele instituționale de confidențialitate cu privire la dezvăluirea datelor personale ale pacienților.

Surse de finanțare. Nu au fost folosite subvenții sau granturi pentru realizarea acestei lucrări.

Bibliografie

1. Birolini DV, Rasslan S, Utiyama EM. Unintentionally retained foreign bodies after surgical procedures. Analysis of 4547 cases. In: Rev Col Bras Cir. 2016 Feb;43(1):12-17.
2. Bairwa BL. Gossypiboma - an unusual cause of surgical abdomen and surgeon's nightmare: A rare case report. In: Int J Surg Case Rep. 2021 Mar;80:105521.
3. Lata I, Kapoor D, Sahu S. Gossypiboma, a rare cause of acute abdomen: A case report and review of literature. In: Int J Crit Illn Inj Sci. 2011 Jul;1(2):157-160.
4. Kumar GVS, Ramani S, Mahajan A, et al. Imaging of retained surgical items: A pictorial review including new innovations. In: Indian J Radiol Imaging. 2017 Jul-Sep;27(3):354-361.
5. Tandon A, Bhargava SK, Gupta A, et al. Spontaneous transmural migration of retained surgical textile into both small and large bowel: a rare cause of intestinal obstruction. In: Br J Radiol. 2009 Apr;82(976):e72-75.
6. Silva SM, Sousa JB. Gossypiboma after abdominal surgery is a challenging clinical problem and a serious medicolegal issue. In: Arq Bras Cir Dig. 2013 Jun;26(2):140-143.
7. Rajput A, Loud PA, Gibbs JF, et al. Diagnostic challenges in patients with tumors: Case 1. Gossypiboma (foreign body) manifesting 30 years after laparotomy. In: J Clin Oncol. 2003 Oct;21(19):3700-3701.
8. Obeidat KA, Aleshawi AJ, Alebbini MM, et al. Abdominal intraluminal gossypiboma: Demographics, predictors of intraluminal site, diagnostic and treatment measures. In: Clin Exp Gastroenterol. 2020 Feb;13:65-72.
9. McIntyre LK, Jurkovich GJ, Gunn ML, et al. Gossypiboma: Tales of lost sponges and lessons learned. In: Arch Surg. 2010 Aug;145(8):770-775.
10. Hempel S, Maggard-Gibbons M, Nguyen DK, et al. Wrong-site surgery, retained surgical items, and surgical fires: A systematic review of surgical never events. In: JAMA Surg. 2015 Aug;150(8):796-805.
11. Wan W, Le T, Riskin L, et al. Improving safety in the operating room: a systematic literature review of retained surgical sponges. In: Curr Opin Anaesthesiol. 2009 Apr;22(2):207-214.
12. Anderson JM, Rodriguez A, Chang DT. Foreign body reaction to biomaterials. In: Semin Immunol. 2008 Apr;20(2):86-100.
13. Lu YY, Cheung YC, Ko SF, et al. Calcified reticulate rind sign: A characteristic feature of gossypiboma on computed tomography. In: World J Gastroenterol. 2005 Aug 21;11(31):4927-4929.
14. Sozutek A, Colak T, Reyhan E, et al. Intra-abdominal gossypiboma revisited: Various clinical presentations and treatments of this potential complication. In: Indian J Surg. 2015 Dec;77(Suppl 3):1295-1300.

CZU 616.366-006.5-089

MANAGEMENTUL CHIRURGICAL AL PACIENȚILOR CU POLIPOZA VEZICULEI BILIARE**CRAINAIIA Irina, BOUR Alin**

Catedra de Chirurgie nr. 5,

IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Autorul corespondent: Irina Crainaia, e-mail: irina.crainaiia@gmail.com

Rezumat

Polipoza veziculei biliare este o entitate relativ rar întâlnită, cu incidența de 4-7%, elucidată destul de laconic în literatura de specialitate. Polipoza veziculară pînă în prezent este subiectul discuțiilor în literatura de specialitate din cauza controverselor referitor la etiologie, patogenie, diagnostic și tratament. Diagnosticul preoperator se efectuează cu ajutorul examenului ultrasonografic de rutină și este în unele cazuri destul de dificil, simulind alte patologii ale veziculei biliare. La stabilirea definitivă a diagnosticului de polip sau polipoză veziculară, rolul cel mai important îi revine examenului morfologic a preparatului înălăturat. E necesar de apreciat rolul metodelor imunohistochemice în stabilirea diagnosticului și a posibilei malignizări. Actualmente, intervenția chirurgicală este considerată metoda de elecție de tratament și profilaxie a malignizării polipilor veziculari. Scopul lucrării constă în ameliorarea rezultatelor tratamentului pacienților cu polipoza veziculară în baza optimizării tacticii de diagnosticare și a intervenției chirurgicale.

Cuvintele-cheie: polip al veziculei biliare, colecistectomia, vezicula biliară.

Summary**Surgical management of patients with gallbladder polyposis**

Gallbladder polyposis is a relatively rare entity, with an incidence of 4-7%, elucidated quite succinctly in the specialized literature. Vesicular polyposis is still the subject of discussion in the specialized literature due to controversies regarding etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. The preoperative diagnosis is carried out with the help of the routine ultrasonographic examination and is in some cases quite difficult, to simulate other diseases of the gallbladder. When definitively establishing the diagnosis of a polyp or vesicular polyposis, the most important role belongs to the morphological examination of the removed specimen. It is necessary to appreciate the role of immunohistochemical methods in establishing the diagnosis and possible malignancy. Currently, surgical intervention is considered the method of choice for the treatment and prophylaxis of malignancy of vesicular polyps. The purpose of the review was to improve the results of the treatment of patients with gallbladder polyposis based on the optimization of diagnostic tactics and surgical intervention.

Keywords: gallbladder polyp, cholecystectomy, gallbladder

Резюме**Хирургическое ведение больных с полипозом желчного пузыря**

Полипоз желчного пузыря является относительно редким заболеванием с частотой 4-7%, достаточно кратко описанным в специализированной литературе. Везикулярный полипоз до сих пор является предметом дискуссий в специализированной литературе из-за разногласий в отношении этиологии, патогенеза, диагностики и лечения. Предоперационная диагностика проводится с помощью ультразвукового исследования и бывает в ряде случаев достаточно сложным, симулируя другие патологии желчного пузыря. При окончательном установлении диагноза полипа или везикулярного полипоза важнейшая роль принадлежит морфологическому исследованию удаленного препарата. Необходимо оценить роль иммуногистохимических методов в установлении диагноза и возможной малигнизации. В настоящее время хирургическое вмешательство считается методом выбора для лечения и профилактики малигнизации полипов желчного пузыря. **ЦЕЛЬ.** Улучшить результаты лечения больных везикулярным полипозом на основе оптимизации диагностической тактики и хирургического вмешательства.

Ключевые слова: полип желчного пузыря, холецистэктомия, желчный пузырь

Introducere. Polipoza veziculei biliare este o entitate relativ rar întâlnită, cu incidența de 4-7%, elucidată destul de laconic în literatura de specialitate. Polipul veziculei biliare reprezintă o leziune ce proiemină în interiorul veziculei biliare. La majoritatea pacienților, diagnosticul este o constatare accidentală în urma efectuării unei ultrasonografii abdominale de rutină sau după colecistectomie în cazul litiazei biliare.

Polipii biliari se clasifică în benigni: pseudo-tumori (polipi de colesterol, polipi inflamatorii, colesteroloză și hiperplazie), tumori epiteliale (adenoame), tumori mezenchimatoase (fibrom, lipom și hemangiom) și maligni (carcinoame). Majoritatea polipilor veziculei biliare sunt leziuni benigne asimptomatice de tip colesterolic. Adenoamele sau polipii adenomatoși sunt rar descoperiți la numai 0,4% dintre pacienții care au suferit colecistectomie pentru boala veziculei biliare [8]. Spre deosebire de factorii de risc cunoscuți pentru calculii biliari, încercările de a identifica factorii de risc pentru dezvoltarea polipilor veziculei biliare nu au arătat nici o legătură consecventă între formarea polipilor și vârsta, sexul, obezitatea sau afecțiunile medicale precum diabetul. Există surse literare, care sugerează o relație inversă între polipii veziculei biliare și calculii veziculei biliare. Se presupune că, polipii perturbă mecanic formarea de calculi sau că polipii sunt mai greu de diagnosticat radiografic în prezența calculilor [3].

Prognosticul nefavorabil al pacienților cu carcinoame a veziculei biliare arată importanța depistării și tratamentului polipilor biliari la timp [1].

Scopul studiului a constat în ameliorarea rezultatelor tratamentului pacienților cu polipoza veziculară în baza optimizării tacticii de diagnosticare și a intervenției chirurgicale.

Materiale și metode. Au fost studiate publicațiile științifice medicale referitoare la polip/polipoza veziculei biliare. Au fost analizate datele prin intermediul sursei PubMed, literaturii de specialitate publicată în perioada anilor 2000 - 2017 și au fost elucidate aspectele legate de polipii veziculei biliare. Studiul respectiv este bazat pe analiza prospectivă și retrospectivă a diagnosticului și tratamentului a 150

pacienți cu polipi ai veziculei biliare pe o perioadă de 10 ani. Sunt utilizate următoarele metode de cercetare: (1) metoda de anchetare, metode clinice de examinare; (2) metoda de laborator (analiza generală și biochimică a sîngelui și marcherii tumorali); (3) metode imagistice (ultrasonografice 3D, imagistice prin rezonanță magnetică); (4) metode morfopatologice (imunohistochimia).

Rezultatele și discuții. Factorii de risc favorabili în cazul pacienților cu polipi biliari maligni includ vârsta mai mare de 60 de ani, prezența calculilor biliari și colangita sclerozantă primară. Caracteristicile polipului biliar, care la fel prezintă risc de malignizare includ dimensiunile mai mari de 6 mm, polipii solitari și sesili [3, 7]. O analiză retrospectivă mare a factorilor de risc pentru polipii veziculei biliare din populația chineză a identificat hepatita cronică B drept factor de risc [3, 6].

Pacienții cu sindroamele congenitale de polipoză, cum ar fi sindromul Peutz-Jeghers și Gardner, pot dezvolta polipi ai veziculei biliare. Simptomele de prezentare a leziunilor polipoide ale veziculei biliare sunt nespecifice și vagi și cel mai frecvent asimptomatice. Din acest motiv, leziunile polipoide ale veziculei biliare sunt deseori detectate accidental [1]. Cu toate acestea, există unii pacienți cu polipi ai veziculei biliare, care pot prezenta din acuze: greață, vome și dureri ocazionale în hipocondrul drept, datorită obstrucțiilor intermitente cauzate de mici fragmente de colesterol, care se desprind de pe mucoasa veziculei biliare. Există descrieri în literatură ale polipilor care proemină foarte mult ceea ce duce la obstrucția canalului cistic sau a canalelor biliare primare, provocând colecistită acută sau icter obstructiv, dar acestea sunt complicații foarte rare [1].

Polipii sunt uneori identificați pe ultrasonografia abdominală efectuată pentru a depista cauza durerii în hipocondrul drept. În absența altor constatări, polipul veziculei biliare poate fi considerat o sursă de colică biliară. Dacă apar simptome, se observă cel mai frecvent durerea în hipocondrul drept, greață, dispepsie și icter. Cu toate acestea, majoritatea pacienților totuși au calculi biliari. Nu a existat nici o diferență în prezentarea simptomelor între pacienții cu polipi

benigni versus maligni [2]. Într-o analiză retrospectivă mare a polipilor veziculei biliare detectați la ultrasonografia abdominală, 64% dintre acești polipi au fost diagnosticați în timpul unei investigații de rutină efectuată, fiind asimptomatici. Douăzeci și trei la sută au avut simptome abdominale, iar 13% au avut probe hepatice crescute. Polipii de colesterol se pot desprinde și se comportă clinic ca un calcul, provocând colici biliare, obstrucție sau chiar pancreatită. Există, de asemenea, rapoarte de polipi ai veziculei biliare care cauzează colecistită acalculoasă [4,5]. Simptomele pot fi asociate cu prezența unui polip de tip colesterolic, polip inflamator sau hiperplastic, care include: indigestia, durerea în hipocondrul drept și disconfortul, colecistita a/calculoasă. Sindromul metabolic are o strânsă legătură cu dezvoltarea polipilor de colesterol. [6]

Polipoza veziculei biliare pînă în prezent este subiectul discuțiilor în literatura de specialitate referitor la etiologie, patogenie, diagnostic și tratament. Diagnosticul preoperator se efectuează cu ajutorul examenului ultrasonografic de rutină și este în unele cazuri destul de dificil, simulînd alte patologii ale veziculei biliare: litiiza biliară, colesteroloza veziculară, etc..

La stabilirea definitivă a diagnosticului de polip sau polipoză veziculară, rolul cel mai important îi revine examenului morfologic a preparatului înlăturat. Examenul histologic al polipilor sesili este unul dintre factorii importanți care sugerează malignizarea[8]. Pacienții cu polipi sesili au o prevalență mai mare a malignizării decât pacienții cu polipi pedunculati, iar carcinoamele sesile sunt rare într-o etapă mai avansată decât carcinoamele pedunculate. Markerii tumorali CEA și CA 19-9 au un rol mic în diferențierea afecțiunilor benigne și maligne. E necesar de apreciat rolul metodelor imunohistochemice în stabilirea diagnosticului și a posibilei malignizări.

Concluzii. Actualmente, intervenția chirurgicală este considerată metoda de elecție de tratament și profilaxie a malignizării polipilor veziculari. Sunt controversate opiniile referitor la indicațiile către intervenție chirurgicală în dependență de evoluție clinică a maladiei și dimensiunile polipilor, deoarece lipsește un algoritm de diagnostic și tratament una-

nim acceptat. Astfel, cercetarea ulterioară a problemei de diagnostic și tratament a polipozei veziculei biliare are importanță atât științifică cît și practică.

Declarația de conflict de interese. Date referitor la conflictul de interese nu au fost declarate.

Bibliografia

1. Andrén-Sandberg, A. Diagnosis and management of gallbladder polyps. In: North American Journal of Medical Sciences, 2012, nr.4(5), pp 203–11. <https://doi.org/10.4103/1947-2714.95897>
2. Cheon, Y. K., Cho, W. Y., Lee, T. H., Cho, Y. D., Moon, J. H., Lee, J. S., Shim, C. S. Endoscopic ultrasonography does not differentiate neoplastic from non-neoplastic small gallbladder polyps. In: World Journal of Gastroenterology, 2009, nr.15 (19), pp. 2361. <https://doi.org/10.3748/wjg.15.2361>
3. Choi, Y. S., Do, J. H., Seo, S. W., Lee, S. E., Oh, H.-C., Min, Y. J., & Kang, H. Prevalence and Risk Factors of Gallbladder Polypoid Lesions in a Healthy Population. In: Yonsei Medical Journal, 2016, nr.57(6), pp. 1370 <https://doi.org/10.3349/ymj.2016.57.6.1370>
4. Collett, J. A., Allan, R. B., Chisholm, R. J., Wilson, I. R., Burt, M. J., & Chapman, B. A. Gallbladder polyps: prospective study. In: Journal of Ultrasound in Medicine, 1998, nr.17(4), pp. 207–211. <https://doi.org/10.7863/jum.1998.17.4.207>
5. Gurusamy, K. S., Abu-Amara, M., Farouk, M., & Davidson, B. R. Cholecystectomy for gallbladder polyp. In K. S. Gurusamy (Ed.). In: Cochrane Database of Systematic Reviews. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. 2009. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007052.pub2>
7. Lee, H., Kim, K., Park, I., Cho, H., Gwak, G., Yang, K., Kim, Y. D. Preoperative predictive factors for gallbladder cholesterol polyp diagnosed after laparoscopic cholecystectomy for polypoid lesions of gallbladder. In: Annals of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery [online], 2016, nr.20(4), pp.180. <https://doi.org/10.14701/ahbps.2016.20.4.180>
8. Park, H. Y., Oh, S. H., Lee, K. H., Lee, J. K., & Lee, K. T. Is cholecystectomy a reasonable treatment option for simple gallbladder polyps larger than 10 mm. In: World Journal of Gastroenterology, 2015, nr. 21(14), pp. 4248. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i14.4248>
9. Robert P Myers MD, Eldon A Shaffer MD, Paul L Beck PhD MD. Gallbladder polyps: epidemiology, natural history and management. Can J Gastroenterol. 2002, nr.16(3), pp.187-194.

CZU: 617.586-002.3/.4-02:616.379-008.64-07-08

PICIORUL DIABETIC: ACTUALITAȚI ÎN DIAGNOSTIC, PREVENȚIE ȘI TRATAMENT

Popa Veaceslav¹, Ciobanu Mihai¹, Bour Alin²

¹ IMSP SCM „Sfântul Arhanghel Mihail”

² Catedra chirurgia nr.5, USMF „Nicolae Testemițanu”

Autorul correspondent Popa Veaceslav, email: popaveaceslav75@gmail.com

Rezumat

Este prezentată analiza experienței clinicii de chirurgie septică în diagnosticul, prevenția și tratamentul piciorului diabetic la 450 pacienți tratați cu patologia respectivă în perioada anilor 2006 - 2016. Procedeele de diagnostic, prevenție și tratament au avut ca scop aplicarea tratamentului miniminvasiv chirurgical în patologia piciorului diabetic. Totodată a fost prezentată

actualitatea și efectivitatea intervențiilor chirurgicale vasculare, atât miniminvasive cât și clasice în avansarea proceselor necrotico-purulente la nivelul extremităților inferioare. Din numărul total de pacienți tratați femeile au constituit un procentaj de aproximativ 55 %, iar bărbații aproximativ 45 %. Patologiile concomitente au fost înregistrate la 72 % pacienți tratați în clinică.

Cuvinte cheie: sindromul piciorului diabetic, piciorul Charcot

Summary

The diabetic foot: updates in diagnosis, prevention and treatment

This scientific article presents an analysis of the clinical experience of the Department of Septic Surgery in the diagnosis, prevention and treatment of diabetic foot in 450 cured patients with this pathology in the period from 2006 to 2016. Diagnosis, prevention and treatment procedures were carried out in order to provide minimally invasive treatment for diabetic foot pathology. At the same time, the relevance and effectiveness of vascular surgical interventions, both minimally invasive and traditional, in preventing purulent-septic processes in the lower extremities were presented. Of the total number of cured patients, women account for 55%, and men approximately 45%. Concomitant diseases were detected in 72% of cured patients.

Keywords: Diabetic foot syndrome, Charcot's foot

Резюме

Диабетическая стопа: актуальность в диагностике, профилактике и лечении

В данной работе представлен анализ клинического опыта отделения Септической хирургии в диагностике, профилактике и лечении диабетической стопы на 450 вылеченных пациентах с данной патологией в период с 2006 по 2016 годам. Процедуры диагностики, профилактики и лечения были проведены с целью обеспечения минимально инвазивного лечения патологии диабетической стопы. Одновременно были представлены актуальность и эффективность сосудистых хирургических вмешательств, как минимально инвазивных, так и традиционных в предотвращении гнойно-септических процессов в нижних конечностях. Из общего числа вылеченных пациентов женщины составляют 55 %, а мужчины приблизительно 45%. Сопутствующие заболевания были выявлены у 72 % вылеченных пациентов.

Ключевые слова: Синдром диабетической стопы, Стопа Шарко

Introducere. *Sindromul Piciorului Diabetic* se definește ca o complicație cronică a Diabetului Zaharat, legată de complexul modificărilor anatomo-funcționale, care în timp evaluează spre procese ulcero-necrotice a plantelor, pînă la apariția evolutivă a gangrenei diabetice. Această denumire include: ulcerările, infecția și osteoartropatiile, cunoscută și sub denumirea de *piciorul Charcot*. Problema rezolvării intervențiilor chirurgicale, efectuate privind patologia necrotico-purulentă a plantei la bolnavii suferinzi de Diabet Zaharat rămîne a fi un studiu actual. Aproximativ 30-40% bolnavi suferinzi de Diabet Zaharat au probleme legate de schimbările patologice la nivelul plantelor, iar la 20-25% din pacienți apar afecțiuni necrotico-purulente la nivelul unuia sau mai multor degete cu extindere pe plantă sau piciorul în întregime. Deasemenea este cunoscut faptul că aproximativ 50% din amputațiile netraumatice revin pacienților suferinzi de Diabet Zaharat. Se estimează că la nivel global la fiecare 30 secunde se efectuează o amputație la nivelul membrelor inferioare din cauza Diabetului Zaharat. În această ordine de idei sunt propuse diferite tactici de tratament chirurgical la bolnavii cu sindromul piciorului diabetic. Cele două probleme principale cu care se confruntă pacientul diabetic sunt: circulația sanguină proastă și afectarea terminațiilor nervoase. Aceste două premize pot duce la apariția leziunilor pielii care fiind netratate la timp și eficiente se pot infecta și pot provoca probleme serioase, ajungînd în cazurile extreme pînă la

amputații ale degetelor sau picioarelor. De aceea, prevenția și îngrijirea corespunzătoare a picioarelor sunt esențiale pentru identificarea timpurie a problemelor și diminuarea consecințelor.

Complicațiile diabetului pe termen lung sunt de ordin vascular și neurologic, iar dintre acestea, *sindromul piciorului diabetic* reprezintă una dintre cele mai grave consecințe din punct de vedere al complicațiilor de sănătate pe care le generează și al impactului asupra calității vieții. Regulile de igienă și îngrijire a plantelor în vederea prevenției trebuie respectate cu strictețe în etapele inițiale a patologiei, iar diagnosticarea în fază incipientă a eventualelor leziuni și instituirea unui tratament adecvat încă de la primele semne ale apariției ulcerului pot evita amputația totală sau parțială a membrului afectat. În cazul apariției angiopatiei diabetice un rol primordial în prevenția aparițiilor complicațiilor severe revine abordării circulației sanguine prin examen Dopler-duplex, CT angiografiei și efectuarea în timpul oportun al intervențiilor chirurgicale vasculare atât endovasculare, cât și clasice, cu tratament miniminvasiv chirurgical în patologia necrotico-purulentă a extremităților inferioare. O slabă circulație sanguină la nivelul picioarelor, încălțămîntea nepotrivită, neexaminarea zilnică a plantelor, tăierea gresită a unghiilor sunt factori predispozanți la apariția diferitelor probleme ale picioarelor, care, netratate la timp și incorect, pot duce la pierderea membrului inferior prin efectuarea diverselor amputații. Osteoartropatia diabetică de origine

neuropatică reprezintă altă complicație severă definită și ca *picioara Charcot*, caracterizat prin microfracturi, fracture patologice, cedarea articulațiilor cu deformare și imobilizare funcțională.

Scopul publicației constă în determinarea rolului diagnosticului precoce, profilaxiei și a tratamentului complex în apariția complicațiilor severe ale Diabetului Zaharat, așa cum ar fi Sindromul Picioarei Diabetice, ca una din cauzele majore în amputațiile non-traumatice a membrilor inferioare, care la rândul lor induc o spitalizare de lungă durată, costuri suplimentare de tratament și o recuperare anevoioasă.

Material și metode. Analiza include un studiu efectuat la 450 pacienți tratați în secția chirurgie septică a SCM „Sf. Arhangel Mihail” în perioada anilor 2006 - 2016 cu patologia extremităților inferioare în cazul complicațiilor survenite a picioarei diabetice. Toți pacienții au prezentat afectări diverse chirurgicale cu grad limitat sau răspîndit a procesului necrotico-purulent. Patologia a fost determinată la pacienți cu vîrsta variabilă 30 – 80 ani, cu media de vîrstă aproximativ 58,8 ani. În lotul studiat au fost 247 femei [55%] și 203 bărbați [45%], raportul dintre femei / bărbați estimîndu-se la 1,3 / 1. Din numărul total de pacienți supuși studiului s-a constatat o afectare de aproximativ 86,2 % la pacienți cu Diabet Zaharat tip.2 și 14,8 % la pacienți cu Diabet Zaharat tip.1. Indicații absolute pentru tratament chirurgical au prezentat toți pacienții din studiul dat, cu tratament ulterior atît în secția ATI, cît și în secția de profil chirurgical.

Tabelul 1.

Repartizarea pe vîrstă și sex

Vîrsta	Femei	Bărbați
30-40 ani	6	6
41-50 ani	27	29
51-60 ani	44	56
61-70 ani	82	68
71-80 ani	84	48

Tabelul 2.

Intervențiile chirurgicale efectuate și rezultatele obținute

Intervențiile	Femei	Bărbați
Amputații proximale	18	6
Amputații Sopar	10	6
Amputații Lisfranc	8	4
Amputații distale	76	74
Flegmoane	20	52
Necrectomii seriate	115	61
TOTAL	247	203

Toți pacienții supuși intervențiilor chirurgicale au avut în mediu o durată de spitalizare de aproximativ 16,8 zile, majoritatea din ei [62 %] au fost supuși intervențiilor chirurgicale repetate în acelaș episod de spitalizare, cu o rată a mortalității înaltă de aproximativ 8,6%, cauza nemijlocită fiind Sindromul MODS și SEPSIS. Mai jos sunt reprezentate intervențiile chirurgicale efectuate:



Cazul I



Cazul II

Discuții. În ultimii ani Diabetul Zaharat și complicațiile acestuia au devenit foarte repede cea mai semnificativă cauză a morbidității și mortalității la nivel global, situîndu-se pe locul V printre patologiiile înregistrate. Diabetul Zaharat a devenit o provocare a secolului XXI, întrucît numărul diabeticilor a crescut cu mai mult de 3 ori în ultimii 20 ani. În anul 2019 la nivel mondial au fost înregistrați 463 milioane pacienți cu patologia Diabetului Zaharat, iar spre anul 2045 se prognozează o creștere cu aproximativ 51 % , cifra estimativă fiind de 700 milioane. Sindromul picioarei diabetice este unul din cauzele complicațiilor frecvente ale Diabetului Zaharat și poate reprezenta un factor de risc major pentru amputații de membre, însoțit de spitalizări îndelungate, costuri sporite de tratament și invalidizare . Examenele Dopler – duplex efectuate practic în toate cazurile, CT angiografia (20 cazuri), intervențiile vasculare miniminvasive și clasice au redus considerabil apariția complicațiilor severe avansate, fapt care au dat premise pentru efectuarea cu succes a amputațiilor limitate cu pastrarea extremităților și ulterior sporirea gradului de calitate a vieții. Rezultatele obținute în clinică corespund datelor literaturii moderne.

Concluzii. În procesul studiului respectiv a fost constatată o scădere a numărului de amputații proximale efectuate pe parcursul ultimilor ani, de la 33 amputații pe perioada anilor [1996 – 2005], la 24 amputații [anii 2006 – 2016]. Numărul pacienților cu patologia respectivă s-a marit în ultimii ani [cu aproximativ 20 %];

Problema reușitei poate fi soluționată printr-o concordanță a complexelor măsurilor locale și generale complexe în tratamentul patologiei respective și depinde de factorul patogenetic concret în sindromul piciorului diabetic și stadiu de afectare la fiecare pacient în parte.

Tactica chirurgicală a constat în temporizarea cu delimitarea proceselor necrotice, efectuarea intervențiilor vasculare diverse, care la rândul lor permit efectuarea amputațiilor miniminvasive și micșorează numărul de amputații primare.

Eficacitatea tratamentului s-a datorat deasemenea implementării pe larg a examenelor Dopler-duplex, CT-angiografiei, studiului profilului glicemic, s.a., precum și folosirea preparatelor farmaceutice de generație nouă, care au contribuit substanțial atât la tratamentul local cât și general al angiopolineuropatiei diabetice.

Declarație de conflict de interese. Autorii declară lipsa conflictului de interese.

Bibliografie

1. Mota M, Popa SG, Mota E, Mitrea A, Catrinou D, Cheta DM, et al. Prevalence of diabetes mellitus and prediabetes in the adult Romanian population: PREDATORR study. *Journal of diabetes*. 2016;8(3):336-44
2. Olteanu M, Șurlin P, Mogoantă L. Clinical aspects of periodontal disease in patients with diabetes mellitus. *Ro Med J* 2011 Sept; 58(3):179-83
3. National Diabetes Clearinghouse (NDIC). National Diabetes Statistics, 2011. NIH Publication No. 11-3892 February 2011.
4. Pătrașcu T, Doran H, Catrina E, Bugă C, Muntean A, Serafinceanu C, „Particularități ale chirurgiei la diabetici”;85-109, Ed. Niculescu, București, 2005
5. Pătrașcu, T, Doran, H, Belusica, L, Radu, V, Pacescu, E, Vereanu, I, - «Gangrena Diabetica», R. Chirurgia, Vol. 97, Nr.6, 2002/563;

CZU:616.14-008.64-036.12-089

PRINCIPII FUNDAMENTALE ALE STRATEGIEI CHIVA (CURA HEMODINAMICĂ A INSUFICIENȚEI VENOASE ÎN AMBULATOR) ÎN TRATAMENTUL INSUFICIENȚEI VENOASE CRONICE

Luminița Vescu¹

Conducător științific: Dumitru Casian^{1,2}

¹Catedra chirurgie generală - semiologie nr.3, USMF „Nicolae Testemițanu”;

²IMSP Institutul de Medicină Urgentă

Autor corespondent: Luminița Vescu; e-mail: luminita.vescu@usmf.md

Rezumat

Principii fundamentale ale strategiei CHIVA („Cura Hemodinamică a Insuficienței Venozelor în Ambulator”) în tratamentul insuficienței venozelor cronice. Boala varicoasă are o incidență semnificativă la nivel global. Totodată, nu există o tactică de tratament, ce rezolvă toate problemele legate de insuficiența venoză cronică – corecția dereglărilor hemodinamice, ameliorarea simptomelor, prevenirea recidivei, etc. Un rol aparte în arsenalul intervențiilor chirurgicale, aplicate în tratamentul bolii venozelor cronice, revine operațiilor cu preservarea venelor safene. Strategiile CHIVA au drept scop corecția tulburărilor hemodinamice ale membrelor inferioare cu păstrarea venelor magistrale superficiale prin aplicarea unor tehnici miniminvasive. Abordarea terapeutică în sensul metodei CHIVA presupune selectarea tacticii chirurgicale individuale în funcție de tipul dereglărilor hemodinamice – tipul șuntului veno-venos. Tehnica și volumul operator se bazează pe rezultatele examenului Doppler duplex minuțios. Pe parcursul a 40 de ani de existență, strategiile CHIVA și-au demonstrat eficiența în tratamentul maladiei varicoase în multiple studii specializate. În comparație cu strippingul safenian, tehnicile CHIVA sunt mai puțin traumatizante, au rată mai mică de recidivare și ameliorează semnificativ calitatea vieții pacienților. Totodată, reușita acestor intervenții este direct proporțională cu experiența chirurgului care o practică.

Cuvinte-cheie: boala venoză cronică, dereglări hemodinamice, șunt venos, CHIVA

Summary

Fundamental principles of CHIVA (Conservatrice Hémodynamique de l'Insuffisance Veineuse en Ambulatoire) strategy in treatment of chronic venous disease

Globally, varicose veins have a significant incidence. At the same time, there is no treatment technique that solves all problems related to chronic venous insufficiency – correction of hemodynamic disorders, improvement of symptoms, prevention of recurrence, etc. A special role in the arsenal of surgical interventions, applied in the treatment of chronic venous disease, belongs to operations with the preservation of saphenous veins. CHIVA strategies aim to correct the venous hemodynamic disorders of the lower limbs while preserving the superficial veins by applying minimally invasive techniques. The therapeutic approach in the sense of the CHIVA method involves the selection of individual surgical tactics according to the type of hemodynamic disturbances – the type of veno-venous shunt. Operative technique and volume are based on the results of a thorough duplex Doppler examination. During its 40 years of existence, CHIVA strategies have proven their effectiveness in the treatment of varicose veins in multiple specialized studies. Compared to saphenous stripping, CHIVA techniques are less traumatic, have a lower recurrence rate and significantly improve patients' quality of life. At the same time, the success of these interventions is directly proportional to the experience of the surgeon who performs it.

Key words: chronic venous disease, hemodynamic disorders, venous shunt, CHIVA

Резюме**Базовые принципы стратегии CHIVA (Conservatrice Hémodynamique de l'Insuffisance Veineuse en Ambulatoire) в лечении хронической венозной недостаточности**

Варикозное расширение вен имеет довольно широкое распространение во всем мире. В то же время не существует лечебной тактики, решающей все проблемы, связанные с хронической венозной недостаточностью – коррекция гемодинамических нарушений, купирование симптомов, профилактика рецидивов и т.д. Особая роль в арсенале оперативных вмешательств, применяемых при лечении хронических заболеваний вен, принадлежит операциям с сохранением подкожных вен. Стратегии CHIVA направлены на коррекцию нарушений венозной гемодинамики нижних конечностей с сохранением поверхностных вен за счет применения малоинвазивных методик. Терапевтический подход, согласно методу CHIVA, предполагает выбор индивидуальной хирургической тактики в зависимости от типа гемодинамических нарушений – типа вено-венозного шунта. Оперативная техника и объем операций основаны на результатах тщательного дуплексного исследования. За 40 лет своего существования стратегии CHIVA доказали свою эффективность в лечении варикозного расширения вен в многочисленных специализированных исследованиях. По сравнению с полным удалением подкожных вен, методики CHIVA менее травматичны, имеют меньшую частоту рецидивов и значительно улучшают качество жизни пациентов. При этом успешность этих вмешательств прямо пропорциональна опыту хирурга, который их выполняет.

Ключевые слова: хроническая венозная недостаточность, гемодинамические нарушения, венозный шунт, CHIVA

Introducere. Toate tehnicile cunoscute de tratament chirurgical al venelor varicoase ale membrului inferior au drept scop rezolvarea simptomelor, îmbunătățirea calității vieții pacienților cu risc minim de complicații și recidive. Majoritatea tehnicilor și-au demonstrat eficacitatea pe termen lung, cu toate acestea, recurența înaltă (20-80%) prezintă încă o problemă complexă [1]. Deci, pînă în prezent nu a fost identificată cea mai eficientă și sigură tactică curativă [2].

În 1988, angiologul francez Claude Franceschi a conceptualizat o strategie nouă de tratament al bolii venoase cronice (BVC), numită „Cura Hemodinamică a Insuficienței Venozelor în Ambulator” (CHIVA - Conservatrice Hémodynamique de l'Insuffisance Veineuse en Ambulatoire), care și-a propus redirectionarea pe „calea fiziologică” a circulației venozelor patologice prin intervenții minim invazive, efectuate sub anestezie locală. De atunci, strategia CHIVA a fost validată în diverse studii multicentrice pe termen lung, studii randomizate controlate și analiza sistematică Cochrane, în ceea ce privește eficacitatea intervenției, rata recurenței postoperatorii și beneficiile prezervării venei safene mari (VSM) [3, 4]. În pofida simplității sale aparente, CHIVA necesită cunoștințe profunde în hemodinamica venoză înainte de a fi practică. Aceste strategii solicită o pregătire teoretică semnificativă pentru identificarea corectă a tipului de șunt venos patologic și evaluarea imagistică exhaustivă a sistemului venos, precum și precizie tehnică în timpul intervenției, rezultatul final fiind dependent în mod direct de experiența chirurgului [3, 5, 6].

Scopul lucrării a constat în analiza literaturii de specialitate cu prezentarea succintă a principiilor fundamentale care se află la bază strategiilor CHIVA, precum și descrierea tehnicilor chirurgicale utilizate și a rezultatelor postoperatorii la distanță.

Materiale și metode. În cadrul studiului actual au fost analizate publicații științifice, care se referă la aplicarea strategiilor CHIVA în tratamentul BVC, corecția dereglărilor hemodinamice în funcție de tipul de șunt venos patologic. În calitate de surse de căutare au fost utilizate resurse electronice dedicate: PubMed, Scopus, Google Scholar și HINARI. Au fost utilizați următorii termeni de căutare în limba engleză: „varicose veins”, „chronic venous insufficiency”, „hemodynamic disorder in chronic venous insufficiency”, „re-entry points”, „types of hemodynamic disorders”, „CHIVA theory”, „preservation of saphenous veins”, „CHIVA strategies”. După evaluarea rezultatelor căutării au fost selectate articolele preponderent în limba engleză, preponderent cele publicate în ultimii 20 de ani. În analiza ulterioară au fost incluse lucrările științifice care au abordat principiile diagnosticării dereglărilor hemodinamice în BVC, strategiile CHIVA și rezultatele la distanță la pacienții cu diferite grade de insuficiența venoză, datele sumare fiind prezentate în format de descriere narativă. Din analiza au fost excluse articolele ce vizau operațiile cu înlăturarea sau distrugerea venelor safene, inclusiv și metodele endovenozelor de tratament.

Rezultate și Discuții. În baza termenilor de căutare utilizați au fost evaluate 126 de publicații științifice. După studierea lor detaliată au fost selectate 16 articole, o metaanaliză, 2 studii randomizate controlate, un reviu sistematic, un manual și un ghid practic.

În mod fiziologic, sângele venos se drenează din sistemul venos superficial în cel profund, reprezentînd un circuit anterograd. Deci, în sensul metodei CHIVA, fluxul venos normal are o direcție din rețeaua superficială spre cea profundă (N4→N3→N2→N1). În condiții patologice, datorită disfuncției aparatului valvular al venelor, această direcție se poate inversa (N1→N2→N3→N4), formînd un circuit re-

trograd, numit șunt veno-venos patologic [7, 8, 9].

Conform teoriei pe care se bazează strategia CHIVA, acest circuit anormal de flux venos este constituit dintr-un punct de reflux proximal (punct de evacuare – „escape point”), în care sângele din rețeaua profundă se descarcă în cea superficială, și un punct de reintrare („re-entry point”) prin care sângele se reîntoarce în sistemul venos profund. Sângele acumulat în vene între punctul de evacuare și cel de reintrare crează o coloană de presiune venoasă hidrostatică și se referă în mare parte la vena safenă și o venă perforantă. Există mai multe variante de șunturi în funcție de localizarea punctelor de evacuare și de reintrare, direcția fluxului și alte particularități ale hemodinamicii venoase. Autorii CHIVA au elaborat și o clasificare al acestor șunturi veno-venoase în baza cărora se selectează strategia terapeutică. Sunt cunoscute 6 tipuri de bază de șunturi. În 60% cazuri se întâlnesc tipurile de șunt 1 și 3. În aceste tipuri de șunt venele safene sunt încărcate direct din venele profunde. Tipurile de șunt 4 și 5 se întâlnesc în aproximativ 25% din cazuri, urmate de tipul de șunt 2 (aproximativ 15% din cazuri). Șuntul de tip 6 include toate variantele de reflux fără implicarea venelor safene, care nu se încadrează în celelalte tipuri. Acestea se întâlnesc semnificativ mai rar [7, 9, 10, 11].

Intervențiile CHIVA pot fi efectuate pe cale deschisă sau endovascular cu ajutorul laserului, radiofrecvenței sau scleroterapiei, sub anestezie locală de cele mai multe ori. CHIVA nu reprezintă o tehnică anume, ci o strategie, ce se bazează pe modificarea hemodinamicii prin eliminarea șunturilor veno-venose (fragmentarea coloanei de presiune venoase hidrostatice), prin deconectarea punctelor de evacuare, conservarea perforanțelor și înlăturarea varicelor (N3, N4), păstrând vena safenă și drenajul venos normal al membrului. Întreruperea punctului de reflux fragmentează coloana de presiune dintre valva venoasă incompetentă din sistemul profund, aflată superior, și punctul de reintrare. Evitarea recircuitului venos se obține prin întreruperea sau ligaturarea venei la nivelul punctului de evacuare. Conservarea venelor perforante asigură drenarea sîngelui venos din sistemul superficial în cel profund. Venele tributare dilatate sunt de regulă drenate insuficient, au calibru mai mic și strat muscular subțire, ceea ce nu permite recuperarea diametrelor sale după ce supraîncărcarea cu volum a fost întreruptă. Ele se pot deconecta deschis sau endovascular [7, 9, 12, 13].

Recircuiturile venoase în BVC se deosebesc hemodinamic prin prezența sau absența drenajului venos perforant între VSM refluxivă și sistemul venos profund. Pe acest lucru se bazează cele mai frecvente

tipuri de șunturi: șunt tip 1 (cu drenaj venos perforant) de șunt tip 3 (fără drenaj venos perforant). Diferența poate fi determinată cu ajutorul testului de eliminare a refluxului (*reflux elimination test* - RET). Dacă refluxul în VSM este persistent în momentul compresiei manuale al tributarei, drenarea este asigurată de un perforant pe trunchi (RET negativ), iar în cazul lipsei unui perforant, refluxul se va opri (RET pozitiv). Același criteriu diferențiază șuntul tip 4 (cu venă perforantă, RET negativ) de șunt tip 5 (fără drenaj venos perforant, RET pozitiv). Acest moment este decisiv în selectarea anumitei tehnici chirurgicale în cadrul CHIVA [7, 9, 14, 15].

Strategiile CHIVA includ câteva tipuri de intervenții chirurgicale:

CHIVA 1: intervenția se efectuează într-un timp prin deconectarea (ligaturarea) sursei de reflux. Se practică în tipurile de șunt 1, 2 și 4. Suprimarea punctului principal de evacuare poate fi efectuată concomitent cu întreruperea tributarelor pentru a obține un rezultat cosmetic mai bun [7, 9]. (Figura 1 A)

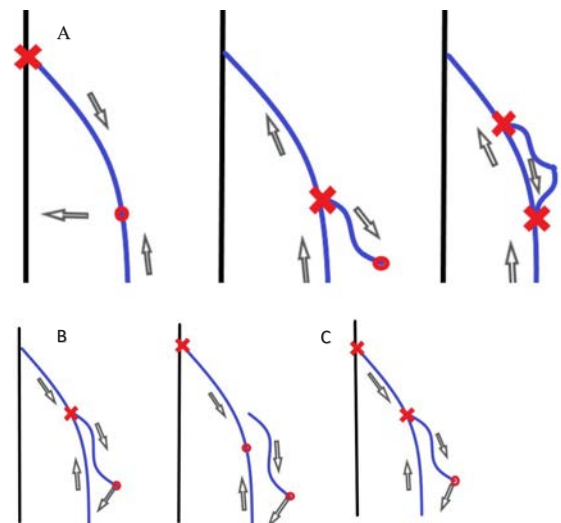


Figura 1. Strategiile CHIVA (Figura 1. A. Tehnica CHIVA 1. B. Tehnica CHIVA 2. C. Tehnica CHIVA 1+2)

CHIVA 2: operația se efectuează în 2 timpi și este indicată în șunturile de tip 3. Ca primă etapă se deconectează punctul de evacuare din rețeaua venoasă N2 în rețeaua venoasă N3. Peste câteva luni pot apărea mai multe variante hemodinamice. VSM devine competentă sau rămâne incompetentă și se drenează printr-un perforant nou de reintrare în sistemul venos profund, transformând șuntul de tip 3 în tip 1. În așa caz se recurge la închiderea punctului proximal de evacuare (de regulă joncțiunea safeno-femurală - JSF) în etapa a doua. În alte cazuri apare o tributară refluxivă nouă. Aici drept următor pas se va efectua deconectarea ei sau deconectarea JSF. (Figura

1 B) Postoperator sunt necesare controale imagistice regulate. Din cauza riscului de tromboză, tehnica este contraindicată în cazuri în care calibrul venei safene este mai mare de 1 cm [7, 10, 11].

CHIVA 1+2

„Procedeu conservativ, non-hemodinamic”

Acest procedeu presupune ligaturarea simultană a sursei proximale și distale de reflux în șunt tip 3 în loc de CHIVA 2 și mai târziu se trece la a doua etapă. Ca rezultat se formează un sistem nedrenat (vena safenă este păstrată anatomic, dar nu participă în drenajul venos), complicat cu apariția tributarelor varicoase noi, tromboze venoase superficiale și recidive. (Figura 1 C) Din aceste considerente tehnica CHIVA 1+2 este numită non-hemodinamică. În prezent este rar utilizată de către chirugii vascolari [7, 10, 11, 12, 13].

Devalvulare. „Devalvurarea” a fost propusă de Claude Franceschi în 1994 și dezvoltată în continuare. În cazul șuntului de tip 3, pentru a evita tratamentul în mai mult de o etapă și a preveni formarea unui segment venos nedrenat în sistemul VSM după aplicarea primului pas de CHIVA 2, s-a propus distrugerea valvelor VSM competente între 2 segmente refluxive ale VSM sau pînă la următorul perforant, prevenind în acest mod tromboza venoasă superficială postoperatorie și asigurând un drenaj venos în sistemul venei implicate.

Respectiv, există 3 tipuri de devalvulare, în funcție de prezența sau nu a unei vene perforante de drenaj:

Tipul A - în cazul unui reflux multisegmental în VSM. Devalvurarea se va aplica pe segmentul competent al VSM dintre cele două segmente refluxive.

Tipul Bp – în șunt de tip 3. Distal de tributara refluxivă este vizibil un perforant (mai des paratibial proximal). Devalvurarea se va face între tributară și perforant.

Tipul B – similar tipului Bp, însă fără venă perforantă distală vizibilă pe VSM. În acest caz se presupune prezența unui perforant în locuri tipice [7, 10, 11, 14].

Crossotomie. Există o mulțime de variații anatomice ale JSF. Nu mereu sunt prezente toate tributarele crosei sau invers, există mai mult de una din fiecare. Respectiv, sursa de reflux la nivelul crosei poate avea diferite variații, în funcție de starea valvelor periostiale (terminală și preterminală), precum și de competența tributarelor JSF. Selectarea tacticii de tratament depinde nu doar de aceste condiții. În baza prezenței sau absenței unui perforant de drenaj la nivelul VSM se va decide ordinea acțiunii chirurgicale – ligaturarea JSF cu păstrarea tributarelor sale

(crossotomie) sau deconectarea tributarelor JSF ca prima etapă cu ulterioară ligaturare a JSF în caz de incompetență persistentă. Crossotomia reprezintă întreruperea saltului compartimental dintre rețele venoase N1 și N2 la nivelul JSF în condițiile valvelor terminală și preterminală incompetente și prezenței unui perforant pe VSM cu păstrarea obligatorie a tributarelor crosei. Astfel se păstrează drenajul la nivelul VSM, evitând tromboză postoperatorie al acesteia [7, 10, 15, 16].

Vena safena accesorie anterioară (VSAA) este una dintre cele mai importante tributare ale JSF. Clasificarea în tipurile de șunt 1 sau 3 cu implicarea VSAA este dificilă, deoarece vena are un segment interfascial la origine (N2) și numai pe traiect trece epifascial (N3), deseori fără tributare suplimentare. Există foarte multe combinații posibile de reflux în VSAA și VSM și, respectiv, o mulțime de opțiuni de tratament. Afectarea VSAA este adesea deranjantă mai mult cosmetic. Din acest considerent, pacienților le este recomandată scleroterapia simultană tehnicii CHIVA selectate sau chiar miniflebectomia. Drept alternativă scleroterapia poate fi efectuată după câteva luni postoperator, pe VSAA cu calibrul deja mai mic.

Conform principiilor CHIVA, în cazul VSM competente și reflux în VSAA se practică ligatura venei accesorii la confluența sa cu VSM, numită și *crossotomie laterală*. În acest tip de intervenție JSF nu trebuie să fie ligaturată pentru a evita tromboza ulterioară în VSM lipsită de drenaj venos adecvat. În cazul incompetenței simultane ale VSM și VSAA se practică crossotomie asociată cu deconectarea VSAA [7, 17, 18, 19].

Tratamentul chirurgical în sensul metodei CHIVA al șuntului de tip 4 (cu reflux pelvin și perforant la nivelul VSM) presupune mai multe opțiuni: întreruperea tributarei urmată de scleroterapie; întreruperea punctului pelvin de evacuare a tributarei; întreruperea tributarei și deconectarea VSM distal de punctul pelvin de evacuare.

În cazul șuntului de tip 5 (cu reflux pelvin și lipsa unui perforant pe VSM), tratamentul include deconectarea tributarei alimentate de VSM, urmată de scleroterapie [7, 9, 20, 21, 22].

Concluzii. Conform literaturii de specialitate studiate, aplicarea principiilor chirurgiei hemodinamice în tratamentul pacienților cu BVC oferă o gamă largă de intervenții miniminvasive, care pot fi individualizate conform pattern-ului anumit de dereglare a circulației venoase. Implementate și practicate pe larg, aceste intervenții safenomenajante oferă rezultate sigure și de lungă durată.

Declarația privind conflictul de interese. Nu există conflict de interese.

Bibliografia

1. MILONE M., SALVATORE G., MAIETTA P., et all. Recurrent varicose veins of the lower limbs after surgery. Role of surgical technique (stripping vs. CHIVA) and surgeon's experience. In: *Il Giornale di chirurgia* [on-line]. 2011, № 32(11-12):460-3. ISSN: 1971-145X. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22217371/>
2. LIQIN G., RONG H., DUNYONG Z., et all. Long-term efficacy of different procedures for treatment of varicose veins: A network meta-analysis. In: *Medicine*, 2019, № 98 (7), p.14495. ISSN: 1536-5964. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/2786/>
3. ORIOL PARE'S J., JUAN J., TELLEZ R., et all. Varicose Vein Surgery. Stripping Versus the CHIVA Method: A Randomized Controlled Trial. In: *Annals of Surgery*. 2010, № 251 (4). ISSN: 1528-1140. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/230/>
4. JAVORUCKA-KACZOROWSKA A., OSZKINIS Grzegorz O., HUBER J., et all. Saphenous vein stripping surgical technique and frequency of saphenous nerve injury. In: *Phlebology*, 2015, № 30(3) 210–216. ISSN: 1758-1125. <https://journals.sagepub.com/home/phl>
5. CAPPELI M., MOLINO-LOVA R., GIANGRANDI I. Ligation of the saphenofemoral junction tributaries as risk factor for groin recurrence. In: *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*, 2017, № 6 (2), P224-229, doi.org/10.1016/j.jvsv.2017.09.005
6. BELLMUNT-MONTOYA S., ESCRIBANO JM., DILME J., et all. CHIVA method for the treatment of varicose veins. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012, Issue 2. Art. No.: CD009648. doi:10.1002/14651858.CD009648. ISSN: 1469-493X. <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/table-of-contents>
7. JUAN J., ESCRIBANO JM., CRIADO E., et all. Haemodynamic surgery for varicose veins: surgical strategy. In: *Phlebology*, 2005, № 20 (1), p. 2-13. <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1258/0268355053300884>
8. PURICELLI FACCINI F., ERMINI S., FRANCESCHI C. CHIVA to treat saphenous vein insufficiency in chronic venous disease: characteristics and result. In: *Jornal Vascular Brasileiro*, 2019, № 18:e20180099, p.1-7. ISSN: 1677-7301. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/3331/>
9. ZAMBONI P., MENDOZA E., GIANESINI S. In: *Saphenous Vein-Sparing Strategies in Chronic Venous Disease*, 2018, p.131-143. ISBN 978-3-319-70638-2 (eBook)
10. MOWATT-LARSEN E., SHORTELL C. CHIVA. In: *Seminars in vascular surgery*, 2010, № 23:118-122. ISSN: 1558-4518. <http://www.sciencedirect.com/science/journal/08957967>
11. DE MAESENEER M., KAKKOS S., AHERNET., et all. Clinical Practice Guidelines on the Management of Chronic Venous Disease of the Lower Limbs. In: *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 2022, № 63, p.224. ISSN: 1532-2165. <http://www.sciencedirect.com/science/journal/10785884>
12. CARRIAZO G., DE LAS HERAS G., VAZQUEZ M., et all. Estudio de la insuficiencia venosa crónica mediante ecografía Doppler y realización de cartografía venosa. In: *Radiología*, № 2016, 58(1), 7–15.
13. <https://www.sciencedirect.com/journal/radiologia/vol/58/issue/1>
14. ZMUDZINSKI M., MALO P., HALL C., et all. CHIVA – A prospective study of a vein sparing technique for the management of varicose vein disease. In: *The American Journal of Surgery*, 2017. ISSN: 1879-1883. <https://www.sciencedirect.com/journal/the-american-journal-of-surgery>
15. GIANESINI S., OCCHIONORELLI S., MENEGATTI E. CHIVA strategy in chronic venous disease treatment: instructions for users. In: *Phlebology*, № 0(0) 1–15. ISSN: 1758-1125. <https://journals.sagepub.com/home/phl>
16. FRANCESCHI C. So as to avoid any misunderstanding about Cure Conservatrice et Hémodynamique de l'Insuffisance Veineuse en Ambulatoire (CHIVA). In: *Phlebology: The Journal of Venous Disease*, 2010, № 25(4), 212–212. ISSN: 1758-1125. <https://journals.sagepub.com/home/phl>
17. MAESO J., JUAN J., ESCRIBANO JM., et all. Comparison of Clinical Outcome of Stripping and CHIVA for Treatment of Varicose Veins in the Lower Extremities. In: *Annals of Vascular Surgery*, 2001, № 15: 661-665. ISSN: 1615-5947. <http://www.sciencedirect.com/science/journal/08905096>
18. IBORRA-ORTEGA E., BARJAU-URREA E., VILA-COLL R. Estudio comparativo de dos técnicas quirúrgicas en el tratamiento de las varices de las extremidades inferiores: resultados tras cinco años de seguimiento. In: *Angiología*, 2006; № 58 (6): 459-468. ISSN 0003-3170. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=2204017>
19. MALDONADO-FERNANDEZ N., LINARES-PALOMINO JP., LOPEZ-ESPADA C., et all. Resultados clínicos de una nueva estrategia quirúrgica (CHIVA modificado) en el tratamiento de las varices dependientes de la vena safena magna accesoria anterior. In: *Cirugia Espanola*, 2016, № 94 (3), p. 144-150. ISSN: 1578-147X. <http://www.sciencedirect.com/science/journal/0009739X>
20. GIANESINI S., OCCHIONORELLI S., MENEGATTI E. Femoral vein valve incompetence as a risk factor for junctional recurrence. In: *Phlebology*, № 0(0) 1–7. ISSN: 1758-1125. <https://journals.sagepub.com/home/phl>
21. CARANDINA S., MARI C., DE PALMA M. Varicose Vein Stripping vs Haemodynamic Correction (CHIVA): a Long Term Randomised Trial. In: *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 2008, № 35, 230-237. ISSN: 1532-2165. <http://www.sciencedirect.com/science/journal/10785884>
22. CAPPELI M., MOLINO-LOVA R., GIANGRANDI I. Ambulatory Conservative Hemodynamic Management of Varicose Veins: Critical Analysis of Results at 3 Years. *Annals of Vascular Surgery*, 2000, № 14(4), 376–384. ISSN: 1615-5947. <http://www.sciencedirect.com/science/journal/08905096>
23. CHAN C.-Y., CHEN T.-C., HSIEH Y.-K., et all. Retrospective Comparison of Clinical Outcomes between Endovenous Laser and Saphenous Vein-sparing Surgery for Treatment of Varicose Veins. *World Journal of Surgery*, 2011, № 35(7), 1679–1686. ISSN: 1432-2323. <https://link.springer.com/journal/268>
24. Luminița Vescu; doctorandă, asistent universitar, Catedra Chirurgie Generală Semilogie Nr. 3, USMF „Nicolae Testemițanu”; tel.:068284737; e-mail: luminita.vescu@usmf.md

RECIDIVA MALADIEI VARICOASE: CAUZELE ȘI MECANISMELE PATOFIZIOLOGICE DE DEZVOLTARE ALE ACESTEIA

Bour Alin¹, Maloghin Vasile^{1,2}, Singoreanu Andrei²

¹Catedra chirurgie nr.5, USMF „Nicolae Testemițanu”,

²IMSP SCM „Sfântul Arhanghel Mihail”

Autorul corespondent: Vasile Maloghin, maloghinvasile@gmail.com

Rezumat

Dilatarea varicoasă a venelor membrelor inferioare este o maladie extrem de frecventă. Conform diferitor date, de la 20% până la 30% din populația adultă din întreaga lume suferă de vene varicoase. În pofida introducerii în practică a numeroaselor tipuri de intervenții endovenoase, inclusiv a ablației termice și chimice a venelor superficiale și perforante, metoda de bază de corecție a maladiei varicoase este intervenția chirurgicală clasică „deschisă”. Cu toate acestea o problemă comună după intervențiile chirurgicale la pacienții cu maladia venoasă cronică sunt venele varicoase reziduale și recidivante. Cu toate că există o frecvență sporită a varicelor recurente ale membrelor inferioare, etiologia și patogeneză dezvoltării lor rămân încă puțin studiate. În așa mod, nu întotdeauna este posibil de caracterizat fără echivoc cauzele dezvoltării venelor recurente ca defect simplu în planificarea intervenției chirurgicale sau executarea neadecvată și incompletă a acesteia, totuși mecanismul de baza fiind unul complex și puțin studiat. Astăzi, cauzele dezvoltării recidivei maladiei varicoase ale membrelor inferioare sunt divizate în patru grupe: greșeli tehnice, greșeli tactice, progresarea maladiei și neovascularizarea.

Cuvinte-cheie: recidiva maladiei varicoase, neovascularizarea, varice primare

Summary

Recurrence of varicose disease: causes and pathophysiology mechanisms of its development

Varicose dilatation of the lower limbs is an illness that is frequently encountered. According to various data, between 20 to 30% of the adult population worldwide suffers from varicose dilatation. Despite the introduction of numerous types of endovenous interventions, including thermal and chemical ablation of superficial and perforated veins, the fundamental method of correction for varicose disease is the classic „open” surgical intervention. Nevertheless, a common problem after the surgical intervention for patients with chronic varicose disease is residual and recidivante varicose veins. Although there is an increased frequency of recurrent varicose veins of the lower limbs the etiology and pathogenesis of their development remain understudied. In this way, it is not always possible to characterize explicitly the causes of development of recurring veins as a simple deficiency in the planning of the surgical intervention or improper and incomplete execution of the intervention, however the core mechanism is complex and unstudied. Today the causes of the development of recurring varicose disease of the lower limbs are divided in 4 categories: technical mistakes, tactical mistakes, disease progression and neovascularization.

Keywords: recurring varicose, disease, neovascularization, primary varicose veins

Резюме

Recurrence of varicose disease: causes and pathophysiology mechanisms of its development

Варикозное расширение вен нижних конечностей является чрезвычайно распространенным заболеванием. По разным данным от 20% до 30% взрослого населения во всем мире страдают варикозной болезнью вен. Несмотря на внедрение в практику многочисленных видов эндовенозных вмешательств, в том числе термической и химической абляции поверхностных и перфорантных вен основным методом коррекции варикозной болезни является классическое «открытое» хирургическое вмешательство. Однако частой проблемой после операции у пациентов с хроническим заболеванием вен является резидуальное и рецидивирующее варикозное расширение вен. Хотя отмечается повышенная частота рецидивов варикозной болезни нижних конечностей, этиология и патогенез их развития остаются малоизученными. Таким образом, не всегда можно однозначно охарактеризовать причины развития рецидивных вен как простой дефект планирования оперативного вмешательства или его неадекватное и неполное выполнение, однако основной механизм сложен и мало изучен. На сегодняшний день причины рецидива варикозной болезни нижних конечностей делят на четыре группы: технические ошибки, тактические ошибки, прогрессирование заболевания и неоваскуляризация.

Ключевые слова: рецидив варикозной болезни, неоваскуляризация, первичный варикоз

Introducere. Dilatarea varicoasă a venelor membrelor inferioare este o maladie extrem de frecventă [4, 9, 10]. Conform diferitor date, de la 20% până la 30% din populația adultă din întreaga lume suferă de vene varicoase [3, 8, 17]. Mecanismul de bază al dilatării varicoase este refluxul venos patologic, care

provoacă hipertensiune venoasă și determină severitatea tulburărilor hemodinamice, simptomatologia clinică specifică, precum și instalarea sindromului insuficienței venoase cronice (IVC) [2, 6, 12]. În pofida introducerii în practică a numeroaselor tipuri de intervenții endovenoase, inclusiv a ablației termice

și chimice a venelor superficiale și perforante [5, 13], metoda de bază de corecție a maladiei varicoase este intervenția chirurgicală clasică „deschisă” [5, 8].

Cu toate acestea o problemă comună după intervențiile chirurgicale la pacienții cu maladia venoasă cronică sunt venele varicoase reziduale și recidivante [1, 7]. În marea majoritate a publicațiilor științifice se raportează o rată a recurenței după intervenția chirurgicală de 20-40% [12, 14, 15]. Totodată, în unele studii varicele recurente au fost depistate în 50-60% cazuri [3, 6, 8, 13], sau chiar rezultate mai pesimiste de 80% [3, 7]. Aceasta se explică atât prin diferențele în definirea recidivei propriu-zise, cât și prin varietatea metodelor chirurgicale de tratament, evaluarea bolnavilor după intervenție într-un volum diferit, fără utilizarea unor metode analogice de investigație clinică și instrumentală la etapa postoperatorie, dar și durata neomogenă a perioadei de observație [10, 14]. Introducerea pe scară largă a metodelor non-invasive de diagnosticare a patologiei venoase, precum duplex scanarea ultrasonoră, nu numai că a oferit un instrument nou și eficient pentru monitorizarea rezultatelor postoperatorii [2, 8], dar a schimbat și viziunile referitoare la mecanismele de dezvoltare a recidivei venelor varicoase [4, 13].

Cu toate că există o frecvență sporită a varicelor recurente ale membrelor inferioare, etiologia și patogeniza dezvoltării lor rămân încă puțin studiate [1, 9]. Au fost propuse mai multe teorii privind mecanismele principale și cauzele recidivării varicelor [5, 11]. Tradițional, dezvoltarea varicelor recurente a fost explicată prin insuficiența diagnosticului preoperator și a tehnicii chirurgicale [3, 8]. Paralel au fost indicați și factorii predispozanți și favorizanți care facilitează dezvoltarea maladiei varicoase, inclusiv ereditatea, sarcina, terapia hormonală, tromboza venelor profunde, obezitatea și particularitățile activității profesionale [1, 5].

Păstrarea refluxului vertical safeno-femural și a celui safeno-popliteal sau a refluxului patologic orizontal prin venele perforate ale coapsei și ale gambei timp îndelungat au fost considerate ca niște factori determinanți în dezvoltarea recidivei maladiei [5, 9, 12]. Însă, odată cu acumularea datelor științifice și, în primul rând, datorită sonografiei Doppler-duplex, s-a evidențiat că cauzele multor recidive trebuie căutate în înțelegerea slabă a anatomiei sistemului venos și a hemodinamicii membrelor inferioare [1, 14]. În ultimul timp foarte detaliat sunt cercetate și discutate pe larg particularitățile patofiziologice venoase în membrele operate [12]. În 2012 a fost publicată lucrarea lui C.Recek [10] în care este lansată teoria așa numitului „paradox hemodinamic”. Este presupus că întreruperea în sine a refluxului safenian, adică realizarea unei intervenții chirurgicale standard creează

niște premise pentru dezvoltarea refluxului recidivant și întoarcerea progresivă la situația patologică precedentă. În majoritatea cazurilor, după înlăturarea refluxului, bontul venei safene mari rămâne permeabil și incompetent. Drenarea acestui sector în venele profunde a gambei este realizat datorită mecanismelor obișnuite, cum ar fi activitatea pompei musculare a gambei. Ca urmare, refluxul patologic treptat se răspândește de la venele profunde ale părții inferioare a piciorului în venele superficiale incompetente ale coapsei, în rezultat se dezvoltă recidiva maladiei. În așa mod, nu întotdeauna este posibil de caracterizat fără echivoc cauzele dezvoltării venelor recurente ca defect simplu în planificarea intervenției chirurgicale sau executarea neadecvată și incompletă a acesteia, totuși mecanismul de baza fiind unul complex și puțin studiat.

Astăzi, cauzele dezvoltării recidivei maladiei varicoase ale membrelor inferioare sunt divizate în patru grupe: greșeli tehnice, greșeli tactice, progresarea maladiei și neovascularizarea [2, 8, 10, 13, 17].

Greșeli tehnice. Opinia despre faptul că efectuarea neadecvată a intervenției chirurgicale este una din cauzele apariției venelor recidivante, s-a format istoric și până acum persistă între chirurgii practicieni [5, 6, 12]. Însă încrederea cercetătorilor privind frecvența maladiei condiționată de greșelile tehnice este departe de a fi univocă. Aprecierea ponderii responsabilității tehnicii operative greșite pentru recidivă, uneori diferă diametral: de la 4% [4] până la 80% de cazuri [8]. Greșeală tehnică se consideră efectuarea incorectă a intervenției în care nu toate sursele refluxului venos au fost înlăturate sau înlăturate incorect, fapt care, ca urmare, poate duce la reapariția refluxului patologic și a varicelor [7, 11]. Acestea pot fi: abandonarea bontului lung după ligaturare a JSF sau JSP [3, 9, 10, 14], crosectomia insuficient de înaltă cu omiterea sau ligaturarea incompletă a unor ramuri tributare ale acesteia [1, 15]; venele perforate identificate și neprelucrate care leagă sistemul venos superficial și profund cu refluxul persistent [2, 6, 9].

O importanță deosebită în recidiva maladiei varicoase tradițional este considerată crosectomia imperfectă. Una din cauze ar fi imposibilitatea ligaturării adecvate a tuturor ramurilor tributare când accesul către joncțiunea safeno-femurală se realizează mai jos de plica inghinală [2, 5]. Alți cercetători indică la incapacitatea ligaturării tuturor venelor confluențe, condiționată de complexitatea anatomică și variabilitatea zonei [9]. Astăzi acest lucru este ușor de identificat prin intermediul scanării duplex [7, 10]. Posibilele variații anatomice ale aflurilor venoase în regiunea inghinală au fost descrise în cercetarea clasică a lui J.P.Royle [12], publicată în 1986 la începutul erei Doppler-duplex. Sunt determinate patru tipuri

de ligaturări incomplete sau greșite ale tributarelor venoase a venei safena magna și ale acesteia din urmă (Figura 1. (B) Varice, localizat pe un diametru mare al venei safene accesorie posterioară, care poate fi tratată ca vena safena magna, îndeosebi când una sau două afluențe sunt drenate în această venă, cum este arătat pe desen. (C) Vena safenă accesorie medială mărită în dimensiuni care poate fi tractată ca vena safena magna. (D) Ligaturarea venei safena magna mai distal de către două ramuri tributare ale ei. Ca urmare, ele pot să crească în dimensiuni și devin cauza recurenței. (E) Vena pudendă externă profundă este drenată în vena femurală, dar nu în vena safenă mare și poate rămâne neligaturată. În cazul când această venă este incompetentă, în ea se dezvoltă un reflux [12]. Cercetările au arătat că dilatarea varicoasă recidivantă la nivelul coapsei aproximativ în 35-70% de cazuri este condiționată de segmentul abandonat (lăsat) (sau al bontului lung) al venei safena magna [5, 10, 14].

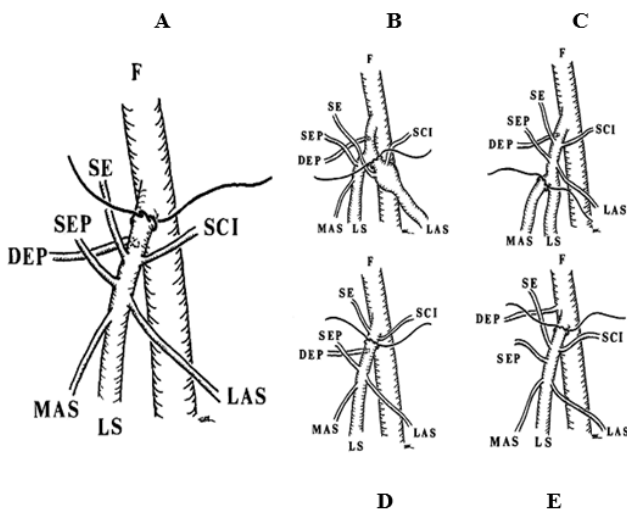


Figura 1. Variații anatomice a venei safena magna și greșeli tipice în cazul crosectomiei (după J.P.Royle [12])

A. Anatomia venoasă „normală” a membrului inferior stâng. F – vena femurală, LS – vena safena magna, LAS – vena safenă accesorie posterioară sau aflusul anterolateral, MAS – vena safenă accesorie medială sau aflusul posteriomedial, SEP – vena pudendă externă superficială, SCI – vena circumflexă iliacă superficială, SE – vena epigastrică superficială, DEP – vena pudendă externă profundă.

B, C, D, E. Variantele ligaturării incomplete sau greșite ale venelor tributare a venei safena magna (explicații în text).

O opinie frecvent întâlnită este că greșelile chirurgicale în majoritatea cazurilor sunt specifice pentru medicii tineri, cu o experiență mai mică [1, 8, 11]. În rezultatul abandonului venei safena magna, sau persistența tributarelor, acestea cu timpul cresc

și, ca urmare, duc la apariția recidivei. Însă, o astfel de problemă indiscutabilă despre legăturile directe dintre tehnica chirurgicală și rezultatele intervenției a fost pusă la îndoială și cercetat separat. În lucrarea clinică retrospectivă a lui L.Blomgren și coaut. [2] a fost realizată scanarea duplex și selectiv – varicografia pe 100 de picioare (89 de pacienți) după 6-10 ani de crosectomie și stripping al venei safena magna. S-a constatat că frecvența apariției venelor recurente nu era în dependență de experiența chirurgului și nu devia semnificativ, când intervenția a fost realizată de un chirurg – rezident (52%), chirurg de profil general (54%) sau un angiochirurg (65%). Ca urmare, recidiva varicelor este doar parțial legată de greșelile tehnice comise în timpul intervenției primare. Venele recurente se dezvoltă și atunci când există confirmări ale unei intervenției chirurgicale complete și adecvate [3, 8], dar și după intervenții realizate în clinici înalt specializate [1, 7]. Prin urmare, există și alte mecanisme influența cărora este semnificativă asupra reapariției refluxului venos și dezvoltării recidivei a maladiei varicoase.

Pentru metodele miniminvasive sunt specifice greșeli tehnice de alt ordin. Principala cauză a recidivei după o ablație endovenoasă și o scleroterapie este recanalizarea venelor afectate [1]. Deseori recidiva este condiționată de doza insuficientă de energie laser sau radiofrecvență, a concentrării neadecvate și a volumului preparatului sclerozant [4, 9, 16]. Cercetările au arătat că restabilirea fluxului total sau parțial nu întotdeauna duce la recidiva clinică sau a refluxului simptomatic [2, 5, 11].

Greșeli tactice. În această grupă sunt incluse cazurile recidivelor varicoase care teoretic puteau fi prevenite în timpul intervenției chirurgicale primare [5]. Greșelile tactice determină păstrarea, după intervenție, a refluxului patologic venos care este condiționată de evaluarea preoperatorie greșită sau incompletă sau tactica operatorie care nu corespunde tulburărilor anatomo-hemodinamice depistate [8, 14]. În prezent, greșelile tactice ca cauză a recidivei maladiei varicoase constituie nu mai mult de 5% [5].

Structura greșelilor tactice în cazul intervenției deschise privind maladia varicoasă a membrului inferior este strict determinată în literatura de specialitate. Majoritatea recidivelor sunt condiționate de lipsa înlăturării refluxului din JSF [2, 8, 11] sau JSP [4, 11, 17]. Următoarea greșeală frecventă este păstrarea parțială sau completă a venei safene magna incompetente [3, 5]. Rămase după stripping, segmentele reziduale sau tributarele venei safena magna păstrează legătura anatomică cu venele profunde, care în final duc la refluxul constant în sistemul superficial venos [44]. Altă cauză tactică a recidivei este dezvoltarea incompetenței în venele colaterale

superficiale existente neînălțurate sau deconectate în intervenția primară [3, 12]. În final, încă o greșeală este păstrarea venelor perforate incompetente la nivel de gambă sau coapsă, prin care se menține refluxul persistent din sistemul venos profund în cel superficial [1, 7].

În ultimii ani este acumulată o experiență vastă privind ablația endovenoasă termică și foam-scleroterapia realizate sub controlul obligatoriu al ultrasonografiei duplex. Creșterea utilizării scanării duplex în timpul intervenției miniminvasive sau intervenției deschise este capabilă, dacă să nu excludă, atunci într-o măsură evidentă să minimalizeze numărul greșelilor tactice [12].

Progresarea maladiei. Este cunoscut că venele varicoase prezintă o maladie care permanent progresaază și afectează noi zone ale membrelor inferioare [3]. Din punct de vedere clinic, progresarea maladiei se manifestă prin formarea varicelor în zonele unde greșelile tactice și tehnice au fost excluse în urma intervenției chirurgicale efectuate anterior [4, 10]. Conform diferitor evaluări, progresarea maladiei varicoase este cauza apariției a 15-25% de recidive [8, 11].

Sunt descrise două mecanisme posibile de formare a vaselor noi cu reflux venos patologic [10]. Primul mecanism îl prezintă remodelarea vasculară – dilatarea degenerativă a venelor mici preexistente. Mai degrabă sau mai târziu acestea se unesc cu alte vene profunde sau superficiale incompetente și refluxul venos devine semnificativ din punct de vedere clinic și hemodinamic [5, 14]. O altă cauză constă în neoangiogeneza sau formarea vaselor noi. De regulă, acestea au un diametru mic și se împletesc unele cu altele sub formă de fibre (ață) sau ghemuri. Necăutând că importanța lor hemodinamică rămâne discutabilă [15], acestea prezintă frecvent motivul principal al recidivei clinice despre care menționează pacientul sau este determinat de către medic. Este evident că progresarea maladiei este condiționată de tulburarea fiziologiei venoase și care în prezent nu poate fi prevenită sau controlată în urma intervenției chirurgicale [6, 12]. Trebuie de conștientizat că în urma caracterului progresiv al varicelor, tratamentul nu poate fi limitat, în majoritatea cazurilor, doar la o singură operație [11].

Neovascularizarea. În ultimii ani, neovascularizarea tot mai des este recunoscută ca o cauză a refluxului venos persistent în regiunea joncțiunii safeno-femorale după efectuarea crosectomiei [14]. Prima comunicare despre posibilitatea restabilirii de sine stătător a JSF a fost publicată la sfârșitul sec. al XIX-lea de către B. Langenbeck [6]. După un an de la înlăturarea segmentului venei safena magna, autorul a observat în cicatriciul excizat o venă formată din nou, care una două fragmente rămase de vena

safena magna [10]. În continuare, ideea că varicele în zona JSF pot “crește” din nou a fost expusă de către M. Sheppard în 1978 în baza rezultatelor intervențiilor repetate pentru maladia varicoasă recurentă [8]. Iar A.M. van Rij și coaut. [13] au constatat că fenomenul are loc nu numai în zonele ligaturării venelor mari în regiunea inghinală, dar și în localizarea stripping-ului, extirparea și injectarea (sclerozarea) vaselor superficiale și deconectarea venelor perforate ale coapsei și gambei. Apariția repetată a canalelor venoase noi ce comunică cu vena femurală care, la rândul său fac anastomoză cu venele incompetente ale coapsei a fost numită neovascularizare [14]. Este evident că fenomenul este condiționat și determinat de intervenția chirurgicală [1].

Particularitățile macroscopice ale venelor recurente în zona JSF sunt determinate ca neovascularizare și includ următoarele: anastomoza atipică a vasului cu vena femurală, prezența țesutului cicatrizat în jurul vasului și în zona conexiunii cu vena femurală, sinuozitatea neobișnuită, ramificări laterale numeroase, grosimea diversă a peretelui vascular, peretele subțire și lipsa valvelor în lumenul venelor recurente [2, 3, 8, 10, 14] (Figura 2.). În același timp, canalele venoase nou formate în permanență sunt orientate de la bontul venei safena magna spre exterior, în direcția țesutului subcutanat [14].

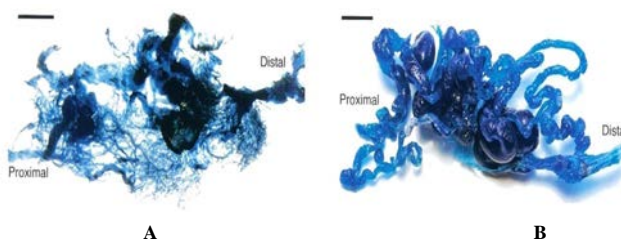


Figura 2. Incluziunea prin polimer a venelor recurente neoformate în zona JSF (după A.M. van Rij și coaut. [14])

A. Mai mult de 100 de canale venoase înguste orientate uniform - de la direcție proximală spre distală. Scala 5 mm.

B. În preparat se vad trei vene sinusoidale de diametru mare cu canale venoase mici numeroase. Scala 10 mm.

Există însă opinia că identificarea finală a prezenței sau lipsei neovascularizării nu poate fi fondată numai pe baza semnelor macroscopice, dar în mod obligatoriu ea trebuie să fie dovedită histologic [11]. Criteriile histologice și imunochimice veridice ale neovascularizării includ: structura incompletă a peretelui venos, lipsa valvelor venoase, forma neobișnuită a lumenului vascular, prezența țesutului cicatricial în jurul vasului [2, 5, 10, 14]. Venele neovasculare se caracterizează prin lipsa totală a fibrelor nervoase intramusculare [9, 11, 13].

În ultimul timp s-a confirmat opinia că recidiva, după creșterea repetată a venelor în regiunea JSF după crosectomie, se dezvoltă mult mai des decât se considera mai înainte [9, 13]. Este constatat faptul că apariția fenomenului neovascularizării este mai specific după intervenția deschisă comparativ cu ablația endovenoasă cu laser sau a scleroterapiei [5, 11]. Din cauză că acțiunea energiei termice a laserului este orientată din interiorul vasului, afectarea țesuturilor extravenoase este minimală. Teoretic, în cazul dat neovascularizarea nu poate avea loc [13].

Depistarea fenomenului neovascularizării postoperatorii depinde de exactitatea metodei de constatare: clinică, histologică, ultrasonografică sau mixtă. De aceea datele despre frecvența neovascularizării variază mult: de la 8% până la 60% [4, 7, 12, 16] sau până la 94% - în grupul bolnavilor operați repetat [9, 13]. În plus, neovascularizarea este un proces îndelungat care devine clar din aspect clinic și imagistic numai după trecerea unui anumit timp. În lucrarea lui A.M.Whiteley și coaut. [16] a fost constatat că după un an de la intervenție, neovascularizarea în zona venelor disecate s-a determinat la 23-29% de bolnavi, iar după 2 ani la - 52%.

Până acum nu sunt cunoscute mecanismele exacte care duc la creșterea vaselor noi în zona exciziei JSF [10]. Pentru explicarea dezvoltării neovascularizării, după o intervenție în cazul varicelor, au fost menționate câteva ipoteze originale.

Conform primei teorii, care este și cea mai răspândită, neovascularizarea prezintă un răspuns standard fiziologic la deconectarea mecanică a canalelor venoase [11]. Secționarea în sine și ligaturarea vasului provoacă hipoxia în țesuturi și, ca urmare, duce la activizarea celulelor endoteliale ale bontului venos, care se află în contact direct cu țesuturile înconjurătoare [13, 14], și la creșterea vaselor nou formate. Acest proces este inițiat și susținut în mod activ datorită eliberării unui șir de factori endogeni de creștere, cum ar fi: factorul de creștere a endoteliului vascular, factorul creșterii fibroblaștilor [11], factorul trombocitar de creștere [14] și factorul de creștere a fibrelor nervoase [3]. Responsabili pentru neovascularizare pot fi și alți factori ce pot fi direct legați de realizarea intervenției chirurgicale. De exemplu, particularitățile operației, mai exact gravitatea traumatizării în urma tehnicii chirurgicale; tipul materialului de sutură utilizat pentru închiderea bontului venei safena magna; efectele hemodinamice locale imprevizibile în urma intervenției chirurgicale și de asemenea însăși traumatismul chirurgical de la sine [2, 4, 7, 8, 11]. Și totuși, cum toate aceste procese progresează până la formarea conexiunilor venoase cu reflux ulterior în vene varicoase, rămâne puțin studiat [8].

A doua teorie explică apariția vaselor noi în zona intervenției prin apariția efectului tulburării hemodinamicii venoase în sistemul de vene mici omise - așa-numite „sensibile”. Venele incompetente care au rămas includ în circuit noi vase subcutanate, restabilind astfel circulația cu sistemul venos profund al membrului inferior [10].

A treia teorie constată că neovascularizarea este forma specifică de manifestare a plăgii obișnuite [4, 11]. În cazul dat mecanismele care au fost indicate mai sus, precum hipoxia locală, activizarea celulelor endoteliale ale bontului venos și eliberarea factorilor angiogeni, prezintă un proces consecvent pe etape de cicatrizare a plăgilor [5, 12].

A patra teorie este bazată pe multiplele observații de recanalizare și dezvoltare a țesutului endotelial a canalului safen, care a rămas după înlăturarea venei safena magna în timpul realizării procedurii corecte de stripping [10, 14]. Se presupune că neovascularizarea poate fi legată cu remodelarea hematomului rămas după intervenția primară [8].

Din cauza că obliterarea endovenoasă termică și cea chimică rar sunt însoțite de manifestările clasice ale neovascularizării, s-a propus că doar deconectarea externă chirurgicală a venelor facilitează procesul angiogenezei [8, 12]. Însă alți cercetători consideră că însăși recanalizarea frecventă a trunchiurilor venoase magistrale după o terapie endovasculară se prezintă ca o manifestare a unei forme specifice a neovascularizării, care are loc în lumenul vasului [1, 12]. În cazul dat factorul declanșator și sursa de dezvoltare a fenomenului sunt fibroza intraluminală și tromboza concomitentă.

Concluzii:

1. Studiul literaturii moderne demonstrează că frecvența adevărată a recurenței varicelor după tratamentul chirurgical al maladei varicoase a membrului inferior rămâne neclară, precum și influența caracterului și a severității tulburărilor hemodinamicii venoase postoperatorii asupra dezvoltării recidivei propriu-zis.

2. Nu sunt stabilite pe deplin cauzele dezvoltării recidivei postoperatorii a varicelor, precum și rolul anumitor factori și mecanisme în epidemiologia venelor varicoase recurente. Nu există în prezent o claritate referitor la factorii de risc pre-, intra-, și postoperatorii, ce pot contribui la progresarea, persistența sau recurența postoperatorie a maladei varicoase.

3. Prevenirea reapariției simptomelor insuficienței venoase după intervenția chirurgicală pentru varice va contribui semnificativ la ameliorarea calității vieții bolnavilor operați, micșorarea cheltuielilor legate de pierderile esențiale ale capacității de muncă

și tratamentul de menținere sau de corectare și are o importanță majoră pentru sistemul sănătății publice.

Declarație de conflict de interese. Autorii declară lipsa conflictului de interese.

Bibliografie

1. Bissacco D, Enza L Castronovo, Silvia Romagnoli, Maurizio Domanin, Recurrent varices after surgery: a clinical and color-Doppler ultrasound scan analysis. In: Angiology. 2018 Apr;37(2):176-180.
2. Blomgren L, Johansson G, Dahlberg-Akerman A, et al. Recurrent varicose veins: incidence, risk factors and groin anatomy. In: Eur J Vasc Endovasc Surg. 2004 Mar;27(3):269-274.
3. Blomgren L. Residual incompetent tributaries after varicose vein surgery increased the need for reintervention after 8 years. In: J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. 2020 May;8(3):378-382.
4. Gonçalves Pereira R, Tiago J, Cabral G, Costa T, Rossello G, Cunha Recurrent Varicose Veins Following Small Saphenous Vein Surgery: A 5-Year Follow-up Duplex Ultrasound Study. In: Thorac Vasc Surg. 2021 Nov 7;28(3):39-46.
5. Gad MA, Saber A, Hokkam EN. Assessment of causes and patterns of recurrent varicose veins after surgery. In: N Am J Med Sci. 2012 Jan;4(1):45-48.
6. Langenbeck B. Beiträge zur chirurgischen Pathologie der Venen. In: Arch Klin Chir 1861;8:1-80.
7. Lawson JA, Toonder IM. A review of a new Dutch guideline for management of recurrent varicose veins. In: Phlebology. 2016 Mar;31(1 Suppl):114-124.
8. Kostas T, Ioannou CV, Touloupakis E, et al. Recurrent varicose veins after surgery: a new appraisal of a common and complex problem in vascular surgery. In: Eur J Vasc Endovasc Surg. 2004 Mar;27(3):275-282.
9. Mariani F, Mancini S, Bucalossi M, Allegra C. Selective high ligation of the sapheno-femoral junction decreases the neovascularization and the recurrent varicose veins in the operated groin. In: Int Angiol. 2015 Jun;34(3):250-256.
10. Perrin M, Guex JJ, Ruckley CV, et al. Recurrent varices after surgery (REVAS), a consensus document. In: Cardiovasc Surg. 2000 Jun;8(4):233-245.
11. Perrin M, Allaert FA. Intra- and inter-observer reproducibility of the Recurrent Varicose Veins after Surgery (REVAS) classification. In: Eur J Vasc Endovasc Surg. 2006 Sep;32(3):326-332.
12. Royle JP. Recurrent varicose veins. In: World J Surg. 1986 Dec;10(6):944-953.
13. Van Rij AM, Jiang P, Solomon C, Christie RA, Hill GB. Recurrence after varicose vein surgery: a prospective long-term clinical study with duplex ultrasound scanning and air plethysmography. In: J Vasc Surg. 2003 Nov;38(5):935-943.
14. Van Rij AM, Jones GT, Hill GB, Jiang P. Neovascularization and recurrent varicose veins: more histologic and ultrasound evidence. In: J Vasc Surg. 2004 Aug;40(2):296-302.
15. Wittens C, Davies AH, Bækgaard N, et al. Editor's Choice - Management of Chronic Venous Disease: Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). In: Eur J Vasc Endovasc Surg. 2015 Jun;49(6):678-737.
16. Whiteley AM, Taylor DC, Dos Santos SJ, Whiteley MS. Pelvic venous reflux is a major contributory cause of recurrent varicose veins in more than a quarter of women. In: J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. 2014 Oct;2(4):411-415.
17. Савельев ВС. Флебология. Москва: Медицина; 2001.

CZU: 616.329-003.972-074/-076

ROLUL EXAMENULUI IMUNOHISTOCHIMIC ÎN DIAGNOSTICUL ESOFAGULUI COLUMNAR METAPLAZIAT

Ungureanu Sergiu, Istrate Viorel, Șipitco Natalia, Fosa Doina

Catedra de chirurgie nr.4,

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Autorul correspondent: Fosa Doina, e-mail: doina.fosa@usmf.md

Rezumat

Metaplazia columnară a mucoasei esofagiene reprezintă o patologie cu evoluție cronică de natură eterogenă. Una din complicațiile acesteia care pune în pericol viața pacientului este transformarea malignă. Moment care este adesea trecut cu vederea din cauza lipsei de abordări standardizate în screening-ul, diagnosticul și tratamentul acestei boli. În acest articol ne-am propus să apreciem valoarea diagnostică a examenului imunohistochimic în procesul transformării histopatologice, inclusiv și neoplazice la pacienții cu esofag columnar metaplaziat. În cadrul unui proiect de cercetare științifică au fost examinați imunohistochimic un lot de 20 de pacienți cu esofag columnar metaplaziat prin 8 markeri imunohistochimici (CK7, CK20, Ki 67, EMA, CDX2, p53, HER 2, AMACR). Ulterior, aceste date prin comparabilitate cu datele examinării imunohistochimice la pacienții cu adenocarcinom de jonțiune esogastrică dezvoltat pe metaplazie Barrett (din alt proiect științific) au permis analiza biomarkerilor predictivi pentru modificările displazico-neoplazice. Rezultatele noastre sugerează că modificările moleculare ale esofagului columnar metaplaziat apar mai devreme decât transformarea canceroasă, ba mai mult, chiar urmează o succesivitate de modificări histopatologice care pot fi percepute imunohistochimic, ceea ce înseamnă că biomarkerii imunohistochimici pot ajuta la formarea strategiilor preventive în grupurile de pacienți cu risc. În cadrul studiului rolul examenului imunohistochimic în aprecierea caracterului evoluției displazice/neoplazice a metaplaziei esofagiene este mai semnificativ pentru markerii imunohistochimici: p53 și Ki 67 (0,854 și respectiv 0,808 Area ROC). CDX2 s-a dovedit a fi un marker imunohistochimic cert al celulelor goblet și este direct proporțional cu riscul dezvoltării celulelor caliciforme în metaplazia gastrică definind procesul de intestinalizare a esofagului columnar metaplaziat.

Cuvinte-cheie: Esofag Columnar Metaplaziat, esofag Barrett, adenocarcinom esofagian, metaplazia Barrett, imunohistochimia Barrett

Summary**The role of immunohistochemical examination in diagnosis of columnar metaplasia of esophagus**

Metaplasia of esophagus represents a pathology with a chronic evolution and heterogeneous nature. One of the complications that is life-threatening is malignancy. Often it is out of sight because there is no standard approach in the screening, diagnostic and treatment of this disease. In this article we aimed to assess the value of immunohistochemical examination in the process of histopathological change, including neoplasia in patients with columnar metaplasia of esophagus. During a research project there were examined 20 patients immunohistochemically with columnar metaplasia of esophagus, with 8 immunohistochemical markers (CK7, CK20, Ki 67, EMA, CDX2, p53, HER 2, AMACR). Later the data through comparison with data of the patients with adenocarcinoma of the esogastric junction that was developed on Barrett metaplasia (from other research project) made possible the analysis of predictive biomarkers for dysplasia and neoplasia changes. Our results suggest that molecular alterations of columnar metaplasia of esophagus appear earlier than cancerous turning, and even follow a number of histopathological changes that can be perceived immunohistochemically. This means that immunohistochemical biomarkers may help in forming of preventive strategies in high-risk patients group. In the study the role of immunohistochemical examination in assessment of the characteristics of dysplasia/neoplasia evolution of esophageal metaplasia is more significant for markers: p53 and Ki 67 (0,854 and 0,808 respectively, Area ROC). CDX2 proved to be a certain immunohistochemical marker of goblet cells and is directly proportional to the risk of developing caliciform cells in gastric metaplasia defining the process of intestinalization of columnar metaplasia esophagus.

Keywords: columnar metaplasia esophagus, Barrett esophagus, esophageal adenocarcinoma, Barrett metaplasia, Barrett immunohistochemistry

Резюме**Роль иммуногистохимического исследования в диагностике столбчатой метаплазии пищевода**

Метаплазия слизистой оболочки пищевода – патология с хроническим течением, носящая гетерогенный характер. Одним из опасных для жизни осложнений является злокачественная трансформация. Момент, который часто упускается из виду из-за отсутствия стандартизированных подходов в скрининге, диагностике и лечении этого заболевания. В данной статье мы поставили цель оценить диагностическую ценность иммуногистохимического исследования в процессе гистопатологической трансформации, в том числе опухолевой, у больных с метаплазией пищевода. В рамках научно-исследовательского проекта группа из 20 пациентов с метаплазией столбчатого пищевода была обследована иммуногистохимически, по 8 иммуногистохимическим маркерам (CK7, CK20, Ki 67, EMA, CDX2, p53, HER 2, AMACR). В последующем эти данные в сравнении с данными иммуногистохимического исследования у больных с аденокарциномой пищеводно-желудочного перехода, развившейся на фоне метаплазии Барретта (из другого научного проекта), позволили провести прогностический анализ биомаркеров в плане диспластически-неопластических изменений. Наши результаты свидетельствуют о том, что молекулярные изменения метапластического столбчатого пищевода появляются раньше, чем раковая трансформация, более того, они даже следуют за последовательностью гистопатологических изменений, которые могут быть восприняты иммуногистохимически, а это означает, что иммуногистохимические биомаркеры могут помочь сформировать превентивные стратегии для пациентов с онко-риском. В исследовании роль иммуногистохимического исследования в оценке характера диспластической/неопластической эволюции метаплазии пищевода более значима для иммуногистохимических маркеров: p53 и Ki 67 (aria ROC 0,854 и 0,808 соответственно). Было показано, что CDX2 является определенным иммуногистохимическим маркером бокаловидных клеток и прямо пропорционален риску развития бокаловидных клеток при желудочной метаплазии, определяющей процесс интестинализации метапластического столбчатого пищевода.

Ключевые слова: метапластический столбчатый пищевод, пищевод Барретта, аденокарцинома пищевода, метаплазия Барретта, иммуногистохимия Барретта

Introducere. Definiția esofagului Barrett a evoluat în ultimele decenii și acum variază în întreaga lume cu o lipsă de consens în ceea ce privește importanța identificării metaplaziei intestinale, și respectiv a celulelor calciforme (*goblet*) în mucoasa esofagiană metaplaziată. Astăzi se fac distincte noțiunile de Esofag Columnar Metaplaziat și esofag Barrett prin atribuirea celui din urmă doar a metaplaziei intestinale. Cert este că indiferent de tipul histopatologic, esofagul columnar metaplaziat este rezul-

tatul unui reflux gastro-esofagian cronic prin care mucoasa nativă a esofagului distal de tip pavimentos pluristratificat este substituită de epitelul cilindric. În plan etiopatogenetic la apariția metaplaziei esofagiene mai contribuie: prezența herniilor hiatale, dereglările de motilitate esofagiană, tabagismul, vîrsta >50 ani. Deci, există controverse cu privire la criteriile de diagnosticare doar pentru metaplazia Barrett, iar acest lucru provine în primul rînd din diferențele de opinie cu privire la tipurile patologice ale epitelului

care au ca rezultat un risc crescut de cancer. Risc care este atribuit preponderent metaplaziei intestinale în studiile publicate de Asociația și Colegiul American de Endoscopie și Gastroenterologie pe deoparte [1], sau un risc de neoplazie similar pentru orice tip histopatologic al esofagului columnar metaplaziat precum susține partea euroasiatică din studiile de profil [2]. Motivele din spatele acestei opțiuni sunt argumentate în studii care susțin procesul de *intestinalizare* a celulelor metaplazice, prin transformarea metaplaziei gastrice în metaplazie intestinală sau și mai frecvent de faptul că absența celulelor caliciforme poate fi rezultatul unei eșantionări robuste în procesul biopsierii mucoasei metaplazice [3]. Examenul histopatologic stabilește diagnosticul de esofag columnar metaplaziat prin evidențierea unuia din cele trei histotipajuri cunoscute [4]: epitelium de tip fundic, cu celule secretoare de mucus, celule parietale și oxintice; epitelium de tip joncțional de aspect foveolar și cu celule secretoare de mucus; epitelium de tip intestinal de aspect viliform cu celule secretoare de mucus și celule caliciforme (*goblet*).

Histopatologic metaplazia mucoasei esofagiene se caracterizează prin prezența celulelor caliciforme, a modificărilor stromale de tip – *dedublare de mucoasă*, apariția *criptelor* – unități morfofuncționale ale metaplaziei intestinale și glandele care stau la baza acestora. Mosaicul de celule și *angiogeneza de novo* reprezintă modificări patognomonice pentru metaplazia asociată cu displazie și frecvent sunt depistate tardiv. Examenul histopatologic deși reprezintă instrumentul absolut sigur de diagnostic al metaplaziei, în parte este supus și unor neajunsuri precum: diagnosticul incert pentru diferite forme de displazie asociată (cu o variabilitate mare interobservator [5]) și astfel poate fi scăpată fereastra terapeutică pentru pacienți. Scopul cercetării în metaplazia columnară de mucoasă esofagiană este de a găsi o metodă diagnostică sigură pentru anticiparea proceselor displazico-neoplazice a metaplaziei Barrett. Ultimele noutăți în diagnosticul esofagului columnar metaplaziat se bazează pe examenul imunohistochimic și molecular. Imunohistochimia mucinelor, studiul anomaliilor ciclului celular, precum și modificările genetice pot constitui metode de apreciere și de urmărire a progresiei displaziei [6-8]. Numărul de publicații care au discutat despre un biomarker potențial pentru esofagul Barrett a crescut exponențial în ultimii 30 de ani de la 1 în 1981 la 1269 în total în 2019, ceea ce reflectă faptul că esofagul Barrett are nevoie de un instrument de prognostic validat clinic, cum ar fi un biomarker imunohistochimic eficient pentru a ajuta definirea riscului. Rețeaua de cercetare pentru detectarea timpurie a neoplaziei a recomandat cinci faze de studiu înainte ca un biomarker să poată fi utilizat clinic [9]. În

prezent, majoritatea biomarkerilor sunt în faza 3 și 4 de cercetare. Studiile preclinice au reușit să detecteze anumiți biomarkeri care contribuie la progresia malignă a metaplaziei esofagiene, însă utilizarea lor este foarte limitată de diferențele de reproductibilitate, de dimensiunile mici ale eșantionului și de necesitatea unor studii prospective multicentrice. În ansamblu, actual, dorința de a anticipa care dintre pacienții cu metaplazia mucoasei esofagiene va progresa până la adenocarcinom esofagian este palpabilă, dar rămîne o țintă și nu o realitate. Biomarkerul ideal, ca și în cazul tuturor opțiunilor potențiale de *screening* și diagnostic, ar trebui să fie eficient din punct de vedere al costurilor, minim invaziv, ușor de administrat și să aibă rezultate comparabile sau superioare față de biopsiile oferite în prezent [10, p.123].

Scopul publicației – identificarea rolului examenului imunohistochimic în diagnosticul histotipajurilor de esofag columnar metaplaziat și determinarea caracterului evoluției modificărilor histopatologice de mucoasă esofagiană.

Material și metode. Examinarea imunohistochimică a fost realizată în cadrul unui proiect de cercetare doctorală care a vizat 20 de pacienți cu esofag columnar metaplaziat (10 pacienți cu metaplazie intestinală (2 cazuri de displazie asociată) și 10 pacienți cu metaplazie gastrică) care a analizat un panou de 8 biomarkeri imunohistochimici (CK7, CK20, Ki 67, EMA, CDX2, p53, HER 2, AMACR - Tabelul 1).

Tabelul 1.

Rezultatele examenului imunohistochimic la pacienții cu esofag columnar metaplaziat din lotul de cercetare [10, p.168]

Rezultat Histologic	Nr pac.	Marcherii Imunohistochimici							
		CK7	CK20	EMA	CDX2	P53	Ki 67	HER 2	AMACR
MI	1	+	+	+	+	-	80%	+/-	+/-
	2	+	+	+	+	-	60%	-	-
	3	+	+	+	+	-	70%	-	-
	4	+	+	+	+/-	+	70%	-	-
	5	+	+	+	+	-	60%	-	-
	6	+	+	+	+	-	50%	-	-
	7	+	+	+	+/-	-	80%	-	-
	8	+	+	+	+	+	70%	+/-	-
	9	+	+	+	+	-	60%	-	-
	10	+	+	+	+	-	60%	-	-
MG	1	+	+	+	+/-	-	40%	-	-
	2	+	+	+	+	-	60%	-	-
	3	+	+	+	+/-	-	20%	-	-
	4	+	+	+	-	-	20%	-	-
	5	+	+/-	+	+	-	50%	+/-	-
	6	+	+	+	+/-	-	20%	-	-
	7	+	+	+	-	-	20%	-	-
	8	+	+	+	-	-	60%	-	-
	9	+	+	+	+/-	-	20%	-	-
	10	+	+	+	+	-	20%	-	-

Notă: MI –metaplazie intestinală, MG – metaplazie gastrică.

Astfel în loturi separate a putut fi analizată specificitatea și sensibilitatea biomarkerilor în parte pentru fiecare histotipaj de metaplazie a mucoasei esofagiene. De asemenea, cu suportul Centrului de Excelență în Chirurgia Esofagului, Spitalul Sfânta Maria, or. București, România a fost realizat un studiu de comparație a markerilor imunohistochemici specifici ai adenocarcinomului esofagian dezvoltat pe fond de metaplazie intestinală a mucoasei esofagiene (20 cazuri, lot I) visavi de markerii imunohistochemici cercetați în lotul de studiu din cadrul proiectului nostru de cercetare doctorală la 20 de pacienți cu esofag columnar metaplaziat – 10 pacienți cu metaplazie intestinală și respectiv 10 pacienți cu metaplazie gastrică (lot II). Deși în loturi separate au fost cercetați mai mulți factori, în cadrul studiului de comparabilitate în aceste două loturi au putut fi analizați doar 5 factori imunohistochemici (CK7, CK20, CDX2, p53, și Ki 65 – Tabelul 2). Criteriu pentru analiza acestora a servit metoda de examinare imunohistochemică, precum și aceeași valoare de citire a rezultatului (pozitiv/negativ, gradul de expresie în procente) [10, p.39].

Examinarea imunohistochemică a fost realizată în cadrul Laboratorului medical SYNEVO or. Chișinău, Republica Moldova prin colaborare cu instituțiile de parteneriat din or. Timișoara, România. Aparatajul utilizat pentru examinările imunohistochemice:

- Aparatul de imunohistochimie Benchmark Ultra (Ventana) – un sistem complet automat pentru optimizarea eficienței și reducerea timpului de procesare a probelor,
- Histoprosesor de țesuturi Excelsior (Thermo),
- Microtom HM 325 (Thermo),
- Sistem de colorare automată HMS70 (Microm).

Rezultate. În cadrul examinării pacienților din lotul de cercetare doctorală am obținut următoarele rezultate:

În vederea stabilirii diagnosticului de esofag columnar metaplaziat, imunohistochemic citokeratinele CK7, CK20 și factorul EMA (figura 1: a, b, c) și-au dovedit o specificitate înaltă (curbele ROC cu valori $\geq 0,83$), astfel că diagnosticul metaplaziei esofagiene a fost demonstrat în 100% cazuri.

Markerul CDX2 (figura 1, d) a demonstrat o pozitivitate preponderent în biopțiile de metaplazie intestinală (80% de cazuri), iar în biopțiile de metaplazie gastrică a fost pozitiv în doar 30% de cazuri.

Ki 67 (figura 1, e), a avut o colorație mai intensă în glandele și ductele glandelor din mucoasa metaplaziată de tip intestinal, iar în biopțiile de metaplazie gastrică colorația a fost practic absentă.

P53 (figura 1, f) a fost pozitiv la doar 20% din pacienții cercetați imunohistochemic, cazuri care histopatologic erau demonstrate cu metaplazie de tip intestinal asociat cu displazie de grad scăzut.

Tabelul 2.

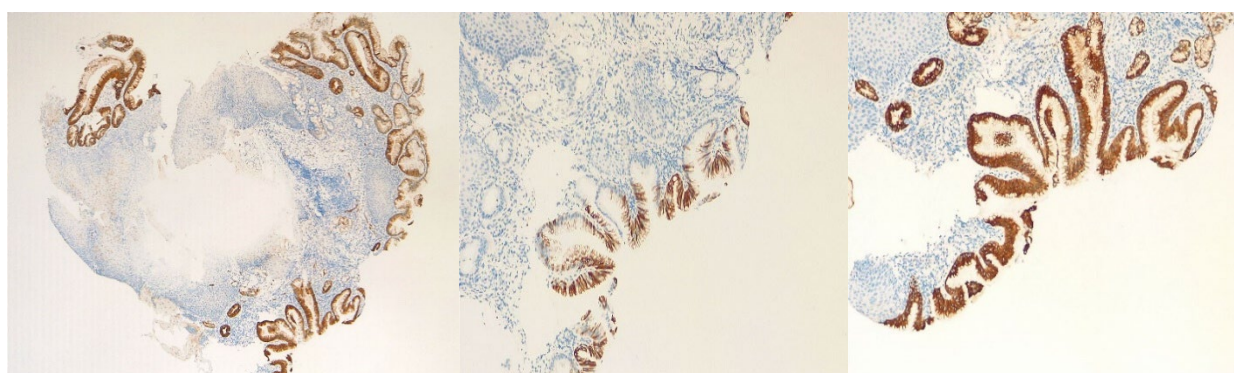
Rezultatele examenului imunohistochemic pentru pacienții cu adenocarcinom esofagian și esofag columnar metaplaziat [10, p.169]

Loturi	Rezultat Histologic	Nr. pac.	Marcherii Imunohistochemici				
			CK7	CK20	CDX2	P53	Ki 67
Lot I	AC esofagian	1	+	+	+	40%	80%
		2	+	+	+	70%	60%
		3	+	+	+	80%	40%
		4	+	+	+	70%	80%
		5	+	+	-	60%	80%
		6	+/-	+/-	+	60%	40%
		7	+	+	+	60%	80%
		8	+/-	+/-	+	40%	60%
		9	+	+	+	80%	60%
		10	+	+	+	60%	60%
		11	+	+	+	80%	40%
		12	+	+	-	80%	80%
		13	+	+	+	60%	60%
		14	+	+	+	40%	60%
		15	-	-	-	40%	60%
		16	-/-	-/-	+	40%	80%
		17	+	+	+	60%	80%
		18	-	-	-	40%	80%
		19	-	-	+	40%	60%
		20	-	-	+	40%	80%
Lot II	MI	1 DGS	+	+	+	-	80%
		2	+	+	+	-	60%
		3 DGS	+	+	+	-	70%
		4	+	+	+	+40	70%
		5	+	+	+	-	60%
		6	+	+	+	-	50%
		7 DGS	+	+	+	-	80%
		8	+	+	+	+40	70%
		9	+	+	+	-	60%
		10	+	+	+	-	60%
	MG	1	+	+	+/-	-	80%
		2	+	+	+	-	60%
		3	+	+	+/-	-	20%
		4	+	+	-	-	20%
		5	+	+/-	+	-	50%
		6	+	+	+/-	-	20%
		7	+	+	-	-	20%
		8	+	+	-	-	60%
		9	+	+	+/-	-	20%
		10	+	+	+	-	20%

Notă: MI –metaplazie intestinală, MG – metaplazie gastrică, AC –adenocarcinom, DGS – displazie de grad scăzut.

AMACR (figura 1, g) și HER 2 au fost negativ exprimate în toate biopțiile de cercetare imunohistochemică.

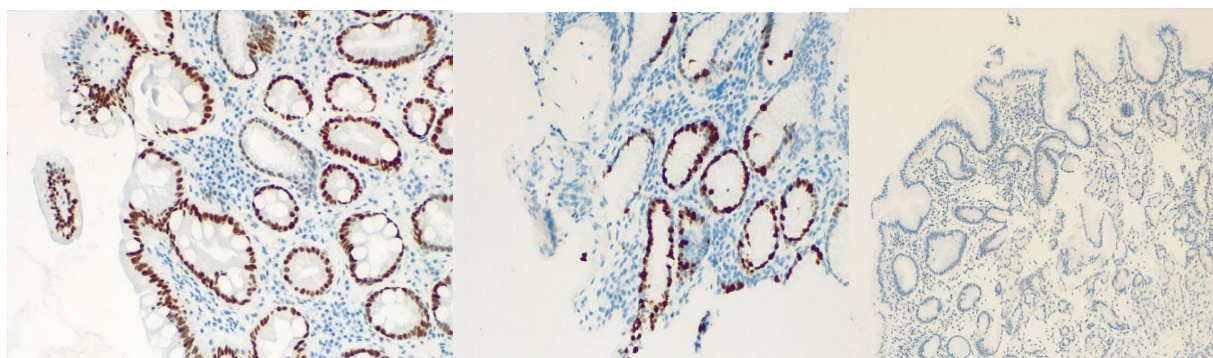
Având în vedere rata scăzută a progresiei neoplazice în esofagul Barrett și limitările inerente ale programelor curente de supraveghere endoscopică, a existat mult timp interesul în identificarea biomarche-



a) CK 7,

b) CK 20,

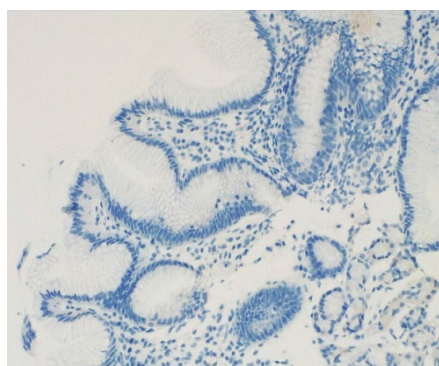
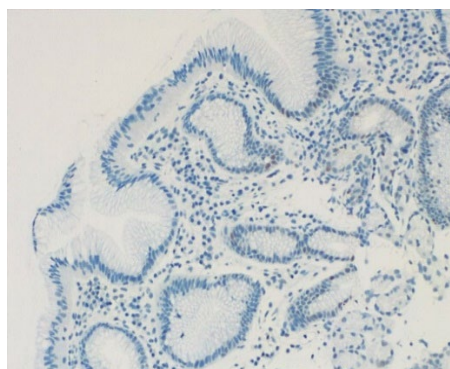
c) EMA



d) CDX2,

e) Ki67,

f) p53



g) AMACR.

Figura 1. Examinarea imunohistochimică a esofagului columnar metaplaziat (colorația imuno standard, pgf. 10x0,25) [10]

rilor cu risc crescut de neoplazie la pacienții Barrett. În timp ce mai mulți biomarkeri au fost studiați pentru pacienții cu esofag Barrett, și mai mult pentru pacienții cu adenocarcinom esofagian, am încercat analiza lor prin prisma examenului imunohistochimic de comparație în două loturi de cercetare concludente [10, p.123]. În urma examinării și analizei pacienților din loturile de cercetare din cadrul proiectului de cercetare doctorală (lot II) și a celui format în cadrul proiectului de cercetare din București (lot I) am

obținut următoarele rezultate: P53 a fost pozitiv în 60% de cazuri din lotul I (figura 2) și în doar 20% de cazuri din lotul II. Imunofenotipul CK7+/CK20 a avut o medie de expresie de 100% în lotul I și 70% în lotul II de cercetare. Expresia CDX2 a fost apreciată pozitiv la 80% din pacienții I lot de cercetare și la 80% din cazurile cu metaplazie intestinală, și 30% cazuri de metaplazie gastrică în lotul II de cercetare.

În cadrul cercetării, în lotul II, Ki 67 în metaplazia intestinală a fost pozitiv în 100% cazuri și a avut o

colorație mai intensă în glande și ductele glandelor, iar în biopatele histopatologice ale metaplaziei gastrice acestea au fost practic absente, iar în cadrul lotului I de cercetare acesta a fost pozitiv în medie la 70% de pacienți cu adenocarcinom esofagian [10, p.90].

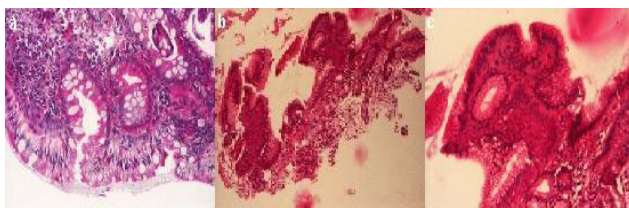


Figura 2. Examinarea esofagului columnar metaplaziat de adenocarcinom esofagian prin p53. (colorația imunostandard, pgf. 10x0,25) [10, p.87]

Discuții. Progresia de la metaplazie la adenocarcinomul esofagian a fost documentată pentru prima dată în anii 1970, oferind obiective pentru screening-ul, monitorizarea și gestionarea neoplaziei precoce [11]. Incidența adenocarcinomului esofagian în esofagul Barrett la examenul endoscopic și respectiv histopatologic a fost estimată la aproximativ 0,5-1% pe an în general [12, 13] și 2,92% în grupul pacienților cu displazie scăzută, minoră. În medie, timp de 20 de ani displazia de grad avansat se dezvoltă la aproximativ 20-25% din pacienții cu metaplazie intestinală a esofagului columnar metaplaziat, iar nivelul de risc este dependent de lungimea segmentului afectat. Legătura dintre lungimea segmentului afectat al metaplaziei esofagiene și riscul progresiei spre displazie este următoarea: la o lungime de până la 6 cm a esofagului columnar metaplaziat riscul dezvoltării adenocarcinomului esofagian reprezintă 0,1% anual, la segmentele ce depășesc 6 cm lungime, riscul malignizării este de 0,65% anual [14-16]. În prezența displaziei riscul malignizării este dat de gradul acesteia, precum și gradul ei de răspândire: focală sau difuză [8, 15-18]:

- În displazia de grad scăzut – 0,8-0,9% anual,
- În displazia de grad avansat – 6-12% anual,
- În displazia multifocală riscul adenocarcinomului esofagian este de 3 ori mai mare decât în formele unifocale.

Dezvoltarea și progresia displaziei reprezintă o evoluție absolut individuală pentru fiecare pacient și este foarte dificil de a fi estimată. O parte din pacienți nu vor progresa spre displazie timp îndelungat, și doar o parte vor evolua spre displazie de grad avansat și adenocarcinom esofagian. Regresia formelor de displazie de grad scăzut parțial poate fi explicată prin interpretarea greșită interobservator a biopatelor, preponderent în formele ce sunt însoțite de modificări inflamatorii.

Expunerea îndelungată la un reflux gastro-esofagian favorizează apariția metaplaziei esofagiene,

iar metaplazia gastrică este forma morfologică de diagnostic timpuriu, deși aceasta este anticipată cu mult timp înainte de modificări structurale la nivelul ductului glandelor de mucoasă esofagiană [19-21]. O parte din glande sunt supuse *intestinalizării* cu apariția metaplaziei intestinale cu celule caliciforme, iar ulterior și procesului de displazie. Se consideră că acest proces poate iniția expresia markerilor imunohistochimici intestinali de tip: CDX2, villin, Das-1 și MUC2 [22]. Asocierea displaziei în studii se încearcă a fi demonstrată prin gradul de expresie a p53, AMACR sau HER2 [23, 24]. Utilizarea markerilor imunohistochimici pentru evaluarea riscului de progresie neoplazică a metaplaziei intestinale și a esofagului columnar în general, astăzi, nu a atins nivelul de cercetare pentru a fi implementat în practica clinică. Experiența noastră în acest sens o considerăm modestă pentru a fi recomandată, însă cu siguranță utilă.

În cadrul studiului nostru, expresia prin pozitivitate de 100% a Citokeratinelor 7 și 20, precum și factorul EMA demonstrează că acești biomarkeri imunohistochimici permit diagnosticarea certă a metaplaziei mucoasei esofagiene, chiar și atunci când sunt efectuate pe un fon de inflamație reactivă, excluzând formele fals pozitive de esofag columnar metaplaziat. Și mai mult, utilizarea acestora este absolut benefică pentru certificarea sigură a locului biopsiei (esofag/stomac).

CDX2 s-a dovedit a fi un marker imunohistochimic cert al procesului de *intestinalizare* și este direct proporțional cu riscul dezvoltării celulelor caliciforme în metaplazia gastrică. Gradul său de expresie a corelat cu tipul refluxului gastro-esofagian la pacient, dar și cu timpul de la debutul semnelor bolii de reflux gastro-esofagian. Expresia în monstrele de metaplazie gastrică a fost pozitivă la pacienții cu reflux gastro-esofagian acid și un debut al acestuia 5±1,2 ani (95% CI 4,7-6,9). Aceste date permit concluzionarea faptului că substratul esofag columnar metaplaziat fără celule *goblet* sub influența în timp a agresivității clorhidropeptice dispune de potențial de transformare în celule intestinal specializate [10, p.86].

Evaluarea activității mitotice prin colorare pentru Ki 67 poate fi utilă pentru diagnosticarea displaziei în cadrul esofagului columnar metaplaziat, deoarece identificarea mitozelor în suprafața epiteliului intact este anormală, cu excepția epiteliului regenerativ. Deși aceste mitoze pot fi observate pe diapozitivele colorate cu H&E, imunohistochimia pentru Ki 67 a demonstrat cu ușurință celulele mitotice active în suprafață, ceea ce poate permite patologilor să distingă reactivitatea de modificările displazice. [10, p.87]

Inactivarea celulară prin p53 reprezintă o caracteristică cheie care apare la începutul carcinogenezei metaplaziei Barrett, astfel aceasta este utilizată pe

larg în diagnosticarea certă a displaziei. Sunt cunoscute 2 modele de expresie a p53: expresia aberantă și supraexpresia de p53 care este detectată mai frecvent (includerea unuia/altui mecanism sunt cauzate de mutația/absența TP53). Indiferent de particularitățile moleculare debutante cert este că evaluarea imunohistochimică prin p53 îmbunătățește evaluarea morfologică a specimenelor de metaplazie esofagiană și ajută la evitarea supradiagnosticării displaziei. Asocierea relevantă a progresiei displazice cu gradul de expresie a p53 a fost demonstrat de numeroase meta-analize: Janmaat [25] a estimat riscul progresiei neoplazice în expresia p53 pentru pacienții cu metaplazie esofagiană intestinală fără displazie cu un PR de 3,86 (ÎI 95%, 2,03-7,33), iar pentru pacienții cu displazie de grad scăzut cu un PR de 8,64 (ÎI 95%, 3,62-20,62). În studiile caz-control [26] rata progresiei displazice a variat între 3,84-5,95, iar în cele de cohortă [28, 28] – 14,25-17,31. Actualmente ghidurile internaționale BSG (British Society of Gastroenterology) și ESGE (European Society of Gastrointestinal Endoscopy) recomandă utilizarea examinării imunohistochimice a p53 în practica de rutină. [29]

Expresia negativă a AMACR și HER 2 în toate biopsiile de esofag columnar metaplaziat presupune 2 momente: 1 – AMACR și HER 2 nu sunt biomarkeri specifici metaplaziei esofagiene sau 2 – toate cazurile cercetate imunohistochimic nu au avut asocieri displazice sau modificări histologice cu progresie spre displazie, aceasta deoarece exprimarea racemazei și factorului de creștere epidermal uman crește cantitativ pe măsură ce esofagul columnar metaplaziat avansează spre displazie și neoplazie.

Deși comunitatea științifică se orientează enorm în plan diagnostic spre gradul de expresie imunohistochimică a diferitor biomarkeri a histotipajurilor de metaplazie columnară în mucoasa esofagiană, se pare că totuși aceasta deși deține un rol important, nu este determinanta predictivă a procesului neoplazic. Carcinogeneza esofagului columnar metaplaziat și a esofagului Barrett în parte reprezintă un proces indus plurifactorial. Astfel în acest sens mai necesită a fi luați în calcul și alți factori precum: lungimea segmentului de metaplazie, asocierea displaziei, tipul refluxului gastro-esofagian și severitatea acestuia, coexistența altor factori oncogeni.

Concluzi:

1. CK7, CK20, factorul EMA sunt markeri imunohistochimici specifici ai esofagului columnar metaplaziat, fac diferența cu procesul inflamator și specifică locul prelevării biopsiei.
2. CDX2 reprezintă markerul imunohistochimic al procesului de *intestinalizare* și este

direct proporțional cu riscul dezvoltării celulelor caliciforme în metaplazia gastrică.

3. p53 este un marker al modificărilor displazice, iar gradul său de expresie este asociat cu risc crescut pentru progresia spre adenocarcinomul esofagian.
4. Indicele proliferativ celular este mare la nivelul glandelor în metaplazia intestinală, în metaplazia gastrică este substanțial redus, iar aprecierea calitativă a acestuia poate fi efectuată prin Ki67.
5. HER 2, AMACR – nu sunt markeri imunohistochimici specifici metaplaziei mucoasei esofagiene.

Bibliografie

1. di Pietro M, Fitzgerald RC on behalf of the BSG Barrett's guidelines working group. Revised British Society of Gastroenterology recommendation on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus with low-grade dysplasia. *BMJ Journals. Gut.* 2018; 67: 392-393.
2. Matsuhashi N, Sakai E, Ohata K, Ishimura N, Fujisaki J, Shimizu T, Iijima K, Koike T, Endo T, Kikuchi T, Inayoshi T, Amano Y, Furuta T, Haruma K, Kinoshita Y. Surveillance of patients with long segment Barrett's esophagus: A multicenter prospective cohort study in Japan. *Journal of Gastroenterology and Hepatology.* 2017; 32(2): 409-414.
3. Shah T, Lippman R, Kohli D, et al. Accuracy of probe-based confocal laser endomicroscopy (pCLE) compared to random biopsies during endoscopic surveillance of Barrett's esophagus. *Endoscopy International Open.* 2018; 6(4): E414-E420.
4. Paull A, Trier JS, Dalton MD, Camp RC, Loeb P, Goyal RK. The histologic spectrum of Barrett's esophagus. *The New England Journal of Medicine.* 1976; 295(9): 476-480.
5. Lindblad M, Bright T, Schlotthe A, Mayne GC, Chen G, Bull J, Bampton PA, Fraser RJ, Gatenby PA, Gordon LG, et al. Toward More Efficient Surveillance of Barrett's Esophagus: Identification and Exclusion of Patients at Low Risk of Cancer. *World Journal of Surgery.* 2017; 41(4): 1023-1034.
6. Ungureanu S., Istrate V., Tîrbu V., Șipitco N., Fosa D. Aspecte moderne de diagnostic și tratament al esofagului columnar metaplaziat. *Arta Medica* 2019; 3(72): 95.
7. Mukaisho KI, Kanai S, Kushima R, Nakayama T, Hattori T, Sugihara H. Barrett's carcinogenesis. *Pathology International.* 2019; 69(6): 319-330.
8. Zhang W, Wang DH. Origins of Metaplasia in Barrett's Esophagus: Is this an Esophageal Stem or Progenitor Cell Disease? *Digestive Diseases and Sciences.* 2018; 63(8): 2005-2012.
9. di Pietro M, Boerwinkel DF, Shariff MK, et al. The combination of autofluorescence endoscopy and molecular biomarkers is a novel diagnostic tool for dysplasia in Barrett's oesophagus. *BMJ Journals. Gut.* 2015; 64(1): 49-56.
10. Fosa D., Tratamentul chirurgical multimodal al pacienților cu metaplazie epitelială columnară de mucoasă esofagiană. Teza de doctor în șt. med., Editu-

- ra: Chişinău, Anul creării: 2022, 210 p., Limba: Română.
11. di Pietro M, Fitzgerald RC on behalf of the BSG Barrett's guidelines working group. Revised British Society of Gastroenterology recommendation on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus with low-grade dysplasia. *BMJ Journals. Gut.* 2018; 67: 392-393
 12. Wong A, Fitzgerald RC. Epidemiologic risk factors for Barrett's esophagus and associated adenocarcinoma. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2005; 3(1): 1-10.
 13. Falk GW. Barrett's oesophagus: frequency and prediction of dysplasia and cancer. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology.* 2015; 29(1): 125-38.
 14. Fock KM, Talley N, Goh KL, et al. Asia-Pacific consensus on the management of gastro-oesophageal reflux disease: an update focusing on refractory reflux disease and Barrett's oesophagus. *BMJ Journals. Gut.* 2016; 65(9): 1402-1415.
 15. Thota PN, Vennalaganti P, Vennelaganti S, et al. Low risk of high-grade dysplasia or esophageal adenocarcinoma among patients with Barrett's esophagus less than 1 cm (irregular Z line) within 5 years of index endoscopy. *Gastroenterology.* 2017; 152(5): 987-992.
 16. Bhat S, Coleman HG, Yousef F, Johnston BT, McManus DT, Gavin AT, Murray LJ. Risk of malignant progression in Barrett's esophagus patients: results from a large population-based study. *Journal of the NATIONAL CANCER INSTITUTE.* 2011; 103(13): 1049-1057.
 17. Salemme M, Villanacci V, Cengia G, Cestari R, Misale G, Bassotti G. Intestinal metaplasia in Barrett's oesophagus: An essential to predict the risk of dysplasia and cancer development. *Digestive and Liver Disease.* 2016; 48: 144-147.
 18. Ma M, Shroff S, Feldman M, DeMarshall M, Price C, Tierney A, Falk GW. Risk of malignant progression in Barrett's esophagus indefinite for dysplasia. *Diseases of the Esophagus.* 2017; 30(3): 1-5.
 19. Biswas S, Quante M, Leedham S, Jansen M. The metaplastic mosaic of Barrett's oesophagus. *Virchows Archiv.* 2018; 472(1): 43-54.
 20. McDonald SA, Graham TA, Lavery DL, Wright NA, Jansen M. The Barrett's gland in phenotype space. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology.* 2014; 1(1): 41-54.
 21. McDonald SA, Lavery D, Wright NA, Jansen M. Barrett oesophagus: lessons on its origins from the lesion itself. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology.* 2015; 12(1): 50-60.
 22. Srivastava S, Liew MS, McKeon F, et al. Immunohistochemical analysis of metaplastic non-goblet columnar lined oesophagus shows phenotypic similarities to Barrett's oesophagus: a study in an Asian population. *Digestive Liver Diseases.* 2014; 46(2): 170-175.
 23. Lavery DL, Martinez P, Gay LJ, et al. Evolution of oesophageal adenocarcinoma from metaplastic columnar epithelium without goblet cells in Barrett's oesophagus. *Gut. BMJ Journal.* 2016; 65(6): 907-913.
 24. Kunze B, Wein F, Fang HY, et al. Notch signaling mediates differentiation in Barrett's esophagus and promotes progression to adenocarcinoma. *Gastroenterology.* 2020; 159(2): 575-590.
 25. Janmaat VT, van Olphen SH, Biermann KE, Looijenga LHJ, Bruno MB, Spaander MCW. Use of immunohistochemical biomarkers as independent predictor of neoplastic progression in Barrett's oesophagus surveillance: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One. PLOS PATHOGENS.* 2017; 12(10): e0186305.
 26. Snyder P, Dunbar K, Cipher DJ, Souza RF, Spechler SJ, Konda VJA. Aberrant p53 immunostaining in Barrett's esophagus predicts neoplastic progression: systematic review and meta-analyses. *Digestive Diseases Sci.* 2019; 64(5): 1089-1097.
 27. Altaf K, Xiong JJ, la Iglesia D, Hickey L, Kaul A. Meta-analysis of biomarkers predicting risk of malignant progression in Barrett's oesophagus. *British Journal of Surgery.* 2017; 104(5): 493-502.
 28. Baak JP, ten Kate FJ, Offerhaus GJ, van Lanschot JJ, Meijer GA. Routine morphometrical analysis can improve reproducibility of dysplasia grade in Barrett's oesophagus surveillance biopsies. *Journal of Clinical Pathology.* 2002; 55(12): 910-916.
 29. Weston AP, Banerjee SK, Sharma P, Tran TM, Richards R, Cherian R. p53 protein overexpression in low grade dysplasia (LGD) in Barrett's esophagus: immunohistochemical marker predictive of progression. *American Journal of Gastroenterology.* 2001; 96(5): 1355-1362.

CZU: 616.346.2-002.1-07-053.9

SCOR DIAGNOSTIC NOU (SDN) AL APENDICITEI ACUTE LA BĂTRÂNI ŞI ALGORITMUL DE IMPLEMENTARE CLINICĂ

Gaitur Alexandr², Revencu Sergiu¹, Rojnovceanu Gheorghe¹

¹Catedra chirurgie nr.1, „Nicolae Anestiadi”, USMF „Nicolae Testemiţanu”

²IMSP SCM „Sfântul Arhanghel Mihail”

Autorul corespondent: Gaitur Alexandr, gaituralexandr@gmail.com

Rezumat

Dificultăţile de diagnostic ale apendicitei acute la bătrâni au creat premise pentru standardizarea diagnosticului şi crearea unui scor care ar corespunde cerinţelor actuale. Scopul acestei lucrări a fost perfectarea diagnosticului de apendicită acută la bătrâni prin crearea unui scor nou clinico-ecografic. Este un studiu prospectiv, care vizează 224 de pacienţi vârstnici cu AA diagnosticată, trataţi la IMSP IMU şi IMSP SCM „Sf. Arh. Mihail” între anii 2013-2018. Repartizare după vârstă: 60 - 92 de ani. Vârsta medie a fost de 76 ± 16 ani. Bărbaţi 88(39%), femei 136(61%). S-au analizat semnele clinice, ecografice şi de laborator ale apendicitei acute (AA). Criteriile de diagnostic care au fost incluse în scor sunt: simptomul lui Kocher (pozitiv) - (1 punct), vomă / nausee (prezente) - (1 punct), simptom Blumberg în regiunea iliacă dreaptă (pozitiv) - (2 puncte), simptom Bartomie-

Michelson (pozitiv) – (1 punct); Semne de laborator: Leucocitoza ($>10^*109/l$) – (1 punct); Semne USG: AV neschimbat și / sau altă patologie (determinat) ((minus) - 3 puncte), creșterea diametrului AV $> 7mm$ (determinat) – (2 punct), îngroșarea țesutului periapendicular (determinat) – (1 punct), incompresibilitatea AV(determinat) – (1 punct), coprolit în lumenul AV(determinat) – (1 punct); Total – Maximum +10 puncte, minimum -3 (minus 3) puncte. În concluzie putem afirma că scorurile de diagnostic și algoritmi lor sunt standarde științifice pentru diagnosticarea AA, care trebuie dezvoltate și evaluate în comparație la diferite grupuri populaționale, în deosebi la pacienți bătrâni. SD AA nou și algoritmul lui de aplicare la persoane bătrâne, vizează diagnosticarea AA, dezvoltat în conformitate cu cerințele metodologice unificate propuse pentru crearea SD AA.

Cuvinte-cheie: apendicita acută (AA), bătrâni, scor diagnostic (SD)

Summary

New diagnostic score (SDN) of acute appendicitis in the elderly and clinical implementation algorithm

The diagnostic difficulties of acute appendicitis in the elderly created premises for the standardization of diagnosis and the creation of a score that would correspond to current requirements. The aim of this work was to improve the diagnosis of acute appendicitis in the elderly by creating a new clinical-ultrasound score. It is a prospective study, targeting 224 elderly patients with diagnosed AA, treated at IMSP IMU and IMSP SCM “St. Arch. Mihail” between 2013-2018. Distribution by age: 60 - 92 years. The mean age was 76 ± 16 years. Men 88(39%), women 136(61%). Clinical, ultrasonographic and laboratory signs of acute appendicitis (AA) were analyzed. The diagnostic criteria that were included in the score are: Kocher's symptom (positive) – (1 point), vomiting / nausea (present) – (1 point), Blumberg's symptom in the right iliac region (positive) – (2 points), Bartomie-Michelson symptom (positive) – (1 point); Laboratory signs: Leukocytosis ($>10^*109/l$) – (1 point); USG signs: unchanged AV and / or other pathology (determined) ((minus) - 3 points), increase in AV diameter $> 7mm$ (determined) – (2 point), thickening of periappendiceal tissue (determined) – (1 point), AV incompressibility (determined) – (1 point), coprolite in the AV lumen (determined) – (1 point); Total – Maximum +10 points, minimum -3 (minus 3) points. In conclusion we can say that diagnostic scores and their algorithms are scientific standards for the diagnosis of AA, which need to be developed and evaluated in comparison in different population groups, especially in elderly patients. The new SD AA and its application algorithm in elderly people, aimed at the diagnosis of AA, developed in accordance with the proposed unified methodological requirements for the creation of the SD AA.

Keywords: acute appendicitis (AA), elderly, diagnostic score (SD)

Резюме

Новая диагностическая шкала (SDN) острого аппендицита у пожилых людей и алгоритм клинической реализации

Трудности диагностики острого аппендицита у пожилых людей создали предпосылки для стандартизации диагностики и создания шкалы, соответствующей современным требованиям. Целью данной работы было усовершенствование диагностики острого аппендицита у лиц пожилого возраста путем создания новой клинико-ультразвуковой шкалы. Это проспективное исследование, в котором приняли участие 224 пациента пожилого возраста с диагнозом AA, находившиеся на лечении в IMSP IMU și IMSP SCM „Sf. Arh. Mihail” в 2013-2018 гг. Распределение по возрасту: 60 - 92 года. Средний возраст составил 76 ± 16 лет. Мужчин 88 (39%), женщин 136 (61%). Проанализированы клинические, ультразвуковые и лабораторные признаки острого аппендицита (ОА). Диагностические критерии, которые были включены в балльную оценку: симптом Кохера (положительный) – (1 балл), рвота/тошнота (присутствует) – (1 балл), симптом Блумберга в правой подвздошной области (положительный) – (2 балла), Симптом Бартоми-Майкельсона (положительный) – (1 балл); Лабораторные признаки: Лейкоцитоз ($>10^*109/l$) – (1 балл); УЗ-признаки: неизменный ЧО и/или другая патология (определено) ((минус) - 3 балла), увеличение диаметра ЧО > 7 мм (определено) - (2 балла), утолщение периаппендикулярной клетчатки (определено) - (1 балл), несжимаемость ЧО (определена) – (1 балл), копролит в просвете ЧО (определен) – (1 балл); Итого – максимум +10 баллов, минимум -3 (минус 3) балла. В заключение мы можем сказать, что диагностические шкалы и их алгоритмы являются научными стандартами диагностики AA, которые необходимо разработать и оценить в сравнении в разных группах населения, особенно у пациентов пожилого возраста. Новая ДШ AA и алгоритм его применения у лиц пожилого возраста, направленный на диагностику ОА, разработан в соответствии с предложенными едиными методическими требованиями к созданию ДШ ОА.

Ключевые слова: острый аппендицит (ОА), пожилой возраст, диагностическая шкала (ДШ)

Introducere. De la prima descriere ca unitatea nozologică, care fost propusă și introdusă în SUA în 1883 de Reginald Heber Fitz, pînă în prezent, sub conceptul de „apendicită acută” sunt descrise diferite forme morfolopatologice de inflamație a apendicelui vermicular (AV). Cu toate acestea, reieșind din experiență de mai mult de o sută de ani în tratamentul AA, s-a dovedit practic că nu toate formele necesită efectuarea apendicectomiei [7].

Prima clasificare morfolopatologică a AA a fost propusă de McBurney în anul 1891 [3]. Autorul a evidențiat două forme ale AA: catarală și purulentă. Spre deosebire de formă „catarală” a AA, cea „purulentă”, se manifestă prin leziuni multiple ale mucoasei apendicelui și infiltrația purulent-bacteriană a întregului perete a AV. Separat, autorul a identificat procesele patologice care depășesc peretele apendicelui vermicular: abcesul periapendicular, AA obliterantă [1,3].

În clasificările ulterioare ale AA, termenul de „apendicita purulentă» a fost înlocuit cu „apendicita flegmonoasă», „apendicita flegmonos-ulcerativă» și „apendicita flegmonos- distructivă». A fost introdus și conceptul de „apendicită acută gangrenoasă” [2, 5, 7, 8]. Cel mai controversat aspect al acestor clasificări a fost reflectarea formei „catarale” a AA.

Cea mai frecventă metodă de tratament chirurgical în apendicita acută la vârstnici este apendicectomia tradițională, sub anestezie generală. Apendicectomia laparoscopică la vârstnici nu este utilizată pe scară largă datorită dezvoltării frecvente a formelor distructive de apendicită acută și a complicațiilor acesteea (peritonita) [2, 5].

Materiale și metode. Studiul prospectiv a inclus 224 de pacienți, cu vârste cuprinse între 60 și 92 de ani, care au fost internați în departamentul UPU al IMSP IMU și IMSP „SCM Sf. Arh. Mihail” cu diagnosticul de AA, realizat între anii 2013-2018. Vârsta medie a pacienților a fost de 76 ani \pm 16 ani. Repartizare bărbați/femei: 88 de bărbați (39%) și 136 femei (61%). Raportul bărbați/femei a fost 1: 1,4.

Rezultate.

Rezultatele examenelor clinice a pacienților. În urma examinării datelor anamnestice pacienții incluși în studiu aveau următoarele patologii concomitente: hipertensiune arterială, boală coronariană (angor de efort), diabet zaharat, obezitate, boala ulceroasă, ulcer peptic fără acutizare encefalopatie discirculatorie, BPOC, colecistită cronică calculoasă fără acutizare, urolitiază, patologie ginecologică cronică. Cele mai frecvente patologii concomitente au fost: 48,2% - hipertensiune arterială, 28,5% - cardiopatie ischemică, 12,9 % - diabet zaharat, 17,4% - BCVC encefalopatie discirculatorie, hiperplazie benignă de prostată -10,2% etc.

Analizând datele obținute se poate observa că doar în 17 cazuri(7,6%) au fost pacienți fără boli concomitente, restul având una sau mai multe tare asociate. Cel mai mare număr de boli concomitente din toate cazurile studiate au avut pacienți din categorie de vârstă 75-84 ani - având indicii de polimorbiditate de $2,0 \pm 0,18$. Un număr mai mic de boli concomitente este observat la vârstnici (75-84 ani) și centenari (> 85 ani) - $1,53 \pm 0,12$ și, respectiv, $1,5 \pm 0,47$. Indicii de polimorbiditate comun la toți pacienții studiați a fost de $1,68 \pm 0,26$.

Timpul de la apariție ale acuzelor de dureri abdominale până la spitalizare a fost: mai puțin de 6 ore - la 18 cazuri(8%), de la 6 la 24 de ore - la 76 de cazuri(34%), de la 24 de ore la 48 de ore - la 92 cazuri(41%), mai mult de 48 de ore (de la 48 la 72 de ore) - la 38 cazuri(17%).

Pacienții examinați au prezentat următoarele simptome clinice și semne de AA. Migrarea durerii către regiunea iliacă dreaptă în cursul bolii din alte părți ale cavității abdominale a fost observată la

113(50,4%) pacienți. La pacienții cu AA, acest simptom a fost observat în 74(69,1%) cazuri și la pacienții la care diagnosticul de AA a fost exclus în 39(33,3%) cazuri.

Simptomul lui Kocher a fost înregistrat la 33(14,7%) pacienți din populația generală, în 28(29,4%) cazuri cu AA și doar la 5(6%) AA a fost exclusă.

Scăderea apetitului a fost observată la 114(50,8%) dintre pacienții examinați. La pacienții cu AA confirmată, aceste plângeri au fost prezente în 69(64,4%) de cazuri și la pacienții la care AA a fost exclusă - 45(38,4%) cazuri.

Subiectiv, durerea locală în regiunea iliacă dreaptă a fost înregistrată la 1168(75%) de pacienți examinați. La pacienții cu AA aceste plângeri au fost prezente în 89 (83,1%) cazuri și la pacienții la care AA n-a fost confirmată - 79 (67,5%) cazuri.

Acuzele de nausee și / sau vome s-a înregistrat la 120 (53,5%) dintre pacienții examinați din populația generală. La pacienții cu AA confirmată, aceste plângeri au fost prezentate în 72(67,2%) cazuri iar la pacienții cu AA neconfirmată - 48(41,0%) cazuri.

Dureri persistente abdominale au fost observate la 162(72,3%) dintre pacienții examinați. La pacienții cu AA confirmată aceste plângeri au fost prezente în 94(87,8%) cazuri, fără AA- 79(67,5%) cazuri.

La examinarea abdomenului, la 195(87%) dintre pacienții examinați s-a înregistrat durere (sensibilitate) locală la palpate în regiunea iliacă dreaptă. La pacienții cu AA confirmată acest simptom a fost observat în 104(97,1%) cazuri, fără AA în 91(77,7%) cazuri.

Defanțe musculare a peretelui abdominal anterior al regiunii iliace drepte la palpate a fost detectată la 82(36,6%) pacienți examinați. La pacienții cu AA confirmată, acest simptom a fost observat în 58(54,2%) cazuri iar la pacienții fără AA în 24(20,5%) cazuri.

Simptom pozitiv Shchetkin-Blumberg, de iritare peritoneală în regiunea iliacă dreaptă a fost detectat la 59(26,3%) pacienți examinați. La pacienții cu AA confirmată acest simptom a fost observat în 48(44,8%) cazuri și la cei fără AA confirmată în 11(9,4%) cazuri.

Simptom pozitiv Sitkovsky a fost detectat la 70(31,25%) pacienți examinați. La pacienții cu AA confirmat, acest simptom a fost observat în 45(42,0%) cazuri, fără AA - în 25(21,3%) cazuri.

Simptom pozitiv Bartomier-Michelson a fost detectat la 91(40,6%) dintre pacienții examinați. La pacienții cu AA confirmată, acest simptom a fost înregistrat în 68(63,5%) cazuri, fără AAD - în 23(19,6%) cazuri.

Simptom pozitiv Coupe a fost detectat la 56(25%) dintre pacienții examinați. La pacienții cu AA confirmat acest simptom a fost observat în 29(27,1%) cazuri, la pacienții fără AA în 27(23,0%) cazuri.

Simptom pozitiv Promptov a fost detectat la 57(25,4%) dintre pacienții examinați. La pacienții cu AA acest simptom a fost observat în 34(31,7%) cazuri și fără AA - 23(19,6%) cazuri.

Simptomul Obratsov a fost pozitiv la 70(31,25%) pacienți examinați. La pacienții cu AA confirmată acest simptom a fost observat în 45(42,0%) cazuri, la pacienții fără AA - în 25(21,3%) cazuri.

Simptom pozitiv Rovzing a fost înregistrat la 53(23,6%) pacienți examinați. La pacienții cu AA confirmată, acest simptom a fost observat în 39(36,4%) cazuri, la pacienții fără AA - în 14 (11,9%) cazuri.

La 68(30,3%) din pacienții examinați s-a determinat hipertermie $> 37,4^{\circ}\text{C}$ la termometrie axilară. La pacienții cu AA confirmată, acest simptom a fost observat în 38(35,5%) cazuri, la pacienții fără AA confirmată - în 30(25,6%) cazuri.

Durerea peretelui rectal anterior în timpul examinării rectale digitale a fost semnalată la 52 (22,4%) pacienți examinați. La pacienții cu AA acest simptom a fost observat în 26(24,2%) cazuri, la pacienții fără AA confirmată - în 26 (22,2%) cazuri.

Rezultatele examenelor de laborator a pacienților. În populația generală a pacienților examinați, creștere a numărului de leucocite în AGS $> 10^*109/l$ a fost detectată la 151(67,4%) pacienți examinați. La pacienții cu AA acest simptom a fost observat în 90(84,1%) cazuri, la pacienții fără AA - în 61(52,1%) cazuri.

Devierea formulei leucocitare spre stînga cu (creșterea raportului neutrofile) $> 74\%$ a fost constatată la 125(55,8%) pacienți examinați. La pacienții cu AA acest simptom a fost observat în 75(70,6%) cazuri, la pacienții fără AA - în 50(42,7%) cazuri.

Devierea formulei granulocitare în formula leucocitelor $> 6\%$ a fost constatată la 47(23,3%) pacienți examinați. La pacienții cu AA, acest simptom a fost observat în 21(24,7%) cazuri, fără AA - în 26 (22,4%) cazuri.

III $> 1,6$ a fost detectat la 125(59,7%) pacienți examinați. La pacienții cu AA acest simptom a fost observat în 75(70,0%) cazuri, la pacienții fără AA - în 50(42,7%) cazuri.

Absența modificărilor patologice (leucociturie, eritrociturie, bacteriurie) în AGU a fost observată la 188(83,9%) dintre pacienții examinați. La pacienții cu AA acest simptom a fost observat în 91(85,0%) cazuri, la pacienții fără AA - în 97(82,9%) cazuri.

Rezultatele examinării cu USG a pacienților. La pacienții examinați au fost înregistrate următoarele semne ultrasonografice. Mărirea diametrului AV $> 7\text{ mm}$ a fost determinată la 89(39,7%) pacienți examinați. La pacienții cu AA acest simptom a fost observat în 79(73,8%) cazuri, fără AA - în 10(8,5%) cazuri.

Incompresibilitatea AV în timpul comprimării a fost observată la 85(37,9%) pacienți examinați. La pacienții cu AA, acest simptom a fost observat în 76 (71%) cazuri, la pacienții fără AA - la 9(7,6%) cazuri.

Simptom de „Țintă” pozitiv a fost detectat la 114 (50,8%) dintre pacienți examinați. La pacienții cu AA, acest simptom a fost observat în 74 (69,1%) cazuri, la pacienții fără AA - în 40(34,1%) cazuri.

Coprolit în lumenul AV a fost detectat la 17(7,5%) pacienți examinați. La pacienții cu AA acest simptom a fost observat în 15(14,0%) cazuri, la pacienții fără AA - în 2(1,7%) cazuri.

Îngroșarea țesutului periapendicular a fost depistat la 49(21,8%) dintre pacienții examinați. La pacienții cu AA acest simptom determinat în 42(39,2%) cazuri, la pacienții fără AA - în 7(5,9%) cazuri.

Lichidul liber din cavitatea abdominală a fost detectat la 57(25,4%) pacienți examinați. La pacienții cu AA, acest simptom a fost observat în 34(31,7%) cazuri, fără AA - în 23(19,6%) cazuri.

Creșterea afluxului sanguin în peretele AV în timpul examinării Doppler a fost observată la 50 (22,3%) pacienți examinați. La pacienții cu AA, acest simptom a fost observat în 39(36,4%) cazuri, fără AA - în 11(9,4%) cazuri.

La 55(24,5%) dintre pacienții examinați au fost detectate semne USG de AV neschimbat sau ale altor patologii ale cadrului inferior drept al abdomenului. La pacienții cu AA acest simptom a fost observat în 5(0,4%) cazuri, la pacienții fără AA - în 50(42,7%) cazuri.

Rezultatele tratamentului chirurgical. Analizînd datele obținute, apendicectomia fără laparoscopie diagnostică a fost efectuată la 199 de pacienți care au reprezentat 88,8% din numărul total de pacienți. Apendectomia laparotomică a fost efectuată în toate cazurile. Din totalitatea pacienților operați AA a fost confirmată prin examen morfopatologic la 107 de pacienți (47,6% din numărul pacienților operați). Apendicectomia „negativă” a fost efectuată la 92 persoane (41,1% din numărul de apendectomii efectuate).

Datorită incapacității de a exclude AA 25(11,2%) de pacienți au fost supuși laparoscopiei diagnostice. În timpul laparoscopiei diagnostice AA a fost diagnosticată în 10(4,3%) cazuri. În timpul laparoscopiei diagnostice modificările AV au fost studiate după criteriile de diagnostic macroscopice acceptate în general pentru AA [8].

Apendicectomia „negativă” a fost efectuată la 3(1,3%) pacienți, după laparoscopie diagnostică.

La 3(1,3%) pacienți, laparoscopia diagnostică a relevat o altă patologie chirurgicală acută (tromboză mezenterică segmentară în 2 cazuri și volvulus în 1 caz), care au necesitat tratament chirurgical urgent.

Localizarea tipică a apendicelui apendicular a fost observată la 133 de pacienți (62,7% din numărul total de pacienți operați). Localizarea atipică a apendicelui a fost observată în 79(37,3%) cazuri.

La pacienții operați pentru AA, confirmată la examen morfopatologic (EMP), s-au înregistrat ur-

mătoarele forme morfologice: forma flegmonoasă a fost diagnosticată în 32 (15%) cazuri, AA gangrenoasă - în 72 (34%) cazuri și AA perforată gangrenoasă în 3 (1,4%) cazuri

Evaluarea comparativă a criteriilor de diagnostic care urmează incluse în scor. Pentru a evidenția criteriile clinice cu rata cea mai mare în stabilirea diagnosticului de AA, care urmează a fi incluse în SD Nou, s-a efectuat o analiză profundă a materialului colectat din grupul de pacienți descris mai sus. S-a efectuat o analiză comparativă a prezenței (frecvenței) diferitor semne și simptome la pacienții cu diagnostic confirmat de AA și a cazurilor unde AA a fost exclusă.

În prezent, sunt cunoscute peste o sută de simptome ale AA [3]. Nu am găsit în literatura de specialitate date comparative privind analiza tuturor simptomelor posibile. Astfel, selectarea semnelor și simptomelor AA a fost efectuată prin evaluarea celor mai frecvent menționate simptome în literatura de specialitate [4, 7, 8] și SD AA propuse anterior [3, 5, 7].

Pentru fiecare criteriu AA selectat a fost creat un tabel cu patru variabile și a fost calculat raportul de șanse și intervalul de încredere. Compararea semnelor la pacienții cu AA și cazurile de AA lipsă s-a efectuat cu ajutorul criteriului χ^2 . Pentru dezvoltarea scorului diagnostic Nou (SD Nou) și realizarea MStA, au fost selectate acele criterii ale AA ale căror diferențe din două subgrupuri erau statistic semnificative, cu $p < 0,001$.

Determinarea criteriilor cu cea mai mare influență asupra diagnosticului de AA. Pentru a selecta criteriile care au cea mai mare influență asupra diagnosticului de AA, am efectuat studiul statistic MStA utilizând modulul de regresie logistică din programul Statistica 6.0 Stat Soft Inc a semnelor selectate anterior.

În urma analizei efectuate, pe baza rezultatelor obținute, s-a demonstrat că cea mai mare pondere reciprocă de diagnostic au următoarele semne, fiind incluse în ecuația de regresie logistică: simptome pozitive Kocher, Bartomier-Michelson și Shchetkin-Blumberg în regiunea iliacă dreaptă, prezența plângerilor de greață și / sau vome, leucocitoză $> 10^9/l$, identificare prin semne ecografice ale AV și detectarea AV neinflamat și / sau a altor patologii în regiunea iliacă dreaptă prin intermediul ultrasonografiei.

Pentru fiecare dintre criteriile nou selectate au fost obținuți coeficienții ecuației de regresie logistică.

Ținând cont de faptul că analiza regresiei logistice permite de construit un model statistic pentru a prezice probabilitatea unui eveniment (în cazul nostru, diagnosticarea AA) conform datelor disponibile, pentru fiecare caz din eșantion a fost calculată suma coeficienților obținuți de regresie.

Ecuația de calcul regresiei: $y = b_0 + b_1 x_1 + b_2 x_2 + \dots + b_{ix} x_{ix}$; unde b_0, b_1, b_2, b_{ix} sunt coeficienții de

regresie și x_1, x_2, x_{ix} - sunt criteriile incluse cu valori binare.

Pentru fiecare suma a coeficienților de regresie probabilitatea diagnosticului de AA a fost calculată folosind formula:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-y}}$$

unde „y” este suma coeficienților de regresie.

Pe baza datelor obținute în MS Excel, a fost dezvoltat un program de calcul al probabilității diagnosticului AA la pacient.

Determinarea valorilor punctuale a criteriilor selectate ale SD Nou. În prezent, cea mai răspândită metodologie de estimare ale rezultatelor SD este utilizarea sumei de puncte ale criteriilor incluse valoarea cărora este determinată pentru fiecare aparte.

Coeficienții ecuației de regresie logistică sunt prezentați drept valoare diagnostică a fiecărui criteriu nou ales pentru SD.

Pentru a simplifica calculele practice ale valorilor SD Nou de către medici, coeficienții obținuți ai ecuației de regresie logistică, propun de a rotunji cu o unitate - „1”.

Tabelul 1.

Raportul dintre coeficienți non-rotunjiți (inițiali) ai ecuației de regresie logistică obținută și a coeficienților rotunjiți cu „pas” de 1 (puncte)

Caracteristica coeficienților ecuației de regresie logistică	Criteriile SD Nou						
	Simptomul lui Kocher	Simptom Shchetkin-Blumberg în regiunea iliacă dreaptă	Simptom Bartomie- Michelson	Greață / vome	Leucocitoza $> 10^9/l$	Semne USG al AV neschimbat sau altor patologii din regiunea iliacă dreaptă	USG: apendicita acută (AA)
Coeficienți nerotunjiți	1,3575	1,62627	1,35445	1,074821	1,28329	-2,83614	2,86315
Coeficienți rotunjiți	1	2	1	1	1	-3	3

În continuare, coeficienții rotunjiți obținuți ai ecuației de regresie logistică, vor fi numiți „puncte” ale criteriilor din SD Nou. Pentru a exclude apariția erorilor asociate cu rotunjirea coeficienților ecuației de regresie logistică, am efectuat o analiză comparativă a rezultatelor ecuației de regresie logistică

$$P = \frac{1}{1 + e^{-y}}$$

unde am luat în calcul atât parametrii inițiali (coeficienți non-rotunjiți) cât și „punctele” (coeficienți rotunjiți cu o unitate, „1”) (Tabelul 1). După cum

putem vedea din tabel, valorile „P” atunci când se utilizează coeficienții rotunjiți (puncte) corelează valorilor „P” ale ecuației de regresie logistică la utilizarea coeficienților non-rotunjiți.

Pentru a evalua performanța fiecărui dintre aceste modele, a fost construită o curbă ROC (pachetul PASW Statistics 18) (Figura 1).

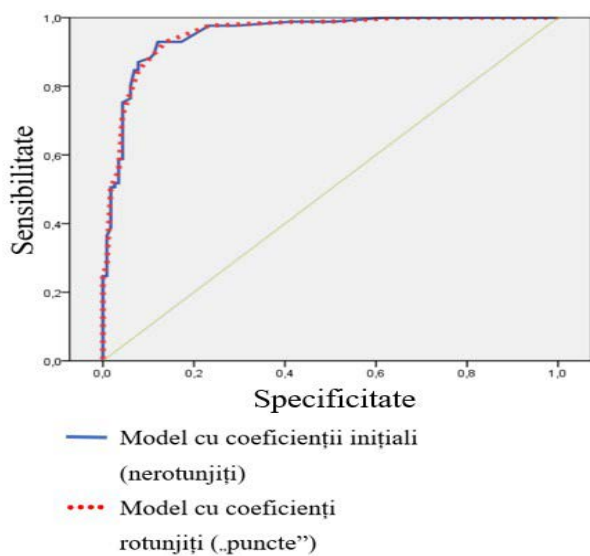


Figura 1. Curbe ROC pentru modele cu coeficienți inițiali și „Puncte”

Aria de sub curbă pentru modelul cu coeficienții inițiali (non-rotunjiți) a fost de 0,952 (95% II (interval de încredere) 0,925-0,98). Aria de sub curbă, pentru modelul cu coeficienți rotunjiți („puncte”) a fost de 0,953 (95% II 0,926-0,981), ceea ce indică faptul că nu există diferențe statistice semnificative între ele.

Calculul ecuației regresiei logice, care a inclus caracteristica „USG: apendicită acută”, include la rândul său un set de semne ultrasonografice ale AA, care s-au înregistrat într-un raport sau altul (criteriul cumulativ).

Luând în considerare varietatea semnelor ecografice ale AA [3, 4, 6, 7] pentru a reduce dependența diagnosticului de concluzia subiectivă a medicului ecografist, de asemenea, în legătură cu necesitatea de a exclude posibilitatea unui „semn absolut” din SD Nou (adică un astfel de semn care poate determina singur rezultatul SD), a fost efectuată o analiză suplimentară a informativității semnelor ultrasonografice separate ale AA.

Această analiză arată că cea mai mare sensibilitate este demonstrată de semnele ultrasonografice ale AA, cum ar fi incompresibilitatea AV, atunci când este comprimat cu transductorul și mărirea diametrului AV mai mult de 7 mm. Aceste două caracteristici prezintă, de asemenea o specificitate ridicată - 94,7%, respectiv 95,1%.

În ciuda sensibilității scăzute a unor semne precum: coprolitul în lumenul AV și îngroșarea țesutului periapendicular, acestea din urmă au specificitate înaltă și sunt foarte susceptibile de a diagnostica AA în absența incompresibilității AV vizualizat, fără vizualizarea AV și a detectării diametrului de AV mai mic de 7 mm (în special, în intervalul 6-7 mm).

Semnul cel mai frecvent utilizat în practica clinică – lichid liber în cavitatea abdominală, în AA prezintă sensibilitate extrem de scăzută (32,2%) și specificitate (77,8%) din toate semne AA care au fost supuse evaluării statistice StA, care s-a dovedit a fi un simptom cu informativitate scăzută.

Pe baza acestor date, criteriul (semnele USG ale AA) a fost convertit în criterii separate cu valoarea „2” - pentru a crește diametrul AV mai mult de 7 mm, cu valoarea „1” - pentru semnul USG „incompresibilitatea a AV atunci când este comprimat de transductor cu ultrasunete”, cu valoarea „1” - pentru coprolit în lumenul AV, cu valoarea „1” - pentru îngroșarea țesutului periapendicular.

Tabelul 2.

SD Nou dezvoltat are următoarea componență

Nr.	Criteriu	Evaluare	Puncte
Semnele clinice			
1.	Simptomul lui Kocher	Pozitiv	1
2.	Vome / grețuri	Prezența	1
3.	Simptom Blumberg în regiunea iliacă dreaptă	Pozitiv	1
4.	Simptom Bartomie-Michelson	Pozitiv	1
Semene de laborator			
5.	Leucocitoza	>10 ⁹ /l	1
Semene USG			
6.	Ecografie: AV neschimbat și / sau altă patologie	Determinat	-3
7.	Ecografie: creșterea diametrului AV > 7mm	Determinat	2
8.	Ecografie: îngroșarea țesutului periapendicular	Determinat	1
9.	Ecografie: Incompresibilitatea AV	Determinat	1
10.	Ecografie: coprolit în lumenul AV	Determinat	1
Total		Max	10
		Min	-3

Determinarea intervalelor de valori ale algoritmului pentru aplicarea CS Nou. Ca urmare a analizei ROC, pentru fiecare sumă posibilă de puncte (pe baza eșantionului studiat) luate ca valoare prag limită (în cazul nostru, valoarea la care se va stabili diagnosticul AA), au fost calculate valorile de sensibilitate și specificitate.

Curba ROC a fost construită folosind PASW Statistics 18. Aria de sub curbă a fost de 0,965 (eroare standard 0,12; 95% II 0,941-0,989), care se încadrează în intervalul de calitate înaltă modelului statistic.

Pentru interpretarea intervalelor de valori ale sumelor (rezultatelor) de puncte ale algoritmului pentru aplicarea SD Nou, am efectuat o reprezentare grafică al raportului de sensibilitate și specificitate pentru diferite intervale de sume coeficienților rotunjiți (puncte) (Figura 2).

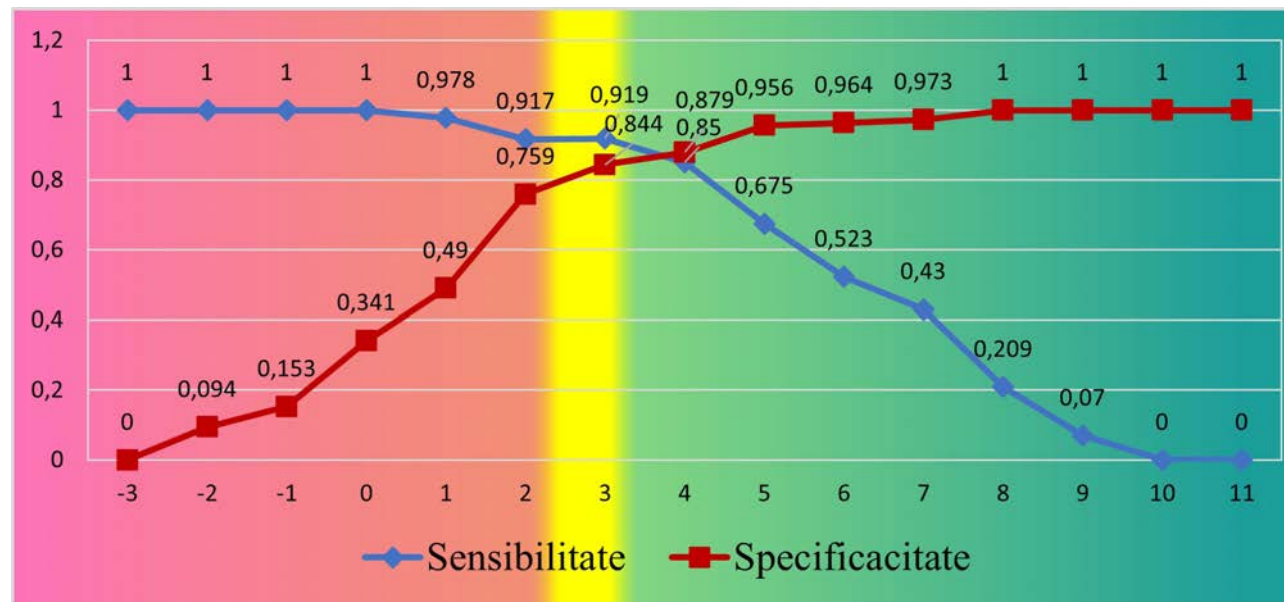


Figura 2. Reprezentare grafică al raportului de sensibilitate și specificitate pentru diferite intervale de sume SD Nou

În baza analizei indicilor de sensibilitate și specificitate pentru diferite intervale de sume a SD Nou, au fost identificate 3 grupuri de pacienți, care corespund celor trei intervale de sume rezultate..

Cea mai mare specificitate în stabilirea diagnosticului este demonstrată de SD Nou cu un total de la 3 până la 10 puncte (sectorul verde al reprezentării grafice). Această sumă de puncte corespunde valorilor SD Nou „AA este stabilită”. Pacienții din acest grup sunt supuși tratamentului chirurgical.

Cea mai înaltă precizie la excluderea diagnosticului de AA, SD demonstrează la o sumă de la -3 până la 2 puncte (sectorul roșu al reprezentării grafice). Această sumă de puncte corespunde valorii SD Nou „AA este exclusă”. Pacienții din acest grup nu sunt supuși tratamentului chirurgical pentru AA.

Grupul intermediar care a acumulat suma de la 2 pînă la 3 puncte (sectorul galben al reprezentării grafice) se caracterizează printr-o sensibilitate foarte joasă, insuficientă. În aceste condiții stabilirea diagnosticului de AA cu ajutorul SD Nou este imposibilă, crește riscul apariției unui număr semnificativ de cazuri „ratate” de AA. Indicele de specificitate pentru excluderea diagnosticului de AA este, de asemenea, scăzut, ceea ce duce la un risc ridicat de apendectomii „negative”.

Acestui grup de pacienți, desemnat ca „zona gri” a SD Nou, este necesar de efectuat investigații suplimentare de diagnostic în conformitate cu algoritmul de utilizare a SD Nou.

Algoritmul de implementare a SD Nou. Algoritmul pentru aplicarea SD Nou poartă caracter etapizat și se realizează după cum urmează (Figura 3).

La internarea în spital, pacienților cu suspjecție de AA se efectuează un examen clinic general urmat de investigații paraclinice (USG) și de laborator.

Simptomul pozitiv Kocher este estimat cu - 1 punct; simptomul pozitiv Shchetkin-Blumberg în regiunea iliacă dreaptă - 2 puncte; simptomul pozitiv Bartomier-Michelson - 1 puncte; prezența de grețuri și /sau vome - 1 punct; leucocitoza în AGS de la $10 \times 10^9/l$ și mai mult - cu 1 punct.

Apoi se efectuează o sumarea secvențială a punctelor clinice, de laborator și ecografice obținute ale criteriilor pozitive identificate ale SD Nou.

Dacă la sumarea punctelor criteriilor clinice și de laborator pozitive ale AA se obține un rezultat de 6-7 puncte, se stabilește diagnosticul de AA.

În acest caz, nu este necesară o ecografie suplimentară, deoarece nici identificarea altei patologii acute, cu sau fără semne de inflamație ale AV la USG („minus” 3 puncte), nu va afecta rezultatul și interpretarea algoritmului de aplicare SD Nou, deoarece scorul final va fi de 3 sau mai multe puncte, ceea ce indică faptul că pacientul are AA. Pacientul este diagnosticat cu AA și este supus tratamentului chirurgical urgent.

Dacă suma punctelor criteriilor părților clinice și de laborator ale SD Nou este mai mică de 4 puncte, se efectuează o ecografie a cavității abdominale cu includere suplimentară a semnelor USG ale AA, dacă acestea sunt.

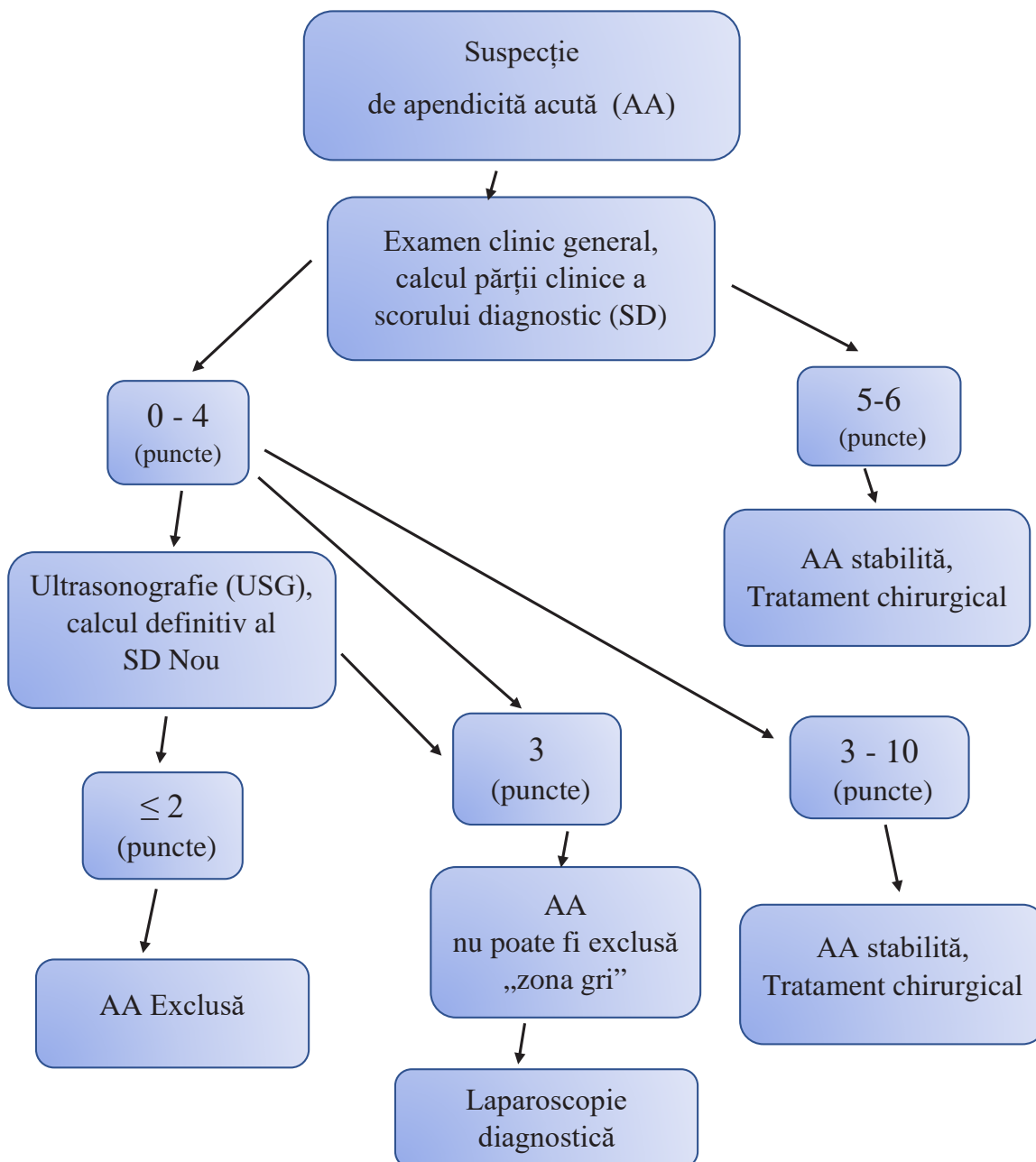


Figura 3. Algoritmul de utilizare a SD Nou

Detectarea ultrasonoră a AV cu un diametru mai mare de 7 mm este estimată la 2 puncte; incompresibilitatea AV - 1 punct; îngroșarea țesutului periappendicular - 1 punct; coprolit în lumenul AV - 1 punct; prezența semnelor ecografice ale patologiei acute neapendiculare a cavității abdominale și / sau detectarea ecografică a unui AV compresibil cu diametrul mai mic de 7 mm - „minus” 3 puncte.

Dacă după un examen ecografic general a sumei punctelor de AA este < 2 puncte, diagnosticul de AA este exclus.

Atunci când după evaluarea ecografică generală a semnelor de AA, numărul de puncte este 3 sau mai mult, diagnosticul de AA este foarte probabil și este indicată apendicectomia.

Atunci când după o evaluare generală a semnelor ecografice ale AA pacientului i se atribuie 2 puncte, diagnosticul AA este posibil. Se indică laparoscopia diagnostică.

Cazul clinic 1.

Pacientul A., un bărbat de 61 de ani, se internează pentru un sindrom algic abdominal acut în regiunea iliacă dreaptă. Din anamneza: boala a debutat cu dureri în regiunea epigastrică, care apoi s-a deplasat spre regiunea iliacă dreaptă (+1 punct), relatează grețuri (+1 punct). La examinare: simptomul Shchetkin-Blumberg este negativ pe toată aria abdominală (0 puncte), simptomul Bartomier-Michelson este negativ (0 puncte). AGS: leucocitoza - $12 \cdot 10^9/l$ (+1 punct). AV revelat ultrasonor: îngroșat la vârfa

1,01 cm (+2 puncte), incompresibil în timpul comprimării (+1 punct). Potrivit SD Nou, cazului i s-au atribuit 6 puncte - prin urmare, este indicată apendectomia. Apendectomia a fost efectuată în regim de urgență. Conform datelor examenului histologic ale AV la distanță, apendicita flegmonoasă a fost confirmată. Perioada postoperatorie a decurs fără particularități, pacientul fiind externat din spital la a 5-a zi după operație.

Cazul clinic 2.

Pacienta B., o femeie de 67 de ani, se adresează pentru durere acută în regiunea iliacă dreaptă. Din anamneză: boala a debutat cu dureri în regiunea iliacă dreaptă (0 puncte), s-a remarcat grețuri (+ 1 punct). La examinare obiectivă: simptomul Shchetkin-Blumberg este negativ în toată aria abdominală (0 puncte), simptomul Bartomier-Michelson este negativ (0 puncte); AGS -leucocitoza - $12 \times 10^9/l$ (+1 punct), ecografic AV este nu vizualizat: nici patologic modificat, nici patologic neschimbat, semne ecografice ale altor patologii abdominale nu au fost determinate (0 puncte). Conform SD Nou, cazul are 2 puncte - prin urmare, este indicată laparoscopia de diagnostic. Pacientei i s-a efectuat laparoscopia diagnostică. Intraoperator, a fost diagnosticată necroza de nodul miomatos, a urmat histerectomie. Perioada postoperatorie a decurs fără particularități, pacinta fiind externată din spital la a 6-a zi după operație.

Discuții. Odată cu implementarea noilor metode de diagnostic examinarea clinică a pacienților practic a fost ignorată în majoritatea patologiilor chirurgicale iar algoritmi de diagnostic diferențial au fost dați uitării făcându-i pe chirurgii actuali efectiv ostatici ai investigațiilor imagistice și endoscopice. Totuși, diagnosticul preoperator al AA este încă în totalitate bazat pe investigațiile clinice - pe simptomatice. În prezent utilizarea scorurilor de diagnostic ale AA este în exclusivitate alegerea chirurgului practician. Rămâne a fi hotărât printr-un consens necesitatea utilizarea scorurilor de diagnostic ale AA pentru facilitarea diagnosticării și acordarea asistenței medicale chirurgicale de calitate la timpul oportun și cu resurse financiare minime.

Concluzii:

1. Scorurile de diagnostic și algoritmi lor sunt standarde științifice pentru diagnosticarea AA, care trebuie formate și evaluate în comparație la diferite grupuri populaționale, îndeosebi la pacienții bătrâni.
2. SD AA nou și algoritmul lui de aplicare, la persoane bătrâne, vizează diagnosticarea AA, dezvoltat în conformitate cu cerințele metodologice unificate propuse pentru crearea SD AA și a algoritmilor acestora.
3. SD AA nou la bătrâni a arătat o eficiență clinică mai mare în diagnosticarea AA cu o sensibilitate până la 93,15% comparativ cu o metoda clinică nestandardizată și SD AA Alvarado independenți de „factori de risc” pentru diagnosticarea AA ca obezitatea și localizarea atipică a AV.

Declarație de conflict de interese. Autorii declară lipsa conflictului de interese.

Bibliografie:

1. Alvarado A. Alvarado practical score for the early diagnosis of acute appendicitis. *Ann. Emerg. Med.* - 1986. Vol. 15:557-564.
2. Eskelinen M., J. Ikonen. A computer-based diagnostic score to aid in diagnosis of acute appendicitis. *Theor. Surg.* 1992(7):86-90.
3. McBurney C. The Indications for Early Laparotomy in. *Ann. Surg.* 1891. 13(4): 233-254.
4. Puylaert, J. B. Acute appendicitis: US evaluation using graded compression. *Radiology.* 1986. Vol. 158(2):355-360.
5. Tarjan, Z., Jaray B. Sonography of acute appendicitis: accuracy of criteria: Abstracts from the 9th Congress of World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology. 2000. Vol. 26(2):157.
6. Касимов Р. Р., Мухин А. С., Елфимов Д. А. Ультразвуковая диагностика острого аппендицита. *Новости хирургии.* - 2015. 23(2):160-164.
7. Рошаль, Л. М., О. В. Карасева. К вопросу о классификации острого аппендицита и его осложнений. *Российский педиатрический журнал.* 2006. 2:34-38.
8. Савельев В. С., Петухов В. А., Савчук Б. Д. Руководство по неотложной хирургии органов брюшной полости. под общ. ред. В. С. Савельева. - М.: Изд. «Триада-Х», 2005:640.

CZU: 616.137.83/.93-005.4-08

TENDINȚE ACTUALE ÎN TRATAMENTUL ISCHEMIEI ACUTE ALE EXTREMITĂȚILOR: REVISTA LITERATURII DE SPECIALITATE

Alexandru Predenciuc^{1,2}

¹Catedra chirurgie generală - semiologie nr. 3, Clinica chirurgie vasculară, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

²Institutul de Medicină Urgentă, Secția chirurgie vasculară, Chișinău, Republica Moldova

Autor corespondent: Predenciuc Alexandru, email: lexandrupredenciuc@gmail.com

Rezumat

Ischemia acută a extremităților (IAE) reprezintă o urgență clinică care se poate solda cu posibila pierdere a membrului și care poate avea consecințe ce pun în pericol viața. IAE se caracterizează printr-o scădere bruscă a perfuziei membrului și este definită ca debutul simptomelor mai puțin de 14 zile. Îmbătrânirea populației, efect prezent și în Republica Moldova, crește prevalența IAE. Cele două etiologii principale ale IAE sunt embolia arterială și tromboza in situ a unei artere aterosclerotice. IAE este una dintre cele mai frecvente cauze de amputație majoră, afectând aproximativ 1,5 la 10.000 de persoane anual. Sindromul de ischemie-reperfuzie însoțit de insuficiența renală acută, hiperkaliemia și acidoza metabolică sunt consecințe sistemice potențiale ale IAE netratate și adesea pun viața în pericol. Diagnosticul imediat, evaluarea precisă și intervenția de revascularizare urgentă sunt cruciale pentru salvarea membrului și pentru a preveni complicații sistemice severe. Întârzierea diagnosticului și a tratamentului poate duce la leziuni ischemice ireversibile.

Cuvinte-cheie: ischemie acută, tromboza arterială, embolia arterială, intervenții de revascularizare

Summary**Modern trends in the treatment of acute limb ischemia: a review of the literature**

Acute limb ischemia (ALI) is a clinical emergency with possible limb loss and life-threatening consequences. ALI is characterized by a sudden decrease in limb perfusion. It is defined as duration of symptoms for less than 14 days. The aging of the population, an effect also present in the Republic of Moldova, increases the prevalence of ALI. The two main etiologies of ALI are arterial embolism and thrombosis of an atherosclerotic artery. It is one of the most common causes of major amputation, affecting approximately 1.5 in 10,000 people annually. Ischemia-reperfusion syndrome accompanied with acute renal failure, hyperkalemia, and metabolic acidosis are potential systemic consequences of untreated ALI. Prompt diagnosis, accurate assessment, and urgent intervention for revascularization are crucial for limb salvage and prevention of severe systemic complications. Delay in diagnosis and therapy can lead to irreversible ischemia.

Keywords: acute ischemia, arterial thrombosis, arterial embolism, interventional revascularization

Резюме**Современные тенденции в лечении острой ишемии конечностей: обзор литературы**

Острая ишемия конечностей (ОИК) является неотложным клиническим состоянием с возможной потерей конечности и опасностью для жизни. ОИК характеризуется внезапным снижением перфузии конечностей и определяется как продолжительность симптомов менее 14 дней. Тенденция к старению населения, которая также наблюдается в Республике Молдова, обуславливает рост числа случаев ОИК. Двумя основными причинами ОИК являются артериальная эмболия и тромбоз артерии, поражённой атеросклерозом. ОИК – одна из основных причин ампутаций, выполняемых ежегодно с частотой примерно 1,5 случая на 10.000 человек. Синдром ишемии-реперфузии, сопровождающийся острой почечной недостаточностью, гиперкалиемией и метаболическим ацидозом, является потенциальными системными проявлениями запущенной ОИК. Своевременная и точная диагностика, срочное реваскуляризирующее вмешательство имеют решающее значение для спасения конечности и предотвращения тяжёлых системных осложнений. Задержка в диагностике и лечении может привести к необратимой ишемии.

Ключевые слова: острая ишемия, артериальный тромбоз, артериальная эмболия, реваскуляризирующие вмешательства

Introducere. Ischemia acută a extremităților (IAE) reprezintă o reducere/întrerupere bruscă a fluxului sanguin către extremitate, instalată recent (mai puțin de 14 zile) și care amenință viabilitatea membrului afectat. Rata amputațiilor majore în caz de IAE variază între 10% și 15%, iar mortalitatea la 30 de zile constituie între 15% și 25%. Etiologia IAE netraumatice poate fi clasificată ca embolie arterială (circa 30% cazuri), tromboza arterei native (aproximativ 60% cazuri) sau ocluzia zonelor de reconstrucții vasculare preexistente: tromboza stent-urilor sau grefelor/bypass-urilor arteriale. Patologia cardiacă este cea mai frecventă cauză a emboliei (cel puțin 75% din observații) – fibrilația atrială, infarctul miocardic recent cu tromb mural, anevrisme post-infarct, vegetații valvulare în cadrul endocarditei și mixomul atrial sunt cauze potențiale [1].

Materiale și metode. Au fost analizate publicații științifice care se referă la descrierea caracteristicilor și rezultatelor tratamentului ischemiei acute non-traumatice a extremităților, prin utilizarea metodelor endovasculare, chirurgicale deschise și hibride de revascularizare. În calitate de surse de căutare au fost utilizate bazele de date Google Scholar, PubMed, HINARI și ResearchGate. Termenii de căutare (în limba engleză) utilizați au fost: „acute limb ischemia”, „non-traumatic limb ischemia”, „open surgical revascularization”, „hybrid intervention”, and „treatment of acute limb ischemia”. Nu s-au stabilit limite lingvistice, dar au fost prioritare articolele în limba engleză, publicate după anul 2009. Din analiza au fost excluse raportări de caz clinic sau serii de cazuri și articole originale ce au prezentat exclusiv rezultatele tratamentului conservator sau ale amputațiilor primare pentru IAE.

Rezultate și discuții. Conform principiilor acceptate pe larg, tratamentul medical inițial al IAE include analgezie adecvată și administrarea intravenoasă de heparină – preponderent cea nefracționată (HNF): inițial în doza 5000 UI sau 70-100 UI/kg, urmată de perfuzie continuă, doza anticoagulantului fiind ajustată în funcție de răspunsul pacientului și monitorizată prin timpul de tromboplastină parțial activată (TPPA) [2]. Scopul heparinoterapiei este de a reduce tromboza progresivă al arterei ocluzionate, de a prezerva căile de circulație colaterală, și de a oferi un efect antiinflamator [2,3]. Deși această abordare este acceptată pe larg, nu s-a efectuat nici un studiu randomizat recent pentru a confirma beneficiul administrării precoce a HNF în cadrul tratamentului inițial a IAE. Nici un studiu randomizat nu a comparat HNF cu alte tipuri de anticoagulante [4]. Totodată, studiile care evaluează rolul altor tratamente farmacologice adjuvante pentru IAE s-au focusat preponderent pe analogii sintetici ale prostaglandinelor. Un studiu randomizat care a inclus 300 de pacienți supuși tratamentului chirurgical cu administrarea de iloprost perioperator (bolus intra-arterial intraoperator plus postoperator intravenos) nu a demonstrat o diferență semnificativă în rata cumulativă a amputației precum și rata globală a evenimentelor cardiovasculare majore [5].

Ghidurile contemporane recomandă ca pacienții cu IAE să fie tratați de specialiști care posedă atât tehnici vasculare deschise cât și cele endovasculare, în condițiile centrelor cu facilități complexe pentru tratamentul pacienților cu patologia vasculară [6]. Respectarea acestor recomandări prevede că pacienții ar putea avea nevoie să fie transferați din centre non-vasculare pentru tratamentul IAE [6]. Gradul de urgență a tratamentului depinde de severitatea ischemiei, și în majoritatea absolută a clinicilor este descrisă conform clasificării lui Rutherford (vezi Tabelul).

Tabel.

Determinarea gradului de severitate a ischemiei acute în baza semnelor clinice și rezultatelor evaluării fluxului sangvin cu CW-Doppler [13]rupredenciuc@gmail.com

Gra- dul IAE	Categorია	Deficit senzorial	Deficit motor	Semnal CW-Doppler	
				Arterial	Venos
I	Extremitate viabilă	Nu este	Nu este	Audibil	Audibil
IIA	Viabilitate amenințată marginal	Numai la degete	Nu este	Inaudibil	Audibil
IIB	Viabilitate amenințată imediat	Proximal de degete	Ușor / Moderat	Inaudibil	Audibil
III	Ischemie irreversibilă	Anestezie profundă	Paralizie / Contrac- tură	Inaudibil	Inaudibil

La prezența deficitului neurologic la nivelul membrului afectat, în special a celui motor (Rutherford IIb) se recomandă revascularizarea urgentă. Cu acest scop pot fi utilizate diverse metode: trombolectomie, bypass, tromboliză percutanată cu cateter (CDT), trombolectomie mecanică prin aspirație (cu sau fără tromboliză) și metode chirurgicale hibride. Selectarea strategiei de revascularizare oportune depinde de mai mulți factori: dotarea tehnico-materială și experiența echipei chirurgicale și caracteristicile clinice ce țin de pacient, cum ar fi: durata și severitatea IAE, localizarea și cauza obstrucției arteriale, numărul și severitatea comorbidităților, riscul anestezic și altele [4,6].

Tehnici deschise de revascularizare în caz de ischemia acută

1. Trombolectomia

De la introducerea în practica medicală a cateterului Fogarty, în anul 1962, trombolectomia cu ajutorul cateterului cu balon a rămas ca metoda de tratament standard al IAE cauzată de ocluzia embolică [9]. Cu toate acestea, trombolectomie deschisă izolată se practică din ce în ce mai rar în chirurgia vasculară modernă, ținând cont de fapt că majoritatea pacienților care suferă de fibrilație atrială au și boala arterială periferică concomitentă.

Mai multe studii au prezentat rezultatele curente ale embolectomiei chirurgicale ca și tratament principal pentru IAE provocate de embolie arterială [8]. Într-o cercetare care a cuprins un lot constituit din 170 de pacienți, 82 (49%) au avut fibrilație atrială [8,9]. Abord femural pentru embolectomie (în caz de embolie bifurcației aortei, arterelor iliace, precum și pentru ocluzii arteriale infrainghinale) a fost utilizat în majoritatea cazurilor și doar 10 (6%) pacienți au necesitat o intervenție chirurgicală de bypass. Tromboliza locală a fost, de asemenea, efectuată la 16% dintre pacienți, iar 39% au necesitat efectuarea fasciotomiei. Rata mortalității la 30 de zile, determinată în acest studiu, a constituit 18%, iar alte 15% de bolnavi au necesitat amputație majoră în următoarele 90 de zile de supraveghere. Acest studiu reflectă morbiditatea și mortalitatea persistentă ridicate în IAE embolică.

Dacă ocluzia vasculară acută se dezvoltă la nivelul arterei poplitee, extragerea completă a trombului ocluziv prin abordul chirurgical în regiunea inghinală poate fi dificilă. Astfel, în aceste cazuri ar trebui luată în considerare explorarea directă a arterei poplitee prin abordul medial în treimea superioară a gambei. Acces spre segmentul III al arterei poplitee permite introducerea separată a cateterului Fogarty în fiecare din cele trei artere infrapoplitee, ceea ce asigură eliminarea mai adecvată a maselor tromboembolice din patul vascular distal [9]. La pacienții cu ocluzie em-

bolică distală, câteva studii retrospective au descris embolectomia din artere tibiale prin acces la nivelul paramaleolar [9,10]. Trombembolctomia femurală în majoritatea cazurilor poate fi efectuată sub anestezie locală, însă prezența medicului anesteziolog este strict necesară pentru a asigura analgezie și sedare, pentru a monitoriza posibilele dereglări de ritm cardiac și complicații ce pot surveni în perioada intraoperatorie. Explorarea arterei poplitee necesită, de obicei, anestezie generală sau spinală [11].

2. Bypass-ul chirurgical

Bypass-ul chirurgical poate fi tratamentul primar pentru IAE sau poate fi utilizat în caz că nu se poate realiza recanalizarea intravasculară. Bypass-ul este mai des indicat pentru ischemia acută pe fundal de cea cronică provocată de boala arterială periferică [12]. Tehnicile utilizate sunt în general similare cu cele aplicate la bolnavi cu ischemia cronică a membrelor.

Un grup vast de cercetători (Vascular Study Group din New England) a analizat 5 712 bypass-uri infra-înghinale efectuate în perioada anilor 2003 – 2011, dintre care 323 (5,7%) au fost efectuate în caz de IAE [12]. Mai mulți pacienți din cei spitalizați cu diagnosticul IAE au suportat intervenții endovasculare (41,1%) și/sau bypass-uri ipsilaterale (32,8%) anterioare față de doar 28,8% și 23,5%, respectiv în grupul bolnavilor operați pentru ischemie cronică a membrelor. În studiul dat, la pacienții cu IAE au fost mai frecvent utilizate bypass-uri cu grefe din material sintetic (40,6% vs. 32,6%) și au existat mai multe complicații după intervenție chirurgicală (rata evenimentelor severe 19,8% vs. 11,6%) în comparație cu grupul bolnavilor ce sufereau de ischemie cronică. Rezultatele de bază ale tratamentului după bypass pentru IAE, evaluate la distanța de un an postoperator, au fost, de asemenea, semnificativ mai inferioare față de operații reconstructive programate (rata amputațiilor majore 22,4% vs. 9,7%; mortalitatea postoperatorie 20,9% vs. 13,1%; și supraviețuirea fără amputare 62,8% vs. 77,4%).

Nu există studii clinice randomizate care să compare în mod direct rezultatele utilizării grefelor venoase și grefelor sintetice în condiții de IAE. Doar două studii retrospective au raportat rate mai înalte de permeabilitate a grefelor venoase, atunci când a fost necesară revascularizarea în mod urgent [13,14].

Există un consens [15] pentru a recomanda angiografia intraoperatorie de control după trombembolctomie cu scop de a documenta rezultatul tehnic al intervenției. Prezența maselor trombotice reziduale este diagnosticată frecvent, iar identificarea acestora este asociată cu un risc sporit de reintervenție și de pierdere a membrului afectat [16]. În cazul depistării în cadrul angiografiei de control a trombului rezidual după trombembolctomie, în continuare pot fi luate

în considerare: embolectomia repetată sau bypass-ul spre o artera patentă. O alternativă, utilizată tot mai frecvent în ultimii ani, reprezintă administrarea intraoperatorie a agenților trombolitici (de regulă a activatorului tisular recombinant al plasminogenului [rtPA] în doza 4 -10 mg) direct în arteră ocluzionată, cu scopul de a produce liza rapidă a trombul rezidual. Există variații semnificative în tehnicile de administrare și în dozele de agenți trombolitici utilizați, ceea ce face dificilă compararea între studii diferite și formularea unor concluzii ferme [36]. Trebuie de menționat că sălile de operații contemporane (sălile de tip hibrid) permit în majoritatea cazurilor efectuarea angiografiei de control, însă disponibilitatea acestora este variabilă, în special în regim de urgență [15,16].

Este puțin probabil ca o trombembolctomie izolată să restabilească pe o perioadă de timp rezonabilă circulația într-o grefă venoasă trombozată. Conform opiniilor mai multor experți, dacă în timpul intervenției nu poate fi identificată nici-o cauză distinctă, responsabilă pentru ocluzia grefei, șansele de menținere pe termen lung a patenței și prognosticul de salvare a membrului sunt rezervate [14,15]. IAE cauzată de tromboza grefei vasculare în perioada tardivă (mai mult de 1 an de la operație primară) se explică de obicei prin progresia aterosclerozei proximal sau distal de zona reconstrucției, scleroză sau fibroza grefei, hiperplazie neo-intimală sau dezvoltarea anevrismului anastomotic [14].

Într-un review-ul sistematic conform datelor angiografice permeabilitatea după tromboliza directă prin cateter a fost de 82% pentru proteze sintetice și 61% pentru bypass venos [17]. Într-un studiu din Suedia, realizat în perioada anilor 2000 – 2008, 123 de pacienți (67% cu o proteză sintetică) au fost tratați pentru ocluzia grefei și IAE [17,18]. Durata medie a trombolizei dirijate prin cateter a constituit 19 ore. Doar 29% dintre pacienți nu au necesitat intervenții suplimentare după tromboliză, pe timp ce 21% de bolnavi au fost supuși intervenției chirurgicale deschise, 39% au avut tratament endovascular și 11% – combinație ambelor metode. Rata de supraviețuire fără amputație a variat de la 89% în prima lună postoperator la 75% pe parcursul primului an. Două accidente vasculare cerebrale hemoragice au apărut ca și complicații imediate (1,6%), iar unul din acestea a fost letal. Hemoragia majoră s-a dezvoltat la 13,2% din pacienți. În lotul studiat mortalitatea la o lună a fost de 6,5% și de 13% după un an. Un avantaj semnificativ al trombolizei reprezintă posibilitatea evidențierii cauzei anatomice a eșecului bypass-ului – informația critic necesară pentru planificarea intervenției repetate care va asigura permeabilitatea de durată a grefei (de exemplu, angioplastia unei stenoze anastomotice) [17].

Tehnici endovasculare de revascularizare

1. Tromboliza sistemică

Două studii randomizate au comparat eficacitatea și siguranța trombolizei intraarteriale cu cea intravenoasă (sistemică) pentru tratamentul bolnavilor cu IAE [21,22]. Supraviețuirea fără amputație pentru aceeași perioadă a fost similară pentru ambele metode de tromboliză. Într-un studiu, au fost înregistrate mai multe complicații hemoragice după administrarea rtPA intravenos și streptokinază intraarterial ($n = 13/20$; $p < 0,001$), decât după introducerea rtPA pe calea intraarterială [22]. Accesul vascular optim pentru realizarea trombolizei în caz de IAE reprezintă un subiect de discuții [23]. Accesul femural anterograd, utilizat în special pentru tromboliza în segmentele arteriale distale, poate facilita manevrabilitatea instrumentelor și, respectiv, traversarea zonei de ocluzie arterială. Accesul de la nivelul arterei brahiale exclude necesitatea trecerii unei bifurcații aortice în unghi ascuțit, deși cu tehnicile endovasculare moderne aceasta este rareori o problemă. Abordul femural contralateral oferă stabilitatea și siguranța maximă al accesului vascular datorită simplității relative a puncției arteriale și instalării a unei teci lungi în „crossover”, reducând astfel riscul de dislocare a sistemelor și sângerare. Un al avantaj al accesului contralateral constă în evitarea necesității de a comprima artera femurală post-procedural la nivelul piciorului ischemic, ceea ce potențial se asociază cu riscul de re-tromboză [22,23].

La momentul actual urokinaza și rtPA sunt cele mai utilizate medicamente trombolitice. Mai multe studii au arătat că eficacitatea și siguranța acestor preparate sunt similare. Deși sunt descrise mai multe protocoale de administrare a tromboliticelelor în cadrul tratamentului IAE, majoritatea specialiștilor utilizează doze standard – fără raport cu masa corporală a bolnavului, de obicei între 0,25 mg și 1,0 mg pe oră pentru perfuzii cu doze mici [23]. Fezabilitatea agenților mai noi, cum ar fi reteplaza și tenecteplaza, a fost descrisă în studii de cohortă retrospective, dar nu au fost niciodată comparate direct cu urokinaza sau cu rtPA [24]. Cu toate acestea, cercetările recente au stabilit că administrarea concomitentă a reteplazei plus abciximab (anticorpi monoclonali – antagoniști ai receptorilor glicoproteici IIb/IIIa a trombocitelor) intravenos nu a fost superioară tratamentului cu urokinaza plus abciximab intravenos în ceea ce privește rata de amputații majore [23,24].

Tromboliza este contraindicată la pacienții cu risc crescut de sângerare, deoarece hemoragia este cea mai frecventă complicație. Cancerul activ a fost considerat o contraindicație în ghidurile anterioare, dar aceasta a fost eliminată recent, deschizând un

potențial tratament al unui grup de pacienți cu această afecțiune [24]. În mod similar, vârsta înaintată este adesea considerată a fi asociată cu un risc crescut de hemoragie intracraniană, dar există elemente de confuzie care explică această asociere și, prin urmare, vârsta înaintată în sine actualmente nu este considerată o contraindicație absolută [24].

Pacienții, cărora li se administrează tromboliză pentru IAE, pot dezvolta complicații minore sau majore, care pun viața în pericol. În timpul perfuziei cu preparate trombolitice, pacienții trebuie să fie supuși monitorizării continue pentru a evalua atât semnele vitale, cât și, în special, starea membrului tratat. Complicațiile specifice ale trombolizei includ: sângerarea (în locul accesului vascular sau în alte regiuni anatomice), embolizarea distală, progresie ischemiei și dezvoltarea sindromului de compartiment [25]. Diagnosticarea timpurie a complicațiilor hemoragice minore poate preveni ca acestea să devină majore în caz de continuare a procedurii de tromboliză.

În cazul apariției hemoragiei minore în zona accesului vascular intervenții relativ simple precum presiunea manuală directă, re poziționarea cateterului sau schimbarea la o teacă cu diametrul mai mare pot preveni continuarea sângerării [25]. În circumstanțe speciale, sângerarea minoră poate fi gestionată și tromboliza poate continua (posibil la o doză mai mică) pentru a salva membrul. Dacă se dezvoltă o hemoragie majoră (sau hemoragie în zone critice – intracraniană, intracavitară), tromboliza trebuie oprită imediat.

Embolizarea distală reprezintă o complicație destul de severă ce uneori se dezvoltă în timpul traversării ocluziei trombotice acute cu un ghid sau un cateter și care poate compromite rezultatele trombolizei. Embolizarea distală poate apărea, de asemenea, în timpul perfuziei trombolitice și se manifestă prin agravarea ischemiei inițiale [24]. Dacă există vreun semn de progresie a ischemiei membrului sau nicio ameliorare a imaginii angiografice timp de 6 sau 12 ore, se recomandă a fi luată în considerare o schimbare a strategiei de tratament [24,25].

2. Trombaspirație percutană

Primele raportări de trombembolictomie prin aspirație percutană au descris utilizarea cateterelor simple (de ghidare) cu diametrul mare [25]. Aspirația s-a efectuat folosind o seringă de 50 ml, de obicei cu o valvă hemostatică detașabilă. Ulterior, în practica medicală a fost implementată o pompă de aspirație cu catetere special concepute („Indigo system”; Penumbra™, Alameda) [26]. O nepotrivire între dimensiunea cateterului utilizat pentru aspirație și diametrul arterial este principalul motiv pentru care nu se realizează îndepărtarea completă a trombului/embolului. Trombectomia incompletă mai frecvent se

atestă în arterele de deasupra genunchiului comparativ cu segmentul arterial infrapopliteu [26]. Astfel, la utilizarea trombaspirației mecanice trebuie anticipată necesitatea aplicării unei terapii adjuvante (tromboliza, angioplastie cu sau fără stent). Se consideră că tehnicile de aspirație funcționează mai bine atunci când trombul este format recent (< 14 zile) și când pot fi utilizate catetere cu diametrul mai mare [37].

3. Trombectomia mecanică endovasculară

La momentul de față sunt disponibile mai multe dispozitive de trombectomie mecanică. Ele pot fi clasificate în funcție de mecanismul lor de funcționare: catetere reolitice sau catetere de microfragmentare [27]. Un studiu care a comparat tromboliza derijată prin cateter cu sau fără tromboliza farmacomecanică (PMT) ajută folosind dispozitivul „Angiojet” a demonstrat că utilizarea PMT a contribuit la creșterea ratei de succes tehnic al intervenției [28]. O analiză de cohortă care a comparat PMT în calitate de monoterapie și PMT în combinație cu tromboliză, a arătat rezultate mai bune, proceduri mai scurte și salvare a membrilor în grupul ce a fost administrat PMT în monoterapie. Limitarea tehnicii de PMT este incapacitatea de a utiliza dispozitivul în arterele de calibrul mic la nivelul plantei și riscul hemolizei, asociate cu dezvoltarea hiperkaliemiei, hemoglobinurii și leziunii renale acute [28].

Un alt sistem de trombectomie mecanică – sistemul „Rotarex” (Straub, Wangen, Elveția) a fost studiat în mai multe registre prospective [29]. Conform datelor acestora metoda are o rată ridicată de succes tehnic și poate reduce necesitatea de tromboliză suplimentară dirijată pe cateter. Dispozitivul „Rotarex” se bazează pe o spirală, conectată la vârful cateterului, care se rotește cu o viteză de aproximativ 40.000 de rotații pe minut pentru a induce fragmentarea trombului. Rotirea rapidă a helixului generează un vid permanent în interiorul cateterului care aspiră materialul trombotic și îl transportă într-un recipient. Un studiu comparativ (nerandomizat) cu design-ul „Rotarex” vs. tromboliza a arătat rezultate tehnice similare, dar rate mai bune de patența primară și secundară a segmentului arterial tratat, cu mai puține complicații și spitalizare mai scurtă în grupul „Rotarex” [29]. Un avantaj semnificativ reprezintă capacitatea „Rotarex”-ului de a aspira mase trombotice organizate, însă dispozitivul nu poate fi utilizat în arterele cu calibrul mic - infrapopliteale. Perforarea vaselor a fost descrisă ca o complicație legată de dispozitiv. Un studiu a raportat că re-tromboza a fost mai frecventă după ce „Rotarex” s-a utilizat pentru tromboza grefei de bypass, în ocluzii arteriale mai lungi și în situații de „inflow” redus [29].

4. Tromboliza accelerată cu ultrasunete

Un studiu clinic randomizat a comparat tromboliza accelerată cu ultrasunete endoluminale (sistem „EKOS EndoWave”; EKOS™, Bothell) împre-

ună cu administrare locală de urokinaza vs. infuzia locală standard de urokinază [30]. Două (7,1%) cazuri de hemoragii intracraniene, dintre care una fatală, au apărut după tromboliza accelerată cu ultrasunete. În alte studii care au folosit sistemul EKOS, timpul până la restabilirea fluxului complet și cantitatea de agent trombolitic utilizat au fost reduse semnificativ [30,31]. O comparație nerandomizată a trombectomiei mecanice („Rotarex”) și a trombolizei asistate cu ultrasunete, a arătat un succes tehnic mai mare și durata de spitalizare mai redusă în lotul celor ce au suportat trombectomie mecanică [31].

Toate dispozitivele de trombectomie mecanică pot provoca embolizarea atât a particulelor mari, cât și a celor mici. Utilizarea dispozitivelor de protecție embolică distală a fost luată în considerare, dar încă nu a fost susținută de rezultatele studiilor științifice ample [31]. Trebuie de menționat că multe dintre aceste dispozitive au fost inițial implementate pentru tratamentul invaziv al trombozei venoase profunde, o situație în care embolizarea minoră are consecințe mai puțin grave în comparație cu IAE.

Tratamentul hibrid de revascularizare

Deși trombembolctomia deschisă sau bypassul joacă un rol major în tratamentul IAE, prezenta frecventă la acești pacienți a leziunilor ocluziv-stenotice complexe, polisegmentare dictează necesitatea utilizării în combinație atât a tehnicilor deschise cât și a celor endovasculare [18,19,20]. Cum deja a fost menționat anterior, după trombembolctomia, metode endovasculare precum tromboliza intraarterială sau trombectomia mecanică pot fi utilizate pentru a îndepărta trombul rezidual. În mod similar, tratamentul endovascular poate fi necesar să fie suplimentat de intervenții chirurgicale deschise, cum ar fi trombandarterectomia sau fasciotomia. Din acest motiv, ghidurile recente recomandă ca tratamentul optim al IAE ar trebui să aibă loc într-o sală hibrid, și să fie realizat de către o echipă capabilă să ofere o gamă completă de intervenții deschise și endovasculare în timpul unei singure proceduri [19,20].

Deși procedurile hibride au căpătat o răspândire pe scară largă, există puține date științifice care demonstrează beneficiul lor potențial în tratamentul bolnavilor cu IAE. Un studiu retrospectiv multicentric recent a analizat rezultatele pe termen scurt la 1480 de pacienți după tratament chirurgical deschis, endovascular sau hibrid pentru IAE [18]. Tratamentul endovascular a fost asociat cu o reducere a ratei amputațiilor față de procedurile deschise și hibride. Cu toate acestea, nu a existat nicio diferență în ceea ce privește lipsa de reintervenție la 30 de zile și rata mortalității.

Chirurgie vs tromboliză locală

Studiile au demonstrat că tromboliza și intervenția chirurgicală sunt opțiuni de tratament echivalente pentru IAE în ceea ce privește supraviețuirea fără amputație, de până la un an [32]. O meta-analiză sugerează că tromboliza este asociată cu mai multe complicații hemoragice, inclusiv accident vascular cerebral hemoragic și embolizare distală [32]. Astfel, riscurile mai mari de sângerare asociate cu tromboliză trebuie echilibrate cu riscurile unei intervenții chirurgicale la fiecare pacient individual. Studiul STILE a fost primul studiu randomizat de comparație a trombolizei vs. intervenție chirurgicală pentru IAE. Însă trebuie de subliniat, că două treimi dintre pacienți incluși au avut ischemie cu o durată a simptomelor > 14 zile, similar ca și în studiul „Rochester” publicat anterior [32]. Așadar, extrapolarea rezultatelor obținute în cadrul acestor cercetări pe o cohortă reală de pacienți cu ischemia acută este mai puțin corectă din punct de vedere metodologic.

Începând cu anii 90 ai secolului trecut, a existat o evoluție rapidă a imagisticii vasculare, a echipamentelor, tehnicilor și abilităților endovasculare care au condus la o reală „revoluție” endovasculară în toate domeniile ale medicinei vasculare [38]. Într-o practică modernă, pacienților cu IAE li se poate oferi o gamă complexă de opțiuni chirurgicale și endovasculare. Într-o cohortă contemporană, care a comparat revascularizarea deschisă cu cea endovasculară pentru IAE, abordarea endovasculară (tromboliza la majoritatea pacienților) a fost asociată cu o rată puțin mai mare de supraviețuire fără amputație la 30 de zile (87,5% vs. 82,1%) și la un an (69,9% vs. 61,1%).

O analiza sistematică a literaturii, realizată de grupul Cochrane a abordat întrebarea dacă terapia chirurgicală sau trombolitică ar trebui să fie tratamentul preferabil „de prima linie” în caz de IAE [33,34]. Autorii au concluzionat că, pe baza datelor științifice actuale, nu se poate face o recomandare generală în acest sens [34]. În studiile publicate nu au existat diferențe semnificative în ceea ce privește rata de supraviețuire sau amputațiile, între cele două tipuri de tratamente după 30 de zile, șase luni sau un an. Totuși, după 30 de zile, grupul cu tromboliză a avut un număr mai mare de accidente vasculare cerebrale hemoragice, alte complicații hemoragice majore și episoade de embolizare distală [33,34]. Aceste riscuri trebuie echilibrate cu riscurile individuale ale intervenției chirurgicale, mai ales că nu a existat nicio diferență în ceea ce privește supraviețuirea pe termen lung. Un alt review-ul sistematic recent a raportat rezultate similare, fără dovezi ferme în favoarea trombolizei sau a intervenției chirurgicale [34].

Intr-un studiu retrospectiv s-a comparat rezultatele revascularizării endovasculare (154 extremități) și a celei chirurgicale (316 extremități) pentru IAE.

Pentru pacienții cu ischemia acută gradul II Rutherford rezultatele au fost următoarele: succes tehnic al intervenției 90,7% (chirurgie) vs. 79,9% (endovascular); rata amputațiilor majore după 30 de zile 10,0% (operație) vs. 7,2% (endovascular); iar după un an 16,3% (chirurgie) vs. 13% (endovascular). Mortalitatea la treizeci de zile a fost de 13,2% după intervenție chirurgicală și 5,4% după revascularizare endovasculară [35]. Un alt studiu a raportat 322 de pacienți cu IAE, care au fost supuși intervenției chirurgicale deschise sau embolectomiei în combinație cu o procedură endovasculară [18]. Pe lângă embolectomie, aceste proceduri hibride au inclus angioplastia transluminală percutanată (PTA), stentarea, și fragmentarea/aspirarea percutanată de tromb. Ratele de permeabilitate primară după cinci ani au fost de 87,1% (procedură hibridă) față de 66,3% (embolectomie izolată). Autorii acestei lucrări au concluzionat că o abordare hibridă are avantaje la pacienții selectați.

Concluzii: Analiza literaturii de specialitate reflectă varietatea largă a abordurilor curative utilizate la momentul actual pentru tratamentul bolnavilor cu IAE. Rezultatele studiilor științifice efectuate indică asupra unor avantaje caracteristice tehnicilor endovasculare, în special în combinație cu operații deschise – în cadrul revascularizărilor de tip hibrid. În același timp, diferențe în rezultatele de bază ale tratamentului (mortalitatea, rata amputațiilor majore) de regulă nu sunt semnificative, în special la distanță mai mare de o lună. Există necesitatea continuă în realizare studiilor prospective, bine planificate metodologic pentru a stabili o tactică curative optimă, reieșind din particularitățile sistemului medical și a fiecărui pacient individual.

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

Declarația de finanțare. Autorul declară lipsa de finanțare.

Bibliografie

1. ACAR RD, Sahin M, Kirma C.: One of the most urgent vascular circumstances: acute limb ischemia. *SAGE Open Med* 2013;1 ISSN 2677-0694
2. BRODMANN M., Cohnert, et al.: Editor's choice e 2017 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2018;68. ISSN 2885-1596
3. GERHARD-HERMAN MD : American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2017;726 ISSN 2784-0333
4. ALONSO-COELLO P.: Peripheral artery disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141. ISSN 2231-5275
5. DE DONATO G, Gussoni G et al.: Acute limb ischemia in elderly patients: can iloprost be useful as an adjuvant to surgery? Results from the ILAILL study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007;34. ISSN 1743-3732

6. GRIP O, Wanhainen A, Michaelsson K, Lindhagen L, Björck M.: Open or endovascular revascularization in the treatment of acute lower limb ischaemia. *Br J Surg* 2018;105. ISSN 3004-3994
7. BATH J, Kim RJ, Dombrovskiy VY, Vogel TR.: Contemporary trends and outcomes of thrombolytic therapy for acute lower extremity ischemia. *Vascular* 2019 ISSN 3019-3552
8. KEMPE K, Starr B, Stafford JM, Islam A, Mooney A, Lagergren E, et al.: Results of surgical management of acute thromboembolic lower extremity ischemia. *J Vasc Surg* 2014 ISSN 2476-8359
9. WYFFELS PL, DeBord JR.: Increased limb salvage.: Distal tibial/peroneal artery thrombectomy/embolectomy in acute lower extremity ischemia. *Am Surg* 1990 ISSN 2375-546
10. MAHMOOD A, Hardy R, Garnham A, Samman Y, Sintler M, Smith SR, et al.: Microtibial embolectomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003;25 ISSN 1252-5809
11. MORRIS-STIFF G, Lewis MH. Surgical treatment of acute limb ischaemia in the presence of malignancy. *Int J Surg* 2010; ISSN 2010-9589
12. BARIL DT, Patel VI, Judelson DR, Goodney PP, McPhee JT, Hevelone ND, et al.: Outcomes of lower extremity bypass per- formed for acute limb ischemia. *J Vasc Surg* 2013;58 ISSN 2371-4364
13. GARCIA R, Saroyan RM, Senkowsky J, Smith F, Kerstein M.: Intraoperative intra-arterial urokinase infusion as an adjunct to Fogarty catheter embolectomy in acute arterial occlusion. *Surg Gynecol Obstet* 1990;17. ISSN 2385-812
14. COMEROTA AJ, Sidhu R.: Can intraoperative thrombolytic therapy assist with the management of acute limb ischemia? *Semin Vasc Surg* 2009; ISSN 1929-8936
15. LIPSITZ EC, Veith FJ.: Fluoroscopically assisted thromboembolectomy: should it be routine? *Semin Vasc Surg* 2001;14 ISSN 1140-0085
16. ZARACA F, Stringari C, Ebner JA, Ebner H.: Routine versus selective use of intraoperative angiography during thromboembo- lectomy for acute lower limb ischemia: analysis of outcomes. *Ann Vasc Surg* 2010;24 ISSN 2036-3108
17. KORAEN L, Kuoppala M, Acosta S, Wahlgren CM.: Thrombolysis for lower extremity bypass graft occlusion. *J Vasc Surg* 2011;54 ISSN 2172-3070
18. DE DONATO G.: Vascular techniques may improve outcomes of patients with acute lower limb ischemia. *J Vasc Surg* 2014;59 ISSN 2434-2067
19. BALAZ P, Rokosny S, Wohlfahrt P, Adamec M, Janousek L, Björck M.: Early and late outcomes of hybrid endovascular and open repair procedures in patients with peripheral arterial disease. *VASA* 2013;42 ISSN 2382-3861
20. ARGYRIOI C, Georgakarakos E, Georgiadis GS, Antoniou GA, Schoretsanitis N, Lazarides M.: Hybrid revascularization pro- cedures in acute limb ischemia. *Ann Vasc Surg* 2014;28 ISSN 2453-0573
21. BERRIDGE DC, Gregson RH, Hopkinson BR, Makin GS.: Randomized trial of intra-arterial recombinant tissue plasminogen acti- vator, intravenous recombinant tissue plasminogen activator and intra-arterial streptokinase in peripheral arterial thrombolysis. *Br J Surg* 1991 ISSN 1913-123
22. SAROUKHANI A, Ravari H, Pezeshki Rad M.: Effects of intravenous and catheter directed thrombolytic therapy with recombinant tissue plasminogen activator (Alteplase) in non-traumatic acute limb ischemia; a randomized double-blind clinical trial. *Bull Emerg Trauma* 2015. ISSN 2716-2909
23. ROBERTSON I, Kessel DO, Berridge DC.: Fibrinolytic agents for peripheral arterial occlusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 ISSN 2435-7258
24. STONE PA, Campbell JE. Complications related to femoral artery access for transcatheter procedures. *Vasc Endovasc Surg* 2012;46 ISSN 2296-8347
25. WAGNER HJ, Starck EE.: Acute embolic occlusions of the infrainguinal arteries: percutaneous aspiration embolectomy in 102 patients. *Radiology* 1992;182 ISSN 1732-957
26. KATSARGYRIS A, Ritter W, Pedraza M, Moehner B, Bruck M, Verhoeven EL.: Percutaneous endovascular throm- bosuction for acute lower limb ischemia: a 5-year single center experience. *J Cardiovasc Surg* 2015 ISSN 2564-4825
27. KASIRAJAN K, Gray B, Beavers FP, Clair DG, Greenberg R, Mascha E, et al.: Rheolytic thrombectomy in the management of acute and subacute limb-threatening ischemia. *J Vasc Interv Radiol* 2001;12 ISSN 1128-7526
28. BYRNE RM, Taha AG, Avgerinos E, Marone LK, Ma- karoun MS, Chaer RA.: Contemporary outcomes of endovascular interventions for acute limb ischemia. *J Vasc Surg* 2014;59 ISSN 2436-0240
29. FREITAS B, Steiner S, Bausback Y, Branzan D, Ulrich M, Braunlich S, et al.: Rotarex mechanical debulking in acute and subacute arterial lesions. *Angiology* 2017;68 ISSN 2719-4755
30. SCHRIJVER AM, De Borst GJ, Van Herwaarden JA, Vonken EJ, Moll FL, Vos JA, et al.: Catheter-directed thrombolysis for acute upper extremity ischemia. *J Cardiovasc Surg* 2015;56 ISSN 2572-9917
31. WISSGOTT C, Kamusella P, Richter A, Klein-Weigel P, Schink T, Steinkamp HJ.: Treatment of acute femoropopliteal bypass graft occlusion: comparison of mechanical rotational thrombectomy with ultrasound-enhanced lysis. *Rofo* 2008;180 ISSN 1848-4516
32. OURIEL K, Shortell CK, DeWeese JA, Green RM, Francis CW, Azodo MV, et al.: A comparison of thrombolytic therapy with operative revascularization in the initial treatment of acute pe- ripheral arterial ischemia. *J Vasc Surg* 1994;19 ISSN 8201-703
33. DARWOOD R, Berridge DC, Kessel DO, Robertson I, Forster R.: Surgery versus thrombolysis for initial management of acute limb ischaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;8 ISSN 3009-5170
34. BERRIDGE DC, Kessel DO, Robertson I.: Surgery versus thrombolysis for initial management of acute limb ischaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 ISSN 2374-4596
35. TAHA AG, Byrne RM, Avgerinos ED, Marone LK, Ma- karoun MS, Chaer RA.: Comparative effectiveness of endovascular versus surgical revascularization for acute lower extremity ischemia. *J Vasc Surg* 2015, ISSN 2508-0883
36. KNAUSNAUS J, Ris HB, Do D, Stirnemann P: Intraoperative catheter thrombolysis as an adjunct to surgical revascu- larisation for infrainguinal limb-threatening ischaemia. *Eur J Vasc Surg*, ISSN- 8405-493
37. DE DONATO G et al.: INDIAN trial collaborators. Safety and Efficacy of Vacuum Assisted Thrombo-Aspiration in Patients with Acute Lower Limb Ischaemia: The IN- DIAN Trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2021 May;61(5) ISSN 3364-8846
38. LURIE F, Vaidya V, Comerota AJ.: Clinical outcomes and cost- effectiveness of initial treatment strategies for non- embolic acute limb ischemia in real-life clinical settings. *J Vasc Surg* 2015;61:138 ISSN 2515-4566

TRATAMENTUL ACHALAZIEI CARDIEI PRIN INJECTAREA ENDOSCOPICĂ INTRASFINCTERIANĂ DE BOTULOTOXINĂ

Șcureac Andrei, Guțu Eugen, Cumpată Serghei

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"

IMSP Spital Clinic Municipal "G. Paladi"

Autor corespondent: Șcureac Andrei, Tel.069405366; email. silicontree@mail.ru.

Rezumat

Achalazia cardiei este o disfuncție primară de motilitate a esofagului de etiologie necunoscută. Opțiunile terapeutice în achalazia cardiei vizează scăderea presiunii sfincterului esofagian inferior (SEI), îmbunătățirea evacuării din esofag, și cel mai important, ameliorarea simptomatologiei. Toxina botulinică (TXB) reprezintă o neurotoxină puternică, care duce la paralizia SEI, oferind astfel răspuns simptomatic pozitiv la pacienții cu achalazia cardiei. Au fost examinați și tratați cu toxină botulinică șase pacienți cu achalazie recent stabilită. Au fost injectate 100 unități de TXB imediat deasupra joncțiunii scuamocolumnare în 4 puncte. TXB a fost diluată cu soluție fiziologică și injectată în echivalent a 25 de unități per injecție. În perioada precoce, timp de 24-36 ore după injecție, s-a constatat diminuarea scorului simptomatic la toți pacienții tratați. În 3 cazuri nu s-a remarcat recidiva simptomelor pe parcursul perioadei de supraveghere 4-13 luni. Un pacient a necesitat repetarea injecției de TXB după o perioadă asimptomatică de 6 luni. Nu au fost înregistrate complicații majore. TXB reprezintă o modalitate de tratament sigură și eficientă, care poate fi efectuată în condiții de ambulator la pacienții cu manifestări clinice ale achalaziei cardiei.

Cuvinte-cheie: achalazia, botulotoxină, azzalure, acetilcolină, botox

Summary

Treatment of achalasia cardia by endoscopic intrasphincterian injection of botulotoxin

Achalasia of the cardia is a primary motility dysfunction of the esophagus of unknown etiology. Therapeutic options in achalasia aim to decrease lower esophageal sphincter (LES) pressure, improve evacuation from the esophagus, and most importantly, improve symptoms. Botulinum toxin (TXB) is a potent neurotoxin that leads to LES paralysis, thus providing a positive symptomatic response to patients with achalasia of the cardia. Six patients with newly established achalasia were examined and treated with botulinum toxin. Totally, 100 units of botulinum toxin were injected immediately above the squamocolumnar junction in 4 points. TXB was diluted with saline and injected in the equivalent of 25 units per injection. In the early period, for 24-36 hours after the injection, a decrease in the symptomatic score was observed in all treated patients. In 5 cases, there was no recurrence of symptoms during the 4-13 month surveillance period. One patient required repeat TXB injections after 6 months of the asymptomatic period. No major complications were recorded. TXB represents a safe and efficient treatment modality, which can be performed in outpatient conditions in patients with clinical manifestations of achalasia of the cardia.

Keywords: achalasia, botulinum toxin, azzalure, acetylcholine, botox

Резюме

Лечение ахалазии кардиа эндоскопическим интрасфинктерным инъекцией ботулотоксина

Ахалазия кардии представляет собой первичную двигательную дисфункцию пищевода неизвестной этиологии. Варианты лечения ахалазии направлены на снижение давления в нижнем пищеводном сфинктере (НПС) и улучшении эвакуации из пищевода. Ботулинический токсин (TXB) является сильнодействующим нейротоксином, который приводит к параличу НПС, тем самым обеспечивая положительный симптоматический ответ у пациентов с ахалазией кардии. Обследовано 6 пациентов с впервые выявленной ахалазией, которым проводилось лечение ботулотоксином. Всего было введено 100 ЕД ботулотоксина непосредственно над границей многослойного плоскоклеточного и цилиндрического эпителия в 4 точках. TXB разбавляли физиологическим раствором и вводили в количестве, эквивалентном 25 единицам на инъекцию. В ранние сроки, в течение 24-36 часов после инъекций, у всех пролеченных больных наблюдалось снижение выраженности симптомов ахалазии. В 5 случаях рецидива симптомов не было в течение периода наблюдения 4-13 месяцев. Одному пациенту потребовались повторные инъекции TXB через 6 месяцев бессимптомного периода. Серьезных осложнений не зарегистрировано. TXB представляет собой безопасный и эффективный метод лечения, который может быть выполнен в амбулаторных условиях у пациентов с клиническими проявлениями ахалазии кардии.

Ключевые слова: ахалазия, ботулотоксин, азалюр, ацетилхолин, ботокс

Introducere. Achalazia cardiei este o patologie primară a aparatului motoric esofagian, care se caracterizează prin pierderea capacității de relaxare a sfincterului esofagian inferior (SEI) și peristaltismul insuficient (sau absent) a corpului esofagului. Deocamdată înțelegerea completă a etiopatogeniei rămâne neclară, tratamentul optimal este iluzoriu [1,4]. Cauzele presupuse ale patologiei includ degenerarea primară neuronală a plexului esofagian mienteric, infecția virală, predispoziția genetică (mutație genică de sintetază nitrică neuronală), maladie autoimună [1,2]. Factorul cauzal inițial provoacă inflamație și distrucție a ganglionilor plexului mienteric, servind drept cauză a lipsei relaxării SEI și a disfuncției ulterioare a peristaltismului esofagian [3,4].

Patologia a fost abordată pentru prima dată de Sir Th. Willis în anul 1674, teoriile de patogeneză fiind expuse mai larg de Von Mikulicz și Einhorn în 1888. Se întâlnește cu o rată de 1:100000, fără prevalență de gen. Este diagnosticată la orice vârstă, cu ușoară creștere în decada a șaptea a vieții.

Material și metode. A fost studiat efectul injectării intrasfincteriene a preparatului de botulotoxină pe un lot de 6 pacienți, 3 bărbați și 3 femei, vârsta medie fiind 46 de ani. Diagnosticul de achalazie a fost stabilit clinic, endoscopic și radiologic. La toți pacienții a fost depistată disfație marcată la alimente solide și lichide, vome cu conținut alimentar nefermentat, dureri retrosternale spastice.

Radiografia baritată a descoperit îngustarea segmentului cardioesofagian cu prezența semnului "bird beak" la 4 bolnavi și întârzierea evacuării de contrast la 2 bolnavi, cu istoricul patologiei cel mai scurt. Deformarea în formă de "S" a fost prezentă la 2 pacienți, cu durata cea mai lungă a bolii - 36 luni.

Endoscopia diagnostică a evidențiat prezența lichidului de stază la toți bolnavii, precum și resturi alimentare (necâtind la lavaj și abținere mai îndelungată de alimentație) la 3 pacienți. A fost evidențiat grad diferit de esofagită, rezistență SEI la intubare gastrică, precum și exclusă achalazia secundară și alte patologii ale tractului digestiv superior.

Durata patologiei a constituit de la 6 luni până la 3 ani, tratamentul conservator aplicat fiind neeficient, cu progresarea treptată a semnelor clinice. A fost injectat preparatul de botulotoxină "Azzalure" (Galderma, UK Ltd.). Volumul total a constituit 250 (2 fiole a câte 125) de unități Speywood (specifice pentru "Azzalure", indexul de egalare fiind 1 unitate de "Botox" = 2,5 unități de „Azzalure”), care a fost dizolvat cu 4 ml de soluție NaCl 0,9% în condiții mecanice crușătoare. S-au efectuat injectări în 4 sectoare – la orele 9, 12, 15, 18 respectiv. Nivelul de introducere a botulotoxinei, conform recomandărilor din literatură,

a fost 1 cm proximal de jonctiunea scvamocolumnară. La o injectare a fost utilizat un volum de 1,0 ml. (62.5 unități Speywood). S-a utilizat injectorul "Injectra" (Medi-Globe GmbH, Germany), de unică folosință, diametru 1,9 mm, lungimea 180 cm, lungimea acului fiind 6,0 mm, diametrul acului 0,7 mm (22 Gauge).

Rezultate și discuții. Achalazia cardiei trebuie să fie suspectată la persoane care acuză dureri retrosternale, disfație la alimente solide și lichide și la cei, care suferă de regurgitații severe în condiții de tratament adecvat cu inhibitorii de pompă protonică [5]. Suspecția clinică poate fi confirmată prin intermediul următoarelor metodelor instrumentale:

1. Endoscopia digestivă superioară, care detectează dilatarea esofageană, salivă și alimente restante, lipsa vizuală a relaxării SEI, precum și exclude achalazia secundară. Se obțin și datele suplimentare - gradul de esofagită și deformare a esofagului, care influențează în final tactica de tratament.

2. Esofagografie și scopie baritată - elucidează deformarea esofagului, clearance-ul de contrast, forma SEI.

3. Manometria esofagiană este "standartul de aur" în examinarea pacienților suspecți. Datele-cheie pentru diagnostic pozitiv sunt esofagul distal aperistaltic, relaxarea insuficientă (sau absentă) a SEI, precum și hipertensie a SEI cu amplitudine peristaltică joasă a corpului esofagian [1,3,5].

4. Analiza topografică computerizată - permite vizualizarea bidimensională topică a hipokineziei și/sau hipertensiei.

Sunt utilizate mai multe metode de tratament, dar în practică se utilizează următoarele:

Dilatarea cu balon a SEI - constă în eruperea muschilor netezi cu balon montat fie extern pe endoscop, fie pe ghid hidrofil, plasat endoscopic sub control radiologic. Se utilizează balon cu diametrul 2,0-3,5 cm, lungimea 10 cm, cu presiunea 2 atm, timp de expoziție 3-5 minute. Rata succesului inițial este 70-80%, cu repetarea intervenției în 50% de cazuri pe parcurs de 8-10 luni [5, 6].

Introducerea intrasfincteriene a preparatelor de toxină botulinică - se utilizează injectarea în 4 (sau 8) puncte cu 1 cm proximal de jonctiunea scvamocolumnară a câte 25 (1 ml, sau 0,5 ml) unități de botox (sau doza echivalentă de alte botulotoxine). Rata succesului inițial este 75-100%, cu păstrarea relaxării durabile în 50-60% [7] pe parcurs de 2 ani.

Miotomie Heller - constă în transecția muschilor SEI, fie prin metodă deschisă (laparatomică), sau metodele miniinvazive - laparoscopică. Rata succesului inițial este 45-100% prin metoda deschisă, și 89% prin metoda miniinvazivă. Durata răspunsului pozitiv este 89% la 6 luni și 57% la 6 ani după intervenție [8].

Tratamentul farmacologic - este mai puțin eficient și constă în utilizarea perorală a nitraților de lungă durată sau blocaților a canalelor de calciu. Cel mai des se utilizează nifedipina, dozele fiind 10-30 mg sublingval, cu durată efectului 30-120 de minute, picul relaxării SEI fiind peste 40 de minute după administrare [5, 8].

Esofagectomia – se aplică în stadiul IV al patologiei, în condiții de esofag „sigmoid” și ineficiența metodelor de tratament sus enumerate. Rata de însănătoșire clinică este de 80%, mortalitatea 0-5,4% [5, 6, 7].

Miotomia perorală endoscopică (PerOral Endoscopic Myotomy - POEM). Constă în tunelizarea spațiului submucos a esofagului, cu prelungire pînă la subcardie (3 cm distal de jonctiunea esogastrică), se efectuează transecția mușchiului circular esofagian, începînd cu 3 cm distal de acesta. Mortalitatea, morbiditatea și rata de succes inițial încă se studiază [9].

Durata de supraveghere după tratamentul injectional a fost de la 3 luni și pînă la 18 luni. La 5 bărbați (termenul de supraveghere a variat de la 3 la 6 luni) semnele clinice de achalazie au dispărut peste 24-36 ore după injectare, fără recidivă pe perioada de supraveghere. S-a obținut reintegrarea profesională și publică a pacienților cu sporirea calității vieții. La o pacientă a fost constatată recidivă peste 6 luni după injectarea inițială de „Azzalure”. S-a efectuat reinjectarea de preparat „Neuronox”, dar fără efect pozitiv. S-a recurs la pneumodilatate în regim deschis, cu efect pozitiv imediat și fără recidivă a semnelor de achalazie pe parcursul perioadei de supraveghere. În 5 cazuri s-a efectuat injectare ambulatorie, într-un caz pacienta a fost spitalizată pentru compensare volemică și nutritivă. S-a înregistrat și sindromul algic moderat la 2 pacienți din lot, acesta a fost cupat cu AINS. Complicații nu au fost înregistrate.

Concluzii:

1. Pacienții cu suspjecție la achalazia cardiacă necesită efectuarea esofagografiei baritate, endoscopiei digestive superioare, manometriei esofagiene pentru confirmarea diagnosticului [3, 5].
2. Farmacoterapia joacă un rol limitat în tratamentul patologiei și se poate utiliza în stadiile incipiente (în rezolvarea temporară a simptomelor), fiind o etapă de pregătire pentru tratamentul definitiv; la pacienți, care nu sunt candidați pentru altă metodă de tratament [1, 5].
3. Injectarea de botulotoxină este o metodă eficientă și sigură de tratament a achalaziei de

cardie, cu efect pozitiv pe o durată medie 6-12 luni [7, 8].

4. Se suspectează mai multe cauze ale recidivei semnelor de achalazie după 12 luni, printre care: experiența limitată a endoscopistului, diferența dozei de calcul între produsele americane („Botox”), asiatice și britanice („Azzalure”) de botulotoxină [9].
5. Injectare de botulotoxină este recomandată ca tratament de primă linie la pacienții care nu sunt candidați pentru dilatarea pneumatică din cauza riscului crescut de complicații [8, 9].
6. După tratamentul cu botulotoxină este recomandată supravegherea clinică și radiologică și nu este recomandată supravegherea endoscopică [1, 3].
7. Injectarea botulotoxinei nu este o metodă ideală de tratament a achalaziei, POEM și miotomia laparoscopică cu fundoplicație parțială duc la dispariția semnelor clinice pe o perioadă mai lungă.

Declarația de conflict de interese. Declar lipsa conflictelor de interes.

Bibliografia

1. Michael F Vaezi, MD., John E. Pandolfino and Marcelo F. Vela, MD. Diagnosis and management of achalasia. American College of Gastroenterology, 23.06.13.
2. Pandolfino JE, Kwiatek MA, Nealis T et al. Achalasia: a new clinically relevant classification by high-resolution manometry. Gastroenterology 2008; 135:1526–1533.
3. Dent J. A new technique for continuous sphincter pressure measurement. Gastroenterology 1976; 71:263–267.
4. Spechler SJ, Castell DO. Classification of oesophageal motility abnormalities. Gut 2001; 49:145–151.
5. Hirano I, Tatum RP, Shi G et al. Manometric heterogeneity in patients with idiopathic achalasia. Gastroenterology 2001; 120:789–798.
6. Annese V, Bassotti G, Coccia G et al. A multicentre randomised study of intrasphincteric botulinum toxin in patients with oesophageal achalasia. GIMAD Achalasia Study Group. Gut 2000; 46:597–600.
7. Pasricha PJ, Rai R, Ravich WJ et al. Botulinum toxin for achalasia: long-term outcome and predictors of response. Gastroenterology 1996; 110:1410–1415.
8. Vela MF, Richter JE, Wachsberger D et al. Complexities of managing achalasia at a tertiary referral center: use of pneumatic dilatation, Heller myotomy, and botulinum toxin injection. Am J Gastroenterol 2004; 99:1029–1036.
9. R. S. H. Greaves, H. E. Mulcahy et al. Early experience with intrasphincteric botulinum toxin in the treatment of achalasia. DDRS, London, UK.

TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL ACALAZIEI CARDIEI ASOCIATĂ CU HERNIA HIATALĂ AXIALĂ CARDIALĂ. CAZ CLINIC.

Bour Alin¹, Cojocaru Cristina¹, Singoreanu Andrei²,
Bour Ninel³, Bandas Daniela^{1,2}

¹Catedra chirurgie nr.5, USMF „Nicolae Testemițanu”

²IMSP SCM „Sfântul Arhanghel Mihail”

³IMSP SC al MS

Autorul corespondent: Bandas Daniela, danuta.bandas@gmail.com

Rezumat

Acalazia cardiei reprezintă o tulburare motorie a esofagului de etiologie necunoscută, caracterizată prin creșterea presiunii sfincterului esofagian inferior cu o incidență de aproximativ 1 - 4 la 100.000 locuitori cu afectarea ambelor sexe. În acest articol prezentăm un caz clinic al unui bărbat în vârstă de 63 ani, diagnosticat cu Acalazia cardiei, Hernie hiatală axială cardială prin alunecare gr.II-III. Boala de reflux gastroesofagiană cu esofagită de reflux și tratat prin intervenție chirurgicală „Esofagocardiomiotomie Heller, Fundoplicație Dor”. Scopul articolului este analiza tehnicii de tratament chirurgical a unui pacient cu diagnosticul de acalazia cardiei în concomitență cu hernie hiatală axială a cardiei. Pacientul a fost operat cu o evoluție postoperatorie favorabilă care a decurs fără complicații.

Cuvinte-cheie: Esofagocardiomiotomie Heller, Fundoplicație Dor, boala de reflux- gastroesofagiană.

Summary

Surgical treatment of achalasia in combination with axial sliding hiatal hernia. Clinical case.

Achalasia is an esophageal motility disorder of unknown etiology, characterized by increased pressure of the lower esophageal sphincter with an incidence of approximately 1-4 per 100,000 inhabitants with affecting both sexes. In this article we present a clinical case of a 63 years old man, diagnosed with Achalasia, Axial hiatal sliding hernia of II-III degree. Gastroesophageal reflux disease with reflux esophagitis that was surgically treated by “Esophagocardiomiotomy Heller. Fundoplication Dor”. The aim of the article is to analyze the results after applying surgical techniques of a patient with the diagnosis of Achalasia cardi concomitant with axial hiatal hernia. The patient was operated with a favorable postoperative evolution without complications.

Keywords: Heller Esophagocardiomiotomy, Fundoplication Dor, reflux - gastroesophageal disease

Резюме

Хирургическое лечение ахалазии кардии в сочетании с аксиальной скользящей грыже пищеводного отверстия диафрагмы. Клинический случай.

Ахалазия кардии представляет собой расстройство моторики пищевода неизвестной этиологии, характеризующееся повышением давления нижнего сфинктера пищевода с заболеваемостью примерно 1-4 на 100 000 жителей с поражением обоих полов. В этой статье мы представляем клинический случай 63-летнего мужчины с диагнозом Ахалазия кардии, аксиальная скользящая грыжа пищеводного отверстия диафрагмы II-III степени. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь с рефлюкс-эзофагитом и которому было выполнено хирургическое вмешательство: Эзофагокардиомиотомия Геллера с Фундопликацией Дор. Целью статьи является анализ техники хирургического лечения пациента с диагнозом ахалазия кардии при сопутствующей аксиальной грыже пищеводного отверстия диафрагмы. Пациенту сделали операцию с благоприятным послеоперационным течением, которое прошло без осложнений.

Ключевые слова: Эзофагокардиомиотомия Хеллера, Фундопликация Дор, рефлюкс - гастроэзофагеальная болезнь

Introducere. Acalazia cardiei reprezintă o tulburare motorie a esofagului de etiologie necunoscută, caracterizată prin creșterea presiunii sfincterului esofagian inferior, pierderea contracțiilor peristaltice ale corpului esofagian și lipsa de relaxare a sfincterului esofagian inferior la deglutiție. Valorile normale ale presiunii sfincterului esofagian inferior în condiții bazale sunt de 25 – 40 mmHg. Tulburările de motilitate esofagiană (acalazia cardiei și spasmul esofagian difuz) sunt afecțiuni destul de rare și dificil de diagnosticat uneori. Incidența acalaziei cardiei este de aproximativ

1 – 4 la 100.000 locuitori și afectează ambele sexe, între 25 și 60 ani, cu un maxim de incidență în jurul vârstei de 40 de ani, fiind mai frecvent la rasa albă. Acalazia cardiei este mai cunoscută și sub numele de megaesofag idiopatic [1].

Cauzele acalaziei cardiei rămân încă necunoscute. Principalii factori incriminați sunt: degenerescența plexurilor nervoase mezenterice și inflamația cronică a musculaturii netede esofagiene; boala Chagas (o boală parazitară din Brazilia, al cărei agent patogen este Trypanosoma Cruzi, în care parazitul produce

leziuni neurotoxice în plexul Auerbach din cardia ce determină apariția megaesogagului); factori genetici (predispoziția familială este rară); factori autoimuni (sindromul Sjogren); factori infecțioși; factori de mediu [1].

Tabloul clinic este caracterizat prin disfagie, care reprezintă simptomul principal în acalazia cardiei, apărând în general primul și fiind prezent în 90 % din cazuri. Disfagia poate fi însoțită și de odinofagie. *Durerea toracică* anterioară localizată în regiunea retrosternală cu iradiere uneori în umeri, spate sau mandibulă, cu o oarecare relație cu masa și este un simptom care apare la debutul bolii, când esofagul este necompliant. Odată cu dilatarea esofagului, durerea tinde să se amelioreze. Durerea apare la aproximativ 50 % dintre pacienți și poate avea un caracter colicativ intermitent (colică esofagiană), uneori declanșat de alimentație sau apare noaptea trezind pacientul din somn. *Regurgitația* apare atunci când esofagul este suficient de dilatat pentru a reține o cantitate mare de alimente și constă în refluxul alimentelor în cavitatea bucală din stomac sau esofag, care are loc fără efort de vomă. Regurgitația abundentă este specifică acalaziei cardiei și apare la 60 – 90 % din cazuri. Uneori pacienții o relatează ca „vomă”, dar anamneza trebuie să scoată în evidență absența elementelor caracteristice ale vomiei. În unele cazuri, pacienții își provoacă regurgitația pentru a micșora senzația de „apăsare toracică”. Alte simptome descrise de pacienți ar fi pirozismul, sughițul, eructații, sialoree, simptomele pulmonare (care sunt secundare stazei esofagiene, regurgitării și aspirației în arborele traheo – bronșic; tuse nocturnă asociată cu senzație de înecare, wheezing), scădere ponderală în greutate (care nu este impresionantă și contrastează cu disfagia) [1].

Diagnostic. De obicei, acalazia este diagnosticată prin combinarea informațiilor relatate de pacient, a semnelor și simptomelor observate și examene de laborator. *Radiografia toracică.* Aceasta poate prezenta modificări în cazuri de dilatație extremă a esofagului; largirea mediastinului; contur dublu pe dreapta în afara mediastinului; nivel hidroaeric corespunzător treimii medii a esofagului; absența camerei cu aer a stomacului. *Radioscopie baritată.* Denotă: deglutiție normală în primii centimetri ai esofagului; blocarea substanței în jumătatea inferioară a esofagului; fracționat de unde non-peristaltice ineficiente; staza substanței în esofag în „cioc de pasare”. *Endoscopia.* Această procedură este importantă, deoarece recunoaște dilatația, prezența alimentelor nedigerate, esofagita, cancerul esofagian obstructiv. *Manometria esofagiană* este explorarea paraclinică de bază în diagnosticul acalaziei. Procedul masoară presiunea exercitată de mușchii SEI la deglutiție. Testele cu colecistokinină, bethanecol produc la bolnavii cu acalazie creșterea pronunțată a presiunii SEI, dar fără stimularea peristaltismului, eficientă pentru diferențierea acalaziei de sclerodermie.

Scintigrafia esofagiană evidențiază întârzierea transportului bolusului marcat cu un radiotrasor prin esofag [2].

Tratamentul chirurgical constă în cardiomiectomia extramucoasă Heller, adică incizia longitudinală a stratului muscular de pe fața anterioară a esofagului inferior ajungând la stomac, dacă se asociază cu reflux gastro – esofagian sau esofagită se recomandă și efectuarea unei intervenții chirurgicale de tip antireflux: fundoplicatura anterioară Dor cu închiderea unghiului Hiss, care reprezintă montarea pungii de aer a stomacului pe fața anterioară a esofagului la 180° și sutura la marginea dreaptă a esofagului. Fundoplicatura Nissen este contraindicată în acalazia cardiei; această intervenție chirurgicală tip antireflux presupune înconjurarea pe 360° a bazei esofagului cu punga de aer a stomacului realizând un guleraș, care se opune alunecării stomacului în torace [3].

Scopul publicației a fost analiza tehnicii de tratament chirurgical a unui pacient cu diagnosticul de acalazia cardiei în concomitență cu hernie hiatală axială a cardiei.

Material și metode. Articolul prezintă o prezentare de caz.

Descrierea cazului: Bărbat C.V. în vârstă de 63 ani, care a fost internat în cadrul IMSP Spitalul Clinic Municipal „Sfântul Arhanghel Mihail”, secția Chirurgie generală cu diagnosticul: Acalazia cardiei. Hernie hiatală axială cardială prin alunecare gr.II-III. Boala de reflux gastro-esofagian cu esofagită de reflux.

La internare pacientul prezintă următoarele acuze: disfagie la alimente solide și în special lichide, senzație de discomfort în regiunea retrosternală și epigastrică, pirozism, eructație, xerostomie, uneori tuse.

Istoricul bolii: Se consideră bolnav de mai mulți ani, când a observat dificultăți la deglutiția produselor solide și în special lichide. A urmat mai multe cure de tratament la medicul gastrolog, însă fără ameliorare.

Examenul obiectiv: Starea generală a pacientului de gravitate medie, poziția activă, tulburări de conștiință nu are, culoarea tegumentelor roz-pale, erupții cutanate absente, nodulii limfatici nu se apreciază la palpare, musculatura dezvoltată normal.

Status localis: Abdomenul mărit în dimensiuni din contul țesutului adipos subcutanat, simetric, participă în actul de respirație; la palpare moale, sensibil în regiunea epigastrică, fără semne de excitație peritoneală.

Examenul de laborator și instrumental: Hb – 112.0 g/L; eritrocite - 3,69 x 10¹²/L; leucocite - 6,5 x 10⁹/L; trombocite – 241,0 x 10⁹/L; VSH - 21 mm/h; Protrombina - 89,7 %; TTPA- 18,3 sec; INR - 1,05; Fibrinogenul - 2,51 g/l; Grupa de sânge și Rh factor - A(II) Rh pozitiv; Ag HBs-negativ; Anti HBc sumar-negativ.

ECG: Ritm sinusal cu FCC-75; AE deviată la stânga; Bloc complet de ramura stângă a fasc.Hiss.

FGDS: Acalazie a esofagului. Bulb cicatricial, bulbită. Gastropatie eritematoasă, acutizare.

USG organelor abdominale: Modificări difuze în parenchimul hepatic și pancreatic. Bilă ușor densă.

Radioscopie: Acalazie de cardie, cuplată cu o hernie hiatală axială cardială prin alunecare gr.II-III cu reflux gastroesofagian, esofagită de reflux. Stomac în clepsidră. Gastroduodenită. Semne de pancreatită. Ileon hipertonic.

Tratamentul. După realizarea unei pregătiri preoperatorii cu preparate medicamentoase, se intervine prin intervenție chirurgicală: Laparatomie xifo-ombilicală. Esofago-cardiomiectomie Heller. Fundoplicăție Dor.

Protocolul operator: După prelucrarea câmpului operator cu soluție Betadină 10%, sub anestezie generală s-a efectuat laparatomie xifo-ombilicală. La revizia cavității peritoneale: ficatul, vezicula biliară fără particularități, cardia stomacului deplasată în cavitatea toracică, fixată de diafragm. Mobilizarea stomacului cu reducerea cardiei în cavitatea abdominală: Esofago cardiomiectomie Heller, Fundoplicăție Dor (fig.1). Controlul hemostazei-uscat. Lavaj cu sol. NaCl 0,9% - 500 ml. Drenarea spațiului plastiei cu 2 tuburi de cauciuc. Suturarea plăgii pe straturi anatomice. Pansament aseptice.

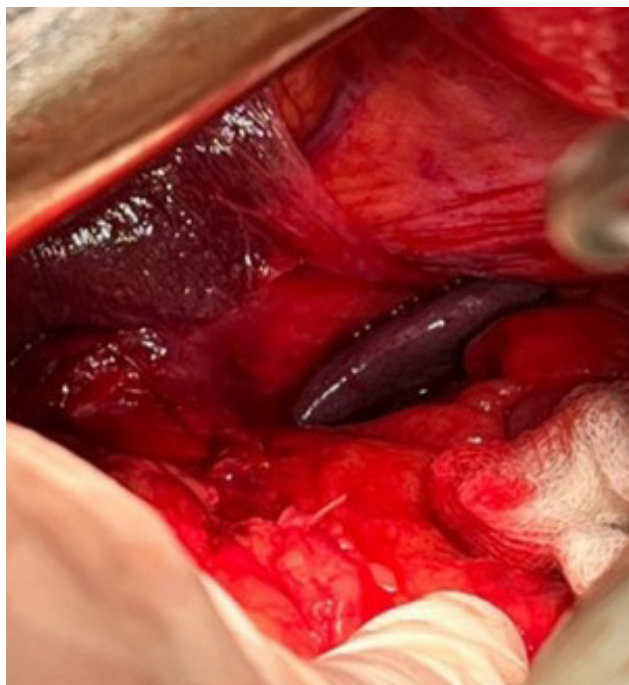


Figura1. Esofagocardiomiectomie tip Heller. Fundoplicăția Dor

Rezultate. Perioada postoperatorie a decurs fără complicații cu o evoluție favorabilă. În perioada postoperatorie s-a aflat la tratament și monitorizare timp de 24 ore în secția ATI. A primit perfuzii de soluții cristalinoide și coloide, antisecretoarii gastrice, antibioticoterapie, anticoagulante, remedii analgetice, spasmolitice. A doua zi după intervenție chirurgicală a fost transferat în secția Chirurgie generală unde a avut o conduită activă postoperatorie.

Plaga postoperatorie a regenerat per primum. Suturele au fost înlăturate la a 7-a zi și pacientul a fost externat în stare satisfăcătoare, sub evidența medicului de familie și chirurg.

Discuții. Pacienții care nu au avut rezultate satisfăcătoare după esofago-cardiomiectomie Heller, cauzele importante ale eșecului au fost o miectomie inadecvată, apariția refluxului gastroesofagian sau esofagita, care au dus la reapariția obstrucției capătului inferior al esofagului, iar aderența și fibroza între marginile miectomie s-au complicat cu stenoza și apariția herniei hiatale. Pentru a evita refluxul gastroesofagian, care se raportează că apare la aproximativ 4-25% cazuri după esofagocardiomiectomie Heller, a fost concepută o gastro-fundoplicăție. În urma aplicării noii metode pacienții nu au acuzat semne de apariție a refluxului gastroesofagian [4].

În tehnica actuală, s-a efectuat o miectomie extinsă de la nivelul venei pulmonare inferioare la 3,0 cm de fundul stomacului. Miectomia laterală a evitat intercalarea nervului vag și formarea clapei de supapă. Miectomia marginală fiind disecată de mucoasa subiacentă peste jumătate din circumferința esofagului, a avut avantaj ca segmentul hipertensiv al esofagului și joncțiunea gastroesofagiană să fie extinsă maximal slab, cu extinderea maximă a lumenului esofagian al cardiei care au dus la trecerea rapidă a alimentelor. Supapa cu clapetă fiind moale, flexibilă și liber mobilă, a fost suficient de puternică pentru a închide lumenul esofagian atunci când presiunea intragastrică a crescut și nu a oferit rezistență la trecerea alimentelor în timpul deglutiției. Când presiunea intragastrică a fost mai mare decât presiunea esofagiană, clapeta-supapă a fost împinsă împotriva peretelui medial, ocluzând lumenul esofagian[5].

Acestă valvă s-a dovedit a fi eficientă în prevenirea refluxului gastroesofagian. Pacienții nu au prezentat simptome de reflux gastroesofagian. Endoscopia a arătat că, supapa funcționează bine fără reflux gastroesofagian chiar și la aplicarea presiunii asupra abdomenului [5].

Concluzii:

1. Esofagocardiomiectomie Heller cu Fundoplicăție Dor a fost net superioară miectomiei Heller în ceea ce privește incidența refluxului gastroesofagian postoperator.
2. Gestionarea pacienților după fundoplicăția parțială anterioară este de obicei mai ușoară decât după fundoplicăția posterioară completă sau parțială, deoarece această intervenție este însoțită de o disecție mai limitată a țesuturilor, iar motilitatea stomacului este perturbată într-o măsură mai mică.

Declarație de conflict de interese. Autorii declară lipsa conflictului de interese.

Bibliografie

1. Krill JT, Naik RD, Vaezi MF. Managementul clinic al acalaziei: stadiul actual al tehnicii. Clin Exp Gastroenterol. 2016 Apr 4;9:71-82. doi: 10.2147/CEG.S84019. PMID: 27110134; PMCID: PMC4831602.
2. Boeckstaens, G. E., Zaninotto, G., Richter, J. E. Achalasia. The Lancet, 2014, 383(9911), 83–93. doi:10.1016/s0140-6736(13)60651-0
3. Campos GM, Vittinghoff E, Rabl C, Takata M, Gadenstätter M, Lin F, Ciovisa R. Endoscopic and surgical treatments for achalasia: a systematic review and meta-analysis. Ann Surg. 2009 Jan; 249(1):45-57. doi: 10.1097/SLA.0b013e31818e43ab. PMID: 19106675.
4. RichardsWO, et al. Heller myotomy versus Heller myotomy with Dor fundoplication for achalasia: a prospective randomized double-blind clinical trial. In: Ann Surg, 2004, vol. 240, p. 405–4127.
5. Sinha KN. Incorporation of a flap-valve at cardia, with esophagocardio-myotomy, for achalasia of the esophagus. Dis Esophagus. 1997 Jan;10(1):43-6. doi: 10.1093/dote/10.1.43. PMID: 9079273.

CZU: 616.36-002.951.21-089-072.1

TRATAMENTUL CHIRURGICAL LAPAROSCOPIC AL CHISTULUI HIDATIC HEPATIC. PREZENTARE DE CAZ: CHIST HIDATIC HEPATIC

Bour Alin¹, Mihai Ciobanu², Maloghin Vasile^{1,2}, Mocanu Elena^{1,2}

¹Catedra chirurgie nr.5, USMF „Nicolae Testemițanu”

²IMSP SCM „Sfântul Arhanghel Mihail”

Autorul corespondent: Mocanu Elena, e-mail: mocanuelena754@gmail.com

Rezumat

Chistul hidatic hepatic este o parazitoză cauzată de stadiile larvare ale cestodului *Echinococcus granulosus*, care este cea mai frecventă formă de hidatidoză chistică umană. Boala hidatică este răspândită în mai multe zone geografice ale lumii, însă o incidență mai mare a patologiei sînt țările mari crescătoare de ovine și caprine. În Republica Moldova datorită faptului că oieritul ocupă un loc important în economia națională, iar măsurile de profilaxie sunt precare, incidența patologiei este înaltă în toate regiunile, însă cea mai afectată fiind populația din raioanele de sud ale republicii unde acest indice depășește media pe țară de 3-4 ori. Scopul articolului este de a analiza rezultatele tratamentului chirurgical miniminvasiv laparoscopic. În acest articol este prezentat un caz clinic a unei paciente în vîrstă de 47 ani din mediul urban al zonei de centru al țării diagnosticată cu Boală hidatică a ficatului segmentul V-VI și tratată prin intervenție cu utilizarea instrumentarului laparoscopic fiind efectuată Echinococctomie laparoscopică cu perichistectomie laparoscopică. Pacienta a fost operată cu o evoluție postoperatorie favorabilă care a decurs fără complicații.

Cuvinte cheie: chist hidatic, echinococctomie, perichistectomie parțială

Summary

Laparoscopic surgical treatment of hepatic hydatid cyst. Case report: Hepatic hydatid cyst.

Hepatic hydatid cyst is a parasitosis caused by the larval stages of the cestode *Echinococcus granulosus* which is the most common form of human cystic hydatidosis. Hydatid disease is spread in several geographical areas of the world, but a higher incidence of the pathology is in large sheep and goat breeding countries. In the Republic of Moldova, due to the fact that mutton occupies an important place in the national economy, and the prevention measures are poor, the incidence of the pathology is high in all regions, but the most affected population is the population in the southern districts of the republic, where this index exceeds the national average of 3-4 times. The purpose of the article is to analyze the results of minimally invasive laparoscopic surgical treatment. This article presents a clinical case of a 47-year-old female patient from the urban environment of the center of the country diagnosed with hydatid disease of the liver segment V-VI and treated by intervention with the use of laparoscopic instruments, laparoscopic echinococctomy with laparoscopic pericystectomy being performed. The patient underwent surgery with a favorable postoperative evolution that proceeded without complications.

Keywords: hydatid cyst, echinococctomy, partial pericystectomy

Резюме

Лапароскопическое хирургическое лечение эхинококковой кисты печени. Клинический случай: эхинококковая киста печени

Эхинококковая киста печени — это паразитоз, вызываемый личиночными стадиями цестоды *Echinococcus granulosus*, которая является наиболее распространенной формой кистозного гидатидоза человека. Эхинококковая болезнь распространена во многих географических зонах мира, но наиболее высокая заболеваемость отмечается в странах где развито овцеводство. В Республике Молдова, в связи с тем, что производство баранины занимает важное место в народном хозяйстве и антипаразитарные меры профилактики слабые, заболеваемость патологией высока во всех регионах, но наиболее пораженным является население южных районов республики, где этот показатель превышает

шает среднестатистический в 3-4 раза. Цель статьи - проанализировать результаты малоинвазивного лапароскопического лечения. В статье представлен клинический случай больной 47 лет из городской среды с диагнозом эхинококковая болезнь V-VI сегмента печени, оперированная лапароскопическим методом и произведена эхинококкэктомия с лапароскопической перикистэктомией. Больная оперирована с благоприятным послеоперационным течением, протекавшим без осложнений.

Ключевые слова: эхинококковая киста, эхинококкэктомия, парциальная перикистэктомия

Introducere. Chistul hidatic hepatic sau echinococoza reprezintă o boală parazitară cauzată de stadiile larvare ale cestodului *Echinococcus granulosus* una din cele mai frecvente forme de hidatidoză chistică umană, caracterizată prin leziuni chistice, care pot fi localizate la nivelul oricărui organ și care poate provoca chiar moartea în unele cazuri grave [2,4,7,8]. Calea de transmitere a bolii hidatice este digestivă prin alimentele infectate cu ouă de *Taenia echinococcus*. Ficatul este cel mai vulnerabil organ datorită ciclului de viață particular a echinococului, cea mai mare parte a embrionilor fiind reținută de rețeaua capilară hepatică (60-70%), în special lobul drept, de filtru pulmonar (20-30%), rețeaua musculară (40%), fiind urmată de afectarea altor organe (splină, creier, rinichi, tiroidă, oase, orbite în 0,5-4% cazuri) [5,9].

Este o maladie cunoscută încă din antichitate, studiată de-a lungul timpului, dar de o mare actualitate și în prezent. Termenul de chist hidatic a fost utilizat pentru prima dată de Rudolphi în 1808 [12].

Boala este răspândită în mai multe regiuni geografice ale lumii, însă este endemică în țările mari crescătoare de ovine și caprine: Australia, Noua Zeelandă, America de Sud, în Nordul Africii (Algeria, Maroc, Tunisia) și în Peninsula Balcanică [13].

În Republica Moldova incidența morbidității prin hidatidoză constituie 4.74:100000 de populație, aceasta se datorează faptului că, oieritul ocupă un rol important în economia națională, iar măsurile de profilaxie și combatere sunt neglijate, cea mai afectată fiind populația din raioanele de sud ale republicii, unde acest indice depășește media pe țară de 3-4 ori [1,2].

Datorită faptului că, chisturile hidatice de cele mai multe ori sunt asimptomatice, unele din ele sunt descoperite întâmplător la efectuarea ocazională a ecografiei abdominale, mai rar pot fi depistate în timpul unei intervenții chirurgicale abdominale pentru o altă patologie. Sunt descrise cazuri de descoperire a acestora la necropsie [14].

Tabloul clinic al chistului hidatic este determinat de localizarea chistului și de dimensiunile lui, însă de cele mai multe ori echinococoza hepatică este ignorată deoarece este asimptomatică în stadiile incipiente, ceea ce duce la adresare întârziată și la o mortalitate ridicată. Perioada asimptomatică a chisturilor hidatice poate dura ani de zile [14].

Manifestările clinice a patologiei, cum am menționat mai sus, depind de localizarea și

complicațiile acesteia. Cel mai frecvent simptom pe care pacienții îl acuză este determinat de dureri situate în etajul abdominal superior (85% cazuri). Hepatomegalia se constată la aproximativ 40% din pacienți, iar în 25 % cazuri chistul hidatic se palpează ca o tumoră abdominală, care urmează mișcările respiratorii. Icterul apare la 10% din pacienți. Din anamnezic la 5% din pacienți se constată manifestări alergice (prurit, urticărie, rash). Pierderea ponderală s-a înregistrat la aproximativ 5% din pacienți, alții ajungând chiar în stadiul de „cașexie hidatică” [14].

În privința tratamentului chistului hidatic hepatic, în special cel chirurgical, opiniile medicilor chirurghi diferă, deoarece unii specialiști optează pentru procedeele convenționale cu evitarea diseminării în cavitatea abdominală, însă conform tendințelor moderne alți specialiști în domeniu încearcă soluționarea problemei prin metode miniminvazive laparoscopice.

Scopul publicației constă în analiza rezultatelor tratamentului chirurgical miniminvaziv laparoscopic a unei paciente cu chisturi hidatice hepatice.

Material și metode. Pacienta în vârstă de 47 ani, din mediul urban, a fost internată în cadrul IMSP SCM „Sf. Arhanghel Mihail” în secția Chirurgie generală în mod planificat cu diagnosticul: Chisturi hepatice.

La internare pacienta prezenta următoarele acuze: dureri în hipocondrul drept și epigastru, senzație de greutate în abdomen care se accentuează la efort fizic, slăbiciune generală.

Istoricul bolii: din spusele pacientei boala a debutat cu aproximativ 2 ani în urmă când la efectuarea ocazională a examenului ecografic s-au depistat două formațiuni de volum la nivelul parenchimului hepatic (chisturi hepatice la nivelul segmentului V și respectiv segmentul VI-VII hepatic).

Examenul obiectiv: Starea generală gravitate medie, conștiința clară, tegumentele și mucoasele vizibile, sclerele de culoare obișnuită.

Status localis: Abdomenul de configurație obișnuită, participă în actul de respirație, simetric, palpator dureros moderat preponderent în regiunea hipocondrului drept. Semne de excitare peritoneală negative.

Examenul de laborator și instrumental: Hb: 128g/l; Er: 4.37x10¹²/L; Le: 6.0x10⁹/L; Limf.: 32.5%; Eoz.: 2.2%; Tr: 346x10⁹/l; gluc.: 3.66 mmol/l; VSH-23mm/h; PT-75.0 g/l; Ureea-5.8 mmol/l; BilT:13.9mmol/l; ALAT: 27.0 u/l; ASAT: 24.0 u/l; Alfa Amilaza: 51 u/l; Prot.: 86.6%; INR: 1.07; Fibrinogen: 3.59. Testul la anticorpi

anti *Echinococcus granulosus* IgG-negativ. Grupa de sânge B(III) Rh pozitiv. Examenul sumar al urinei- fără modificări patologice.

USG abdominală: La efectuarea ecografiei organelor abdominale s-au depistat la nivelul parenchimului hepatic formațiune omogenă aprox. 6.93 cm în diametru în segmentul V hepatic, la nivelul segmentului VI-VII hepatic o formațiune aprox.10.04 cm în diametru. Concluzie: Chisturi hepatice.

Tomografia computerizată: Efectuarea tomografiei computerizate este utilă pentru aprecierea localizării exacte a formațiunii și necesară pentru completarea datelor oferite de ecografie. La efectuarea tomografiei computerizate pe seria de secțiuni tomografice efectuate prin organele abdomenului cu pasul 1.25 mm cu administrarea de contrast Iopamiro 370-50 ml i/v se evidențiază: Ficatul- cu contururi nete, clare, dimensiunile CC ale lobului drept 201 mm. Ducturile biliare intrahepatice nu sunt dilatate. Structura parenchimului neomogen- cu 2 formațiuni chistice: în S5/S6 de dimensiuni 107x67x101mm, cu contur clar, regulat, densitate lichidiană, nu acumulează substanța de contrast, cu răspîndire extrahepatică, ce comprimă și malrotează posterior rinichiul drept; în S6 de dimensiuni 56x52x91mm, cu contur clar, ușor neregulat, răspîndire extrahepatică, densitate lichidiană, nu acumulează substanța de contrast. Densitatea țesutului intact al ficatului +64 UH (norma 50-70 UH).

Concluzie. CT Tablou- Chisturi în număr de 2 în lobul drept al ficatului. Hepatomegalie. Nefroptoză pe dreapta.

În urma efectuării investigațiilor clinice, imagistice și de laborator în baza rezultatelor obținute s-a stabilit diagnosticul de *Boală hidatică a ficatului segmentul V-VI*.

După realizarea pregătirii preoperatorii s-a efectuat intervenția chirurgicală sub anestezie generală cu intubație oro-traheală, prin utilizarea instrumentarului laparoscopic fiind efectuată: *Echinococectomie laparoscopică cu perichistectomie parțială*.

Descrierea protocolului operator: După prelucrarea câmpului operator cu sol. Betadine 10% sub anestezie generală s-au instalat două trocare de 10 mm, unul supraombilical și altul în regiunea epigastrică, și două trocare de 5 mm în regiunea hipocondrului drept și pe flancul drept.

La revizia cavității abdominale s-au depistat următoarele: ficatul de culoare obișnuită, la revizia segmentului V-VI hepatic- chist aproximativ 11.0 x10.0 cm, în segmentul VI hepatic- chist cu dimensiuni de aproximativ 9.0 x6.0 cm (fig.1), alte organe vizualizate ale cavității peritoneale fără particularități.



Figura 1. Imaginea chistului din segmentul VI hepatic

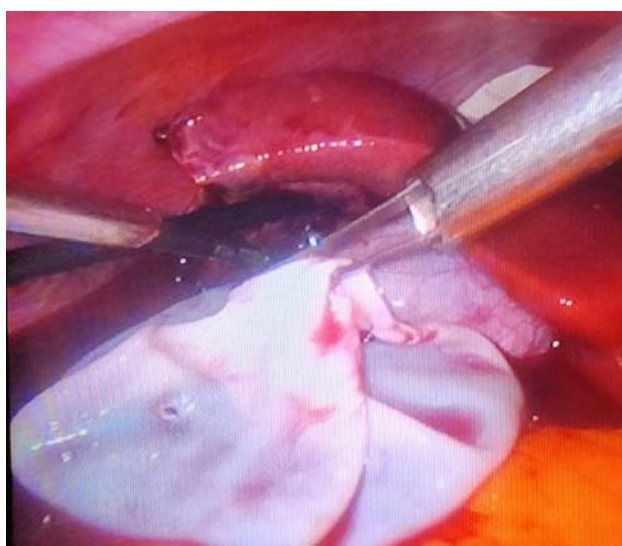


Figura 2. Imaginea intraoperatorie a membranei chitinoase

Au fost suspectate chisturi hidatice, după care a fost luată decizia de a efectua puncția chistului din S6 după o izolare cu comprese sterile în jurul locului puncției. După izolarea câmpului preconizat pentru puncția ulterioară a chistului s-a efectuat puncția respectivă cu eliminarea lichidului transparent „apă de stîncă” aproximativ 80 ml, după care s-a introdus în cavitatea chistului sol. Betadine 10%-30ml cu expoziție timp de 10 min ca remediu antiparazitar și scolucid, apoi s-a efectuat deschiderea chistului cu aspirarea soluției de betadină și a lichidului restant. Introducerea în cavitatea peritoneală a unui container pentru evacuarea din cavitatea chistului și abdominală a membranei chitinoase cu evitarea diseminării parazitului. Plasarea în containerul respectiv a membranei chitinoase înlăturate integral (fig.2). Efectuarea perichistectomiei parțiale cu plasarea materialului rezeat în același container. Hemostaza marginilor perichistului obținută prin diatermocoagulare. Înlăturarea din cavitatea abdominală a containerului cu materialul respectiv.

Ulterior s-a efectuat puncția chistului din segmentul V de asemenea cu respectarea măsurilor de prevenire a diseminării conținutului chistului. Au fost eliminate din cavitatea chistului aproximativ 60 ml lichid „apă de stîncă” după care s-a introdus în cavitatea chistului sol. Betadine 10%-30 ml cu expoziție timp de 10 min, ulterior s-a efectuat deschiderea chistului cu aspirarea conținutului din el. Analogic prin intermediul unui container a fost înlăturată membrana chitinică integral din cavitatea chistică și abdominală cu respectarea măsurilor de prevenire a diseminării paraziților în cavitatea peritoneală. Efectuarea perichistectomiei parțiale și înlăturarea materialului respectiv prin intermediul containerului din cavitatea abdominală. Hemostaza marginilor perichistului a fost efectuată cu ajutorul diatermocoagulării. Semne de biliragie atît dintr-un chist cît și din celălalt nu s-au depistat. Lavajul spațiului subhepatic cu sol. NaCl 0.9% aprox. 4000ml. Drenarea cavității chisturilor cu cîte două drenuri tubulare, respectiv un dren în spațiul subfrenic pe dreapta și altul în spațiul Douglas. Înlăturarea trocarelor din cavitatea peritoneală. Suturarea plăgilor. Pansament aseptice.

Examenul histopatologic: Au fost trimise la investigație histopatologică materiale colectate din ambele chisturi hepatice: 1) membrană chitinică; 2) membrană perichistică.

Concluzia histopatologică: I) capsulă chitinică a chistului hidatic; II) țesut hepatic cu capsulă fibroasă a chistului; parenchimul hepatic adiacent cu distrofie proteică și lipidică focală a hepatocitelor.

Rezultate. Durata spitalizării a fost 9 zile. Perioada postoperatorie a decurs fără complicații cu o evoluție favorabilă. În perioada postoperatorie s-a aflat la tratament timp de 24 ore în secția ATI. A primit perfuzii de soluții cristaloide și coloide, antibioticoterapie, anticoagulante, remedii analgetice, spasmolitice și prokinetice. A doua zi după intervenție chirurgicală a fost transferată în secția Chirurgie generală unde a avut o conduită activă postoperatorie. La a opta zi postoperator s-a efectuat USG de control a cavității abdominale.

Concluzie: Cavități chistice nu au fost depistate, fără lichid patologic în cavitatea peritoneală. Plăgile postoperatorii au regenerat per primam. Suturele au fost înlăturate la a 7-a zi. Pacienta a fost externată la a 8-a zi postoperator în stare satisfăcătoare cu prelungirea tratamentului ambulator cu comp. Albendazol 200 mg 1comp.x 2 ori/zi, timp de 14 zile.

Discuții. Cu toate că intervenția chirurgicală convențională deschisă pentru tratamentul echinococozii hepatice a fost confirmată a fi sigură și eficientă, ea este însoțită și de unele dezavantaje cum ar fi: traume chirurgicale mari, recuperare postoperatorie lentă și complicațiile potențiale ale inciziei. Toate

aceste neajunsuri i-au determinat pe chirurghi să caute o metodă de tratament chirurgical miniminvasiv al chistului hidatic [10,11].

Katkhouda și colab. au fost primii care au efectuat pentru prima dată în lume perichistectomie totală laparoscopică în anul 1992 fiind finalizată cu succes, astfel deschizînd o nouă eră a tratamentului laparoscopic al echinococozii hepatice [9,10].

Dezvoltarea și progresarea rapidă a chirurgiei laparoscopice a făcut ca această metodă de tratament chirurgical miniminvasiv să-și extindă indicațiile și în cazul chistului hidatic hepatic, ceea ce oferă posibilitatea efectuării nu numai a diferitor variante de chistectomii, dar și a metodelor radicale - perichistectomii, hepatectomii cu obținerea unor rezultate satisfăcătoare [1].

Problemele de diagnostic și tratament ale chistului hidatic hepatic depind în mare parte de localizare, dimensiune, număr, complicații asociate și raporturile vasculobiliare. În majoritatea cazurilor chisturile hidatice hepatice au localizări periferice ocupînd segmentele marginale ale lobului stîng, cît și segmentele antero-laterale ale lobului drept hepatic [5].

Intervențiile laparoscopice pot fi efectuate doar în cazurile unor localizări predilecte a chisturilor pe ficat. Indicațiile pentru a interveni laparoscopic sunt chisturile cu localizare în segmentele V-VI a lobului drept hepatic, și segmentele II-III a lobului stîng, acestea avînd o localizare superficială. Contraindicații pentru efectuarea intervenției chirurgicale în tratamentul chisturilor hidatice hepatice sînt situarea lor profundă, intraparenchimotoasă, de asemenea localizarea acestora în segmentele VII-VIII a lobului drept, din cauza disecării unei porțiuni impunătoare de parenchim hepatic. Abordul laparoscopic nu poate fi efectuat de asemenea și din cauza unor intervenții chirurgicale anterioare, mai ales în porțiunea superioară a cavității abdominale [1].

Luînd în considerare indicațiile și contraindicațiile tratamentului laparoscopic, de asemenea avantajele acestei metode miniminvasive în tratamentul chistului hidatic hepatic, care are drept scop de a reduce timpul operator și a complicațiilor postoperatorii, ceea ce ne-a determinat de a alege această metodă optimă de tratament în cazul clinic prezentat mai sus. La fel s-a luat în considerație acuzele pacientului, rezultatele analizelor de laborator și imagistice: ecografia organelor abdominale și tomografia computerizată cu date sugestive pentru formațiuni chistice în număr de 2 cu localizare în lobul drept al ficatului. Necătînd la faptul că rezultatul testului la anticorpi anti Echinococcus granulosus IgG a fost negativ, în timpul intervenției chirurgicale au fost depistate două chisturi hidatice hepatice. Eliminarea prin puncție din

cavitatea chisturilor a lichidului transparent „apă de stîncă” este caracteristică pentru chistul hidatic viu, care a fost confirmat la investigația histopatologică.

Tratamentul chirurgical laparoscopic începe să câștige teren în cadrul conduitei terapeutice a acestei patologii, indicația ideală fiind reprezentată de chisturile cu dimensiuni sub 5 cm, situate superficial pe fața anterioară a ficatului, fără comunicare cu arborele biliar [6].

În perioada postoperatorie pacientei respective a fost indicat tratament antiparazitar și scoliced cu Albendazol.

Activitatea antiparazitară a albendazolului este determinată de capacitatea preparatului de a se lega cu tubulina și proteinele citoscheletului parazitar, inhibând polimerizarea tubulinei în microtubuli. Dereglarea sintezei de microtubuli în celulele intestinale parazitare contribuie la scăderea funcției de absorbție, la incapacitatea de a se reproduce și de a supraviețui [15].

Concluzii:

1. Testul la anticorpi anti-Echinococcus granulosus IgG este destul de informativ conform datelor literaturii moderne, însă în cazul dat nu a avut relevanță.
2. Puncția chisturilor hepatice în timpul intervenției chirurgicale laparoscopice a permis stabilirea definitivă a diagnosticului clinic de chisturi hidatice.
3. Tactica de abordare a tratamentului chirurgical laparoscopic în chistul hidatic hepatic a permis obținerea rezultatelor satisfăcătoare cu evoluție favorabilă, fără complicații postoperatorii, ceea ce a favorizat externarea pacientei după o perioadă postoperatorie relativ scurtă.
4. Considerăm că, administrarea tratamentului antiparazitar postoperator cu albendazol este obligatorie.

Declarație de conflict de interese. Autorii declară lipsa conflictului de interese.

Bibliografie

1. BOUR, Alin; SCURTU, Sergiu; ROȘCA, Angela; SAVIN, Tatiana. Tratamentul chirurgical al chistului hidatic hepatic. In: *Analele Științifice ale USMF „N. Testemițanu”*. 2010, nr. 4(11), pp. 48-52. ISSN 1857-1719.
2. BABUCI, Stanislav; DOGOTARI, Nicolae. Aspecte biologice și considerațiuni clinico-evolutive în chistul hidatic pulmonar. In: *Buletin de Perinatologie*. 2016, nr. 1(69), pp. 112-118. ISSN 1810-5289.
3. Lungu V. Aspecte legate de Hydatidosis humanis în Republica Moldova. *Sc. Parasit*. 2009. 1-2:21-5.
4. Tuxun T, Zhang JH, Zhao JM, Tai QW, Abudurexti M, Ma HZ, Wen H. World review of laparoscopic treatment of liver cystic echinococcosis--914 patients. *Int J Infect Dis*. 2014 Jul;24:43-50. doi: 10.1016/j.ijid.2014.01.012. Epub 2014 Apr 16. PMID: 24747089.
5. ANDRIUȚĂ, C., PÂNTEA, V., HOLBAN, T., GÂLCĂ, R. Patogenia, tabloul clinic, diagnosticul și tratamentul helmintiazelor: (ghid practic pentru studenți și rezidenți) <https://library.usmf.md/ro>
6. REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT Doctorand: BOTEZ-ATU C.I. CRISTIAN Conducător științific: PROF. DR. TRAIAN PĂTRAȘCU Titlul tezei: ROLUL TRATAMENTULUI CHIRURGICAL ÎN CADRUL CONDUITEI MODERNE TERAPEUTICE A CHISTULUI HIDATIC HEPATIC
7. Budke C.M., Carabin H., Ndimubanzi P.C. et al. A systemic review of the literature on cystic echinococcosis frequency worldwide and its associated clinical manifestations. *Am. J. Trop. Med. Hyg*. 2013. 88(6):100-27
8. BUZA, Victoria; CHIHAI, Oleg; TĂLĂMBUȚĂ, Nina; NAFORNIȚA, Nicolae; VLASIUC, Ion. Aspecte epidemiologice ale hidatidozei bovine în zona centru a Republicii Moldova. In: *Functional Ecology of Animals 70th anniversary from the birth of academician I.Toderas*. 21 septembrie 2018, Chișinău. Chișinău, Republica Moldova: Institutul de Zoologie, 2018, pp. 169-175. ISBN 978-9975-3159-7-5.
9. Wan L, Wang T, Cheng L, Yu Q. Laparoscopic Treatment Strategies for Liver Echinococcosis. *Infect Dis Ther*. 2022 Aug;11(4):1415-1426. doi: 10.1007/s40121-022-00664-2. Epub 2022 Jun 25. PMID: 35751754; PMCID: PMC9334471.
10. N Katkhouda, P Fabiani, E Benizri, J Mouiel, Rezeția cu laser a unui chist hidatic de ficat sub videolaparoscopie, *British Journal of Surgery*, volumul 79, numărul 6, iunie 1992, paginile 560-561, <https://doi.org/10.1002/bjs.1800790628>
11. Brunetti E, Kern P, Vuitton DA. Consensul experților pentru diagnosticul și tratamentul echinococozii chistice și alveolare la om. *Acta Trop*. 2010;114(1):1-16.
12. Rezumat: Chirurgia laparoscopică a chistului hidatic hepatic, Conducător științific: Prof. Univ. Dr. Adriana Stănilă Doctorand: Dr. Alexandru-Dan Sabău, Sibiu, 2011.
13. Mitrofan, C & Aldea, A & Grigorescu, C & Jitaru, I & Moldoveanu, C & Iosep, G & Bolog, S. (2022). EXPERIENȚA NOASTRĂ ÎN TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL CHISTULUI HIDATIC PULMONAR.
14. REZUMAT-. TEZĂ DE DOCTORAT. *COMPLICAȚIILE CHISTULUI HIDATIC HEPATIC*. Doctorand: Berbec Sorin Universitatea de Medicină și Farmacie “Carol Davila”. București.
15. Dehkordi AB, Sanei B, Yousefi M, Sharafi SM, Safarnezhad F, Jafari R, Darani HY. Albendazole and Treatment of Hydatid Cyst: Review of the Literature. *Infect Disord Drug Targets*. 2019;19(2):101-104.

UTILIZAREA LIGATURĂRII ENDOSCOPICE ÎN TRATAMENTUL ȘI PROFILAXIA HEMORAGIILOR DIN VARICELE ESOFAGIENE

Bour Alin¹, Gaidău Romeo², Ruslan Mazur², Cojocaru Cristina¹, Mocanu Elena^{1,2}

¹Catedra de Chirurgie nr. 5, IP USMF „Nicolae Testemițanu”

²IMSP SCM „Sfântul Arhanghel Mihail”

Autor corespondent: Mocanu Elena, e-mail: mocanuelena754@gmail.com

Rezumat:

Republica Moldova ocupă un loc de frunte a mortalității prin ciroză hepatică, cauzată de hipertensiunea portală (HTP) și complicațiile acesteia, cea mai frecventă și gravă fiind determinată de hemoragia din varicele esofagiene. Obiectivul major în tratamentul varicelor esofagiene este prevenirea și stoparea recurenței hemoragiilor. Scopul studiului constă în analiza rezultatelor obținute în tratamentul hemoragiilor din varicele esofagiene la pacienții cu ciroză hepatică și hipertensiune portală prin metoda de ligaturare endoscopică, care au fost tratați în perioada 2009-2022 în cadrul IMSP SCM „Sfântul Arhanghel Mihail”. Pacienții au fost monitorizați clinic și endoscopic la intervale diferite de timp 6, 12, 24, 36 luni. În urma ligaturării endoscopice cu benzi elastice a varicelor esofagiene complicații majore sau sistemice nu s-au înregistrat, ceea ce semnifică o rată înaltă de reușită a metodei respective.

Cuvinte cheie: ligaturare endoscopică, varice esofagiene, hipertensiune portală

Summary

The use of endoscopic ligation in the treatment and prophylaxis of bleeding from esophageal varices in patients with liver cirrhosis and portal hypertension

The Republic of Moldova occupies a leading place in mortality due to liver cirrhosis, caused by portal hypertension (PH) and its complications, but the most frequent and serious one is bleeding from esophageal varices. The major goal in the treatment of esophageal varices is to prevent and stop the recurrence of bleeding. The aim of the study is to analyze the treatment results by using the endoscopic ligation method in patients with liver cirrhosis and portal hypertension complicated with bleeding esophageal varices, which were treated in “The Saint Archangel Michael” hospital, during the 2009-2022 period. The patients were followed up clinically and endoscopically at different time intervals 6, 12, 24, 36 months. After the endoscopic ligation with elastic bands of esophageal varices, no major or systemic complications were recorded, which signifies a high success rate of the respective method.

Keywords: endoscopic ligation, esophageal varices, portal hypertension.

Резюме:

Применение эндоскопического лигирования в лечении и профилактике кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода у больных циррозом печени и портальной гипертензии

Республика Молдова занимает ведущее место по смертности от цирроза печени, обусловленного портальной гипертензией (ПГ) и ее осложнений, наиболее частыми и тяжелыми из которых являются кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода. Основной целью лечения варикозно расширенных вен пищевода является предотвращение и остановка рецидива кровотечения. Цель исследования - проанализировать результаты, полученные при лечении кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода у больных циррозом печени и портальной гипертензией методом эндоскопического лигирования, находившихся на лечении в период 2009-2022 гг. в рамках Муниципальной Клинической Больницы «Святой Архангел Михаил». Пациенты находились под клиническим и эндоскопическим наблюдением в различные промежутки времени 6, 12, 24, 36 мес. После эндоскопического лигирования варикозно расширенных вен пищевода серьезных и системных осложнений не было зарегистрировано, что свидетельствует о высокой эффективности соответствующего метода.

Ключевые слова: эндоскопическое лигирование, варикозное расширение вен пищевода, портальная гипертензия.

Introducere. În ultimii ani, conform statisticilor OMS, Republica Moldova ocupă un loc de frunte a mortalității prin ciroză hepatică, cauzată de hipertensiunea portală (HTP) și complicațiile acesteia. Incidența înaltă a cirozei hepatice și hipertensiunii portale, crește direct proporțional frecvența

complicațiilor, și mai ales a hemoragiilor variceale profuze [1].

Hemoragia din varicele esofagiene și gastrice reprezintă una din cele mai grave complicații la pacientul cu hipertensiune portală cirogenă, cu o frecvență de 60-70% din toate hemoragiile diges-

tive superioare și cu o rată a mortalității de 20-60%, în intervale diferite de timp, de la primul episod hemoragic [2].

Obiectivul major în tratamentul varicelor esofagiene este prevenirea și stoparea recurenței hemoragiilor [3]. La momentul actual tratamentul hemoragiilor variceale esofago-gastrice include multiple metode complementare, cum ar fi: tratamentul farmacologic, endoscopic, chirurgical, roendgheno-endovascular [4]. În pofida metodelor existente, un punct comun de tactică medico-chirurgicală în hemoragiile variceale esofago-gastrice nu a fost stabilit, însă tratamentul primar poate fi axat pe utilizarea tehnicilor endoscopice moderne miniagresive ca ligaturarea cu benzi elastice.

Scopul studiului constă în analiza rezultatelor obținute în tratamentul hemoragiilor din varicele esofagiene la pacienții cu ciroză hepatică și hipertensiune portală prin metoda de ligaturare endoscopică.

Material și metode. În cadrul IMSP SCM „Sfântul Arhanghel Mihail”, pe perioada anilor 2009–2022 a fost efectuat un studiu retrospectiv, care a inclus 102 pacienți cu vârstă cuprinsă între 37-87 ani, diagnosticați cu ciroză hepatică și hipertensiune portală, la care a fost utilizată ligaturarea endoscopică a varicelor esofagiene. La 42 pacienți (41.17%) a fost semnalat gradul II-III de dilatare variceală esofagiană, iar la 60 pacienți (58.83%) - gradul III. Procedura de ligaturare endoscopică a constat în aplicarea benzilor elastice prin camera de aplicare a endoscopului la baza varicelor (inelare), care a determinat tromboza varicelor cu ulterioara ulcerare (necroză), finalizându-se printr-un proces de fibroză. Metoda de ligaturare endoscopică a fost aplicată cu scop de efectuare a profilaxiei primare, profilaxiei secundare, dar și cu scop de hemostază în cazurile de hemoragie activă. Pacienții au fost monitorizați după efectuarea procedurii în intervale diferite de timp 6, 12, 24, 36 luni.

Rezultate. Din 102 pacienți incluși în studiu conform distribuției pe sexe, 57 au fost bărbați (55.88%) și 45 femei (44.12%). Vârsta medie a pacienților a constituit 48,21 ani.

Profilaxia primară prin ligaturare endoscopică a varicelor esofagiene a fost efectuată la 65 pacienți (63,73%), iar profilaxia secundară a varicelor esofagiene - la 25 pacienți (24,51%) cu varice esofagiene gradul II-III și esofagită erozivă. La 12 pacienți (11,76%), care prezentau hemoragie activă variceală, în primele 24-36 ore prin ligaturare endoscopică s-a obținut hemostaza.

După efectuarea ligaturării endoscopice a varicelor esofagiene aproximativ 61 pacienți (59,80%) au acuzat dureri retrosternale timp de 2-3 zile, care fost

cupate în rezultatul tratamentului medicamentos cu preparate antacide și remedii antisecretorii.

Dintre pacienții la care a fost efectuată ligaturarea profilactică în prevenirea primului episod de hemoragie, doar la 3 pacienți (2,94%) au avut loc hemoragii minore, care au fost stopate prin metode conservative de tratament. La 4 pacienți (3,92%) peste 6 luni, din cauza recidivei hemoragiei, a fost repetată ligaturarea endoscopică. Monitorizarea clinică și endoscopică a fost efectuată la 6 luni - 98 pacienți, 12 luni - 70 pacienții, 24 luni - 57 pacienți, 36 luni - 25 pacienți. Alte complicații sau recidiva hemoragiilor din varicele esofagiene la pacienții supravegheați nu au fost depistate.

Discuții. Hemoragiile situate la nivelul varicelor esofagiene sau gastrice reprezintă o urgență majoră, scopul principal al tratamentului este de a stopa hemoragia activă cât mai repede posibil și prevenirea recidivelor prin aplicarea metodelor moderne miniminvasive și sigure [1,3].

O diversitate de metode miniminvasive endoscopice sunt recomandate cu scop de stopare a hemoragiei variceale (ligaturarea endoscopică, terapia endoscopică combinată, scleroterapia variceală, injectarea de trombină bovină/umană), însă ligaturarea endoscopică cu benzi elastice permite și profilaxia recurenței acesteia.

Detășarea precoce a inelelor și necesitatea procedurilor repetate sunt menționate de unii autori ca fiind dezavantaje majore ale metodei de ligaturare endoscopică, însă cu scop de hemostază la pacienții cu hemoragii active din varicele esofagiene, cât și ca prima linie de tratament profilactic, este eficientă în 80-90% cazuri [3,4].

Și în studiul nostru remarcăm faptul că, prin utilizarea metodei de ligaturare endoscopică cu benzi elastice a fost obținută hemostaza definitivă din prima ședință, fiind redusă astfel rata recurențelor hemoragiilor variceale.

Concluzii:

1. Ligaturarea endoscopică este o metodă sigură și eficientă în tratamentul și profilaxia hemoragiilor din varicele esofagiene la pacienții cu ciroză hepatică și hipertensiune portală.
2. Ligaturarea endoscopică este utilă ca primă etapă în profilaxia recidivei hemoragiilor din varicele esofagiene.
3. În urma utilizării ligaturării cu benzi elastice a varicelor esofagiene complicații majore sau sistemice nu s-au înregistrat, ceea ce semnifică o rată înaltă de reușită a metodei respective.

Declarație de conflict de interese. Autorii declară lipsa conflictului de interese.

Bibliografie:

1. Bour, A., Cazacu, L., Bour, N., Roșca, A. Unele metode de profilaxie a hemoragiilor din varicele esofagiene la bolnavii cu hipertensiune portală. In: *Arta Medica. Ediție Specială Nr. 3 (46)*. 2011. Chișinău.
2. De Franchis R. Evolving consensus in portal hypertension. Report of the Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol*. 2005, 43, p. 167–76.
3. Strelțov, L., Gaidău, R.; Revencu, S., Sângereanu, A., Mustea, V., Băbălău, I., Eșanu, L. Ligaturarea endoscopică în tratamentul și profilaxia hemoragiilor variceale la pacientul cirotic. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2019, nr. 2(62), pp. 20-25. ISSN 1857-0011.
4. Palmer, R., Braden, B. New and emerging endoscopic haemostasis techniques. *Frontline Gastroenterol*. 6(2):147-152. doi: 10.1136/flgastro-2014-100540. Epub 2015 Jan 23. PMID: 28839802; PMCID: PMC5369562.
5. de Mattos ÂZ, Terra C, Farias AQ, Bittencourt PL; Alliance of Brazilian Centers for Cirrhosis Care—the ABC Group. Primary prophylaxis of variceal bleeding in patients with cirrhosis: A comparison of different strategies. *World J Gastrointest Endosc*. 2021 Dec 16;13(12):628-637. doi: 10.4253/wjge.v13.i12.628. PMID: 35070024; PMCID: PMC8716979.

CZU: 616.147.17-007.64-089.819

UTILIZAREA METODEI HAL-RAR ÎN TRATAMENTUL PACIENȚILOR CU BOALA HEMOROIDALĂAlin Bour¹, Vahtang Gugava², Cojocaru Cristina¹¹ Catedra chirurgie nr.5, USMF „Nicolae Testemițanu”² Medic chirurg, Clinica Privata “Terramed”

Autorul correspondent: Vahtang Gugava. e-mail: vahtang@gugava.com

Rezumat

Boala hemoroidală este considerată una dintre cele mai răspândite patologii din lume. În Republica Moldova majoritatea pacienților cu boala hemoroidală se tratează prin metode chirurgicale traumatice clasice, care sunt asociate cu sindrom dureros pronunțat postoperator, risc sporit de apariție a complicațiilor. Metode minim invazive de tratament al bolii hemoroidale reprezintă un interes deosebit. În 1995 Morinaga publică primul articol despre o nouă metodă de tratament a hemoroizilor-metoda HAL (hemorrhoidal artery ligation): ligaturarea ramurilor arterei hemoroidale superioare, care ulterior în 2005 a fost perfecționată prin RAR (rectoanal repair). Scopul studiului este ameliorarea rezultatelor tratamentului chirurgical al hemoroizilor prin aplicarea metodei chirurgicale miniminvasive de ligaturare transanală a arterelor hemoroidale cu utilizarea doplerometriei ultrasonore cu mucopexie (HAL-RAR). Au fost evaluate rezultatele tratamentului chirurgical a 150 de pacienți în anii 2014-2022 cu diagnosticul: hemoroizi cronici mixti gr. III-IV. Reieșind din datele literaturii și proprii putem constata că HAL-RAR este o metodă eficientă miniminvasivă de tratament patogenetic a hemoroizilor.

Cuvinte-cheie: HAL-RAR proctologie, hemoroizi, tratament chirurgical, ligaturarea arterelor, dezarterizare

Summary**The use of the hal-rar method in the treatment of patients with hemorrhoidal disease**

Hemorrhoidal disease is considered one of the most widespread pathologies in the world. In the Republic of Moldova, most patients with hemorrhoidal disease are treated by classic traumatic surgical methods, which are associated with pronounced postoperative pain syndrome, increased risk of complications. Minimally invasive methods of treatment of hemorrhoidal disease are of particular interest. In 1995, Morinaga published the first article about a new method of treating hemorrhoids: the HAL (hemorrhoidal artery ligation) method - the ligation of the branches of the superior hemorrhoidal artery, which later in 2005 the method was perfected by RAR (rectoanal repair). The purpose of the publication is to improve the results of the surgical treatment of hemorrhoids by applying the minimally invasive surgical method of transanal ligation of the hemorrhoidal arteries with the use of ultrasound dopplerometry with mucopexy (HAL-RAR). The results of the surgical treatment of 150 patients in the years 2014-2022 with the diagnosis: chronic mixed hemorrhoids were evaluated. III-IV. Judging from the literature and our own data, we can conclude that HAL-RAR is an effective minimally invasive method of pathogenetic treatment of hemorrhoids.

Key words: HAL-RAR proctology, hemorrhoids, surgical treatment, ligation of arteries, disarterization

Резюме**Использование метода hal-rar в лечении больных Геморроидальной болезнью**

Геморроидальная болезнь считается одной из самых распространенных патологий в мире. В Республике Молдова большинство больных геморроидальной болезнью лечат классическими травматическими хирургическими метода-

ми, которые сопряжены с выраженным послеоперационным болевым синдромом, повышенным риском осложнений. Особый интерес представляют малоинвазивные методы лечения геморроидальной болезни. В 1995 г. Моринага опубликовал первую статью о новом методе лечения геморроя: методе HAL (hemorrhoidal artery ligation) – перевязке ветвей верхней геморроидальной артерии, которая позднее в 2005 г. была усовершенствована методом RAR (rectoanal repair). Цель публикации – улучшить результаты хирургического лечения геморроя путем применения малоинвазивного хирургического метода трансанальной перевязки геморроидальных артерий с применением ультразвуковой доплерометрии с мукопексией (HAL-RAR). Были оценены результаты хирургического лечения 150 больных в 2014-2022 гг. с диагнозом: хронический комбинированный геморрой. III-IV степени. Исходя из литературных и собственных данных, можно сделать вывод, что HAL-RAR является эффективным малоинвазивным методом патогенетического лечения геморроя.

Ключевые слова: HAL-RAR, проктология, геморрой, оперативное лечение, перевязка артерий, дизартеризация

Introducere. Hemoroizii (boala hemoroidală) reprezintă mărirea patologică a nodulilor hemoroizali interni (hemoroizi interni), a nodulilor hemoroizali externi (hemoroizi externi). Hemoroizi combinați (micști) - o creștere simultană a hemoroizilor interni și externi [1,4]. La momentul actual pe larg se utilizează clasificarea hemoroizilor interni a profesorului Goligher 1985, care este similară cu cea lui Брайцев 1953, Thomson 1975, Banov 1975, Воробьев 2000. Gradul I - Hemoroizii interni proemină în anus fără prolaps. Gradul II - Hemoroizii interni prolabează în timpul defecației și se reduc spontan. Gradul III - Hemoroizii interni prolabează și necesită reducere manuală. Gradul IV - Hemoroizii interni prolabează și sunt ireductibili. De asemenea, de obicei gradul este în corelație cu severitatea eliminărilor sangvinolente din rect [5,7]. Hemoroizii sunt una dintre cele mai frecvente probleme de sănătate căutate pe internet [1,8,9].

Boala hemoroidală este considerată una dintre cele mai răspândite patologii din lume. Un număr mare al populației de pe glob prezintă acuze în regiunea anală, cauza majoră fiind boala hemoroidală. Este foarte dificil de a aprecia obiectiv răspîndirea bolii hemoroidale în populație, deoarece problema este delicată. Mulți pacienți preferă să trăiască cu disconfort în regiunea anală. În majoritatea cazurilor adresarea la medic este în stadiile avansate. Incidența bolii hemoroidale în literatură are un diapazon vast de la 4 pînă la 86%, preponderent la bărbați 1:4, 1:3. Conform datelor OMS, mai mult de 70% din populație de pe glob are predispunere către boala hemoroidală. Din afecțiunile rectului boala hemoroidală constituie aproximativ 40%. Fiecare al treilea dintre acești pacienți necesită tratament chirurgical [3,10,24].

În Republica Moldova majoritatea pacienților cu boala hemoroidală se tratează prin metode chirurgicale traumatice clasice (Milligan-Morgan, Whitehead, Parks, Fergusson), care sunt asociate cu sindrom dureros pronunțat postoperator. În perioada postoperatorie precoce și la distanță pot apărea complicații ca și dizuria, hemoragia, complicații inflamatorii și puru-

lente. De asemenea, trebuie menționat riscul apariției stricturilor anale sau insuficienței sfincterului anal. Ca rezultat al progresului tehnico-științific, apar noi metode miniminvasive de tratament al bolii hemoroidale. La momentul actual în occident hemoroidectomiile tradiționale sunt efectuate numai la 17-31% din pacienți cu boală hemoroidală [25, 26]. Un deosebit interes prezintă metoda de ligaturare transanală a arterelor hemoroidale sub controlul doplerometriei ultrasonore propusă de către chirurgul japonez Kazumasa Morinaga. În 1995 Morinaga publică primul articol despre o nouă metodă de tratament a hemoroizilor- metoda HAL (hemorrhoidal artery ligation) - ligaturarea ramurilor arterei hemoroidale superioare. Metoda utilizează un proctoscop cu efect Doppler pentru identificarea și ligaturarea arteriolelor fără excizie de țesut hemoroidal. Abordarea nouă de tratament a fost bazată pe teoria vasculară a bolii hemoroidale: disfuncție vasculară în regiunea ano-rectală cauzată de creșterea fluxului de sânge arterial și reducerea fluxului din venele cavernoase. De asemenea, un rol important în patogenia bolii hemoroidale îl dețin procesele degenerative în mușchii stratului submucos și ligamentul Parks, care susțin plexul cavernos al canalului anal. Ulterior în 2005 metoda a fost perfecționată prin RAR (rectoanal repair) – mucopexie, pentru stadiile avansate a hemoroizilor interni. Aparatul original este prezentat de proctoscop cu transductor ultrasonor doppler, care prin mâner cu cablu se conectează la aparatul cu monitor. Proctoscopul cu transductor ultrasonor doppler transmite semnale către aparat, care le transformă într-un sunet și o reprezentare grafică pe ecran, ce corespunde pulsației ramurilor arterei hemoroidale superioare și se efectuează ligaturarea arterelor, iar la necesitate "lifting" cu mucopexia mucoasei anale [6, 27].

Scopul studiului a constat în ameliorarea rezultatelor tratamentului chirurgical al hemoroizilor prin aplicarea metodei de ligaturare transanală a arterelor hemoroidale cu utilizarea doplerometriei ultrasonore.

Material și metode. Au fost evaluate rezultatele tratamentului chirurgical la 150 de pacienți

în anii 2014-2022 cu diagnosticul: hemoroizi cronici micști gr. III-IV. Preoperator pacienților s-a efectuat fibrocolonoscopia. Lotul I (LI) de pacienți tratați prin metode chirurgicale clasice tradiționale (Milligan-Morgan, Whitehead, Fergusson) – 50 de pacienți, Lotul II (LII) prin metoda combinată (HAL/HAL-RAR) cu excizia nodulilor hemoroidali externi) – 50 de pacienți, lotul III (LIII) prin metoda HAL-RAR – 50 de pacienți.

Rezultate. Cel mai frecvent ramurile arterei hemoroidale superioare au fost depistate la orele 1, 3, 5, 7, 9, 11. La toți pacienții după efectuarea metodei HAL-RAR (L3) sindromul algic a fost mai slab pronunțat în comparație cu metoda combinată și clasică și nu a fost necesară administrarea opiodelor. Durata spitalizării a variat de la 3 până la 5 zile. Complicații postoperatorii nu au fost depistate. Durerea postoperatorie VAS (visual analog scale: 0-10): Lotul I (6-10) > Lotul II (3-6) > Lotul III (1-4). De asemenea, pacienții din lotul Lotul III au necesitat aflării în staționar mai scurtă. Zile spitalizate Lotul I (4-7)>Lotul II (2-5)>Lotul III (1-3).

Discuții. Analizind literatura de specialitate și experiența proprie modestă putem concluda că, metoda HAL-RAR are următoarele avantaje: 1. Tratatamentul miniminvasiv și patogenetic. 2. Metoda se efectuează într-o singură ședință. 3. Durata scurtă a intervenției. 4. Posibilitatea efectuării în condiții de ambulator. 5. Rata complicațiilor postoperatorii minimală raportată în literatură de specialitate. Complicațiile majore nu au fost raportate. 6. Tratatamentul principalelor simptome ale bolii hemoroidale (durere, eliminări sangvinolente din rect, prurit, disconfort – HAL, prolapsul nodulilor hemoroidali - RAR). 7. Se efectuează cu păstrarea anatomiei și fiziologiei canalului anal. 8. Posibilitatea de tratament după eșecul utilizării altor metode. 9. Sindromul dolo postoperator slab pronunțat în comparație cu alte metode de tratament. 10. Recuperare și reintegrare profesională rapidă. 11. Posibilitatea de a combina cu alte metode de tratament [28].

De asemenea, menționăm dezavantajele metodei HAL-RAR: 1. Eficacitate slabă în tratamentul hemoroizilor externi (prolaps masiv) și pliurilor anocutanate „skin tags” în stadiile avansate 2. Eliminări neînsemnate sangvinolente din rect în prima lună după intervenția chirurgicală, care dispar spontan [35].

Concluzii:

1. Reieșind din datele literaturii de specialitate și a experienței noastre, considerăm că, în gradul I-II este recomandată schimbarea modului de viață, dieta cu conținutul sporit al fibrelor naturale, cantitatea optimă de lichide; tratamentul

conservativ local (unguente, creme, supozitoare, uleiuri, clistere, băi, etc.) și sistemic (angioprotectoare, flavonoizi, laxative, antiinflamatoare, coagulante/anticoagulante, antispastice, imunostimulante, antioxidanți, etc.).

2. Tratatamentul conservativ în hemoroizii interni gradul I-III poate fi asociat cu metodele minim-invasive de tratament chirurgical ligaturarea arterelor hemoroidale cu/fără mucopexie (HAL-RAR).
3. Considerăm că, în gradul III-IV al hemoroizilor este indicat tratamentul chirurgical combinat - HAL-RAR în combinație cu metode tradiționale (Milligan-Morgan, Parks, Fergusson, Whitehead, etc).
4. Tratatamentul chirurgical combinat al bolii hemoroidale este destul de eficient. Metoda are la bază argumentarea patogenetică, este mai radicală în comparație cu metodele moderne minim-invasive și mai puțin traumatizantă decât metodele chirurgicale excizionale clasice. Considerăm că, această metodă de tratament combinat al hemoroizilor poate fi recomandată pentru o categorie de pacienți cu gradul avansat de prolaps.
5. Avantajele metodei HAL-RAR prevalează asupra dezavantajelor și poate fi recomandată în tratamentul bolii hemoroidale.

Declarație de conflict de interese. Autorii declară lipsa conflictului de interese.

Bibliografie:

1. Steele SR, Hull TL, Hyman N, Maykel JA, Read TE, Whitlow CB. Fourth Edition The ASCRS Textbook of Colon and Rectal Surgery. 2022. 209-229 p.
2. Шельгин ЮА, Благодарный ЛА. Справочник колопроктолога. Литерра. 2012. 64–89 p.
3. Шельгин ЮА, Фролов СА, Титов АЮ, Благодарный ЛА, Васильев СВ, Веселов АВ. КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ АССОЦИАЦИИ КОЛОПРОКТОЛОГОВ РОССИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ГЕМОРОЯ. 2019.
4. Steele SR, Hull TL, Read TE, Saclarides TJ, Senagore AJ, Whitlow CB. The ASCRS Textbook of Colon and Rectal Surgery Third Edition 123. 183-204 p.
5. Dekker L, Han-Geurts IJM, Grossi U, Gallo G, Veldkamp R. Is the Goligher classification a valid tool in clinical practice and research for hemorrhoidal disease? Tech Coloproctol. 2022;26(5).
6. Thomson WHF. The nature of haemorrhoids. British Journal of Surgery. 1975;62(7):542–552 p.
7. BANOV L, OTHERSEN HB. Exsanguinating mariscae (hemorrhoids). J S C Med Assoc. 1962;58.
8. Qiu R, Hadzikadic M, Yu S, Yao L. Estimating disease burden using Internet data. Health Informatics J. 2019;25(4).

9. Yeung TM, D'Souza ND. Quality analysis of patient information on surgical treatment of haemorrhoids on the internet. *Ann R Coll Surg Engl.* 2013;95(5).
10. Rhee JC, Lee KT. The causes and management of lower GI bleeding: A study based on clinical observations at Hanyang University Hospital. *Gastroenterol Jpn.* 1991 Jul;26(3 Supplement):101–106p.
11. Ривкин В, Капуллер Л. Геморрой. 2nd-е издание ed. 1985.
12. Lokarjana L, Kanseria T, Roslaeni R, Pratama AY. The Relationship Between Low Fiber Consumption and the Incidence of Haemorrhoids Patients. In: *Proceedings of the 12th Annual Scientific Meeting, Medical Faculty, Universitas Jenderal Achmad Yani, International Symposium on "Emergency Preparedness and Disaster Response during COVID 19 Pandemic" (ASMC 2021).* Atlantis Press; 2021.
13. Hong J, Kim I, Song J, Ahn BK. Socio-demographic factors and lifestyle associated with symptomatic hemorrhoids: Big data analysis using the National Health insurance Service-National Health screening cohort (NHIS-HEALS) database in Korea. *Asian J Surg.* 2022 Jan 1;45(1):353–359 p.
14. Talley NJ. Definitions, epidemiology, and impact of chronic constipation. *Rev Gastroenterol Disord.* 2004;4(SUPPL. 2).
15. Bleday R, Pena JP, Rothenberger DA, Goldberg SM, Buls JG. Symptomatic hemorrhoids: Current incidence and complications of operative therapy. *Dis Colon Rectum.* 1992 May;35(5):477–481 p.
16. Zhang G, Liang R, Wang J, Ke M, Chen Z, Huang J, et al. Network meta-analysis of randomized controlled trials comparing the procedure for prolapse and hemorrhoids, Milligan-Morgan hemorrhoidectomy and tissue-selecting therapy stapler in the treatment of grade III and IV internal hemorrhoids (Meta-analysis). Vol. 74, *International Journal of Surgery.* Elsevier Ltd; 2020. 53–60 p.
17. Ram E, Bachar GN, Goldes Y, Joubran S, Rath-Wolfson L. Modified doppler-guided laser procedure for the treatment of second-and third-degree hemorrhoids. *Laser Ther.* 2018;27(2):137–142p.
18. Pessia B, de Carolis F, D'Ascanio F, Pietroletti R. Hemorrhoids in pregnancy: Results from a self-assessment questionnaire administered by means of a social network. *Tech Coloproctol [Internet].* 2020;24(4):374. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emexa&NEWS=N&AN=632061027>
19. Bleday R, Pena JP, Rothenberger DA, Goldberg SM, Buls JG. Symptomatic hemorrhoids: Current incidence and complications of operative therapy. *Dis Colon Rectum.* 1992 May;35(5):477–481p.
20. Yamamoto M, Ikeda M, Matsumoto T, Takemoto M, Sumimoto R, Kobayashi T, et al. Hemorrhoidectomy for elderly patients aged 75 years or more, before and after studies. *Annals of Medicine and Surgery.* 2020 Jul 1;55:88–92.
21. Abadiyah I, Soemarko DS, Herqutanto2, Wibowo S, Roestam A. The influence of sitting work position and sitting time for the risk of hemorrhoid in female production workers at the hand-rolled cigarette factory. *The Indonesian Journal of Community and Occupational Medicine.* 2021 Jul 9;1(1):3–14p.
22. Liu S, Hou J, Feng W, Yang D, Luo L. Discussion on the Pathogenesis of Hemorrhoids. *Journal of Clinical and Nursing Research.* 2021 Aug 3;5(4):148–150p.
23. Ali SA, Shoeb MFR. Study of risk factors and clinical features of hemorrhoids. *International Surgery Journal.* 2017 May 24;4(6):1936.
24. Xia W, Barazanchi AWH, Coomarasamy C, Jin J, McCormick AD, Sammour T, et al. Epidemiology of haemorrhoids and publicly funded excisional haemorrhoidectomies in New Zealand (2007–2016): a population-based cross-sectional study. *Colorectal Disease.* 2021 Jan 1;23(1):265–273p.
25. van Tol RR, Bruijnen MPA, Melenhorst J, van Kuijk SMJ, Stassen LPS, Breukink SO. A national evaluation of the management practices of hemorrhoidal disease in the Netherlands. *Int J Colorectal Dis.* 2018 May 1;33(5):577–588p.
26. Sheikh P, Régnier C, Goron F, Salmat G. The prevalence, characteristics and treatment of hemorrhoidal disease: Results of an international web-based survey. *J Comp Eff Res.* 2020 Dec 1;9(17):1219–32p.
27. Morinaga K, Hasuda K, Ikeda T. A Novel Therapy for Internal Hemorrhoids: Ligation of the Hemorrhoidal Artery with a Newly Devised Instrument (Moricorn) in Conjunction with a Doppler Flowmeter. *Am J Gastroenterol.* 1995;90(4).
28. Yılmaz I, Sücüllü I, Karakaş DÖ, Özdemir Y, Yücel E, Akin ML. Doppler-guided hemorrhoidal artery ligation: Experience with 2 years follow-up. *American Surgeon.* 2012 Mar;78(3):344–348p.
29. Qin PP, Huang B, Cai HJ, Ge Q, Wang ZL. A prospective controlled comparative study of Doppler-guided hemorrhoidal artery ligation versus operative procedures for prolapse and hemorrhoids. *National Medical Journal of China.* 2010 Nov 30;90(44):3131–4p.
30. Giordano P, Overton J, Madeddu F, Zaman S, Gravante G. Transanal hemorrhoidal dearterialization: A systematic review. *Dis Colon Rectum.* 2009 Sep;52(9):1665–71p.
31. de Simone V, Litta F, Parello A, Campenni P, Orefice R, Marra AA, et al. The Management of Hemorrhoidal Disease by Dearterialization and Mucopexy. *Rev Recent Clin Trials.* 2020 May 6;16(1):60–66 p.
32. Giamundo P. Advantages and limits of hemorrhoidal dearterialization in the treatment of symptomatic hemorrhoids. *World J Gastrointest Surg.* 2016;8(1):1.
33. Palumbo VD, Damiano G, Sammartano A, Messina M, Fazzotta S, Curione F, et al. Colour doppler-guided haemorrhoidal artery ligation: A possible evolution of transanal haemorrhoidal dearterialisation. *Clinica Terapeutica.* 2021 Jul 1;172(4):329–335p.
34. NCT02216305. HAL-RAR Versus Hemorrhoidectomy in the Treatment of Grade III-IV Hemorrhoids. Prospective, Randomized Trial. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02216305> [Internet]. 2014; Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01548011/full>
35. Rentien AL, Fathallah N. Minimally invasive hemorrhoidal surgery: Advantages and disadvantages... *Colon and Rectum.* 2020 Feb 1;14(1):29–34 p.

ARTICOLE ȘTIINȚIFICE: DISCIPLINI TERAPEUTICE

CZU 616.98:578.828HIV:615.281

ABORDĂRI ASUPRA TUBERCULOZEI PULMONARE LA PERSOANELE CARE TRĂIESC CU HIVUstian Aurelia¹, Malic Alina¹, Kulcițkaia Stela¹,
Osipov Tatiana¹, Ivanes Igor¹¹Disciplina de Pneumologie și Alergologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Autor-corespondent. Malic, Alina; e-mail: alina.malic@usmf.md

Rezumat

Au fost studiate datele a 66 bolnavi cu tuberculoză la persoanele care trăiesc cu HIV (PTH) care s-au aflat la tratament în Spitalul Clinic Municipal de Ftiziopneumologie în anii 2018-2020. Bărbați au fost 44, femei – 22. A predominat vârsta între 31-50 ani. Statut familial a avut numai 15,1%, ceilalți (celibatari, divorțați, văduvi, concubinaj) – 84,9 %. Cazurile noi de tuberculoză au constituit 65,1%, recidivele – 21,2%, un număr nesemnificativ au fost bolnavii pierduți din supraveghere și cu eșec terapeutic. Majoritatea bolnavilor au avut forma infiltrativă de tuberculoză. Tuberculoza diseminată și generalizată (cu afectarea mai multor organe extrapulmonare) a fost înregistrată la peste 1/3 de bolnavi. În 77,3% cazuri procesul de tuberculoză a fost bilateral și la 81,8% - extins. Baciliferi cu rezistență la preparatele antituberculoase a fost o ½ din pacienți. Printre bolile asociate cel mai frecvent s-au constatat anemiile, hepatitele virale, bolile fungice. Fiecare al 4-a bolnav suferea de narcomanie, iar fiecare al 5-a bolnav – de alcoolism. Tuberculoza și HIV au fost depistate concomitent în 53,3% cazuri. Peste ½ pacienți au avut o imunitate celulară mai mică de 200 celule/mm³ și încărcătura virală > 1000 copii/ml. Tratament antiretroviral a fost administrat în 63,8% cazuri. Decesele prin tuberculoză la persoanele care trăiesc cu HIV a constituit 22,7% cazuri.

Cuvinte-cheie: Tuberculoză, HIV**Summary****Approaches to pulmonary tuberculosis in people living with HIV**

Were studied the data of 66 patients with tuberculosis and HIV were treated at the Municipal Clinical Hospital of Phthisio-pneumology in the years 2018-2020. There were 44 men, 22 women. The predominant age range was between 31-50 years. Only 15.1% had family status, the others (single, divorced, widowed, cohabiting) – 84.9%. New cases of tuberculosis constituted 65.1%, relapses 21.2%, an insignificant number were patients lost to follow-up and with treatment failure. Most of the patients had the infiltrative form of tuberculosis followed by the disseminated processes. Disseminated and generalized tuberculosis (affecting several extrapulmonary organs) was recorded in more than 1/3 of patients. In 77.3% the tuberculosis process was bilateral and in 81.8% - extensive. ½ of the patients were smear positive with resistance to antituberculosis drugs. Among the most frequently associated diseases, anemia, viral hepatitis and fungal diseases were found. Every fourth patient suffered from drug addiction and every fifth patient suffered from alcoholism. Tuberculosis and HIV were detected simultaneously in 53.3% of cases. More than ½ patients had cellular immunity below 200 cells/mm³ and viral load > 1000 copies/ml. Only 63.8% received antiretroviral treatment. Tuberculosis deaths in people living with HIV constituted 22.7% cases.

Keywords: Tuberculosis, HIV**Резюме****Подходы к туберкулезу легких у людей, живущих с ВИЧ**

Были изучены данные 66 больных туберкулезом и ВИЧ, находившихся на лечении в Городской клинической больнице фтизиопульмонологии в 2018-2020 гг. Мужчин было 44, женщин – 22. Преобладал возрастной диапазон от 31 до 50 лет. Только у 15,1% был семейный статус, остальные (холостые, разведенные, вдовы, сожители) – 84,9%. Новые случаи туберкулеза составили 65,1%, рецидивы — 21,2%, незначительное количество больных были после перерыва лечения и неудачного лечения. У большинства больных была инфильтративная форма туберкулеза. Диссеминированный и генерализованный туберкулез (с поражением нескольких внелегочных органов) были зарегистрированы более чем у 1/3 больных. Двухсторонний туберкулезный процесс выявлен у 77,3% пациентов и у 81,8% - распространённый. Около ½ больных были бацилловыделителями с устойчивостью к противотуберкулезным препаратам. Каждый четвертый пациент страдал наркоманией и каждый пятый больной страдал алкоголизмом. Туберкулез и ВИЧ были выявлены одновременно в 53,3% случаев. Более ½ пациентов имели клеточный иммунитет ниже 200 клеток/мм³ и вирусную нагрузку > 1000 копий/мл. Только 63,8% получали антиретровирусное лечение. Смертность от туберкулеза среди людей, живущих с ВИЧ, составила 22,7%.

Ключевые слова: Туберкулез, ВИЧ

Introducere. Tuberculoza și infecția HIV sunt probleme majore de sănătate publică în lume, cu o interacțiune reciprocă considerabilă. La nivel mondial se constată o urgență a ambelor infecții, infecția HIV reprezentând o provocare pentru programul de control al tuberculozei. La persoanele infectate cu HIV, probabilitatea de a dezvolta TB este de peste 29 de ori mai mare față de subiecții neinfecțați din aceeași țară. HIV favorizează progresia infecției cu *M. tuberculosis* la TB activă, atât la pacienții recent infectați, cât și la cei cu infecție latentă. TB este responsabilă de o treime din decesele în rândul persoanelor infectate cu HIV și un sfert din toate decesele prin TB, ceea ce subliniază necesitatea unui diagnostic precoce și a unui tratament adecvat al TB la toți pacienții care trăiesc cu HIV [5].

Tuberculoza și HIV infecția sunt boli infecțioase cronice, care pe parcursul ultimelor decenii concomitent acționează asupra proceselor epidemiologice în lume. Conform datelor OMSTB și HIV-infecția sunt principalele cauze ale mortalității populației în lume. La nivel global în anul 2019 au decedat 208.000 TB/HIV din 1,4 mln decese de TB, iar în anul 2020 - au decedat 214.000 și au contribuit la creșterea mortalității până la 1,5 mln [2].

La nivel global, interacțiunea dintre infecția HIV și tuberculoză este bine recunoscută, în special în anumite regiuni ale lumii, cum ar fi Europa de Est, care în perioada 2007–2016, s-a confruntat cu o creștere fără precedent a procentului de pacienți cu coinfecția TB/HIV de la 3% la 12% [3].

Persoanele care trăiesc cu HIV (PTH) se confruntă cu riscul de dezvoltare a tuberculozei rezistente ce sporește numărul cazurilor de deces. În ultimul deceniu HIV infecția are o influență majoră în răspândirea TB pe planetă. Indicatorii incidenței, mortalității și eficacității tratamentului în mare măsură sunt influențați de răspândirea infecției HIV atât în populație per ansamblu, cât și printre bolnavii TB. Problema morbidității HIV- infecției și TB devine tot mai actuală în perioada ameliorării situației epidemiologice în TB. Coinfecției TB/HIV se acordă tot mai multă atenție din cauza particularităților proceselor, care se caracterizează prin generalizare, progresare și nivelul înalt al rezultatelor letale [1,4].

După părerea experților principali în serviciul antituberculos, situația epidemiologică actuală în tuberculoză permite prognozarea unei noi ascensiuni al endemiei bolii din cauza extinderii cazurilor de infecție HIV și a creșterii ponderii tuberculozei rezistente, care contribuie la o mortalitate înalte a bolnavilor de tuberculoză [2].

Consolidarea aspectelor de management comun al serviciilor de TB și HIV la nivel de prevenire, diagnostic și tratament, precum și buna organizare a acestor servicii contribuie la atingerea obiectivelor

de dezvoltare ale mileniului precum și a obiectivelor OMS referitoare la strategia The END TB [1].

Scopul. Studiarea particularităților clinice și paraclinice a bolnavilor cu tuberculoză și infecția HIV aflați la tratament.

Material și metode. Au fost studiate datele a 66 bolnavi cu tuberculoză la persoanele care trăiesc cu HIV (PTH) care s-au aflat la tratament în Spitalul Clinic Municipal de Ftiziopneumologie în anii 2018-2020. Bărbați au fost 44, iar femei- 22, corelația B/F = 2:1. Metodele de diagnostic: radiografia cutiei toracice, microscopia sputei la BAAR, cultura sputei la MBT, Xpert MTB/Rif, statutul imun, determinarea ARN HIV.

Rezultate. După vârstă bolnavii au fost repartizați în felul următor: până la 30 ani – 9(13,6%), 31-40 – 26(39,4%), 41-50 – 22(33,4%), 51-60 – 9(13,6%). Așadar a predominat vârsta bolnavilor între 31-60 ani. Conform tipului de caz TB/HIV au predominat pacienții cazuri noi.

Tabelul 1.

Statutul matrimonial

Statutul familial	2018 (22)		2019 (26)		2020 (18)		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Căsătorit	2	9,1	6	23,1	2	11,1	10	15,1
Celibatar	5	22,7	10	38,5	4	22,2	19	28,8
Divorțat	8	36,4	7	26,9	9	50,0	24	36,4
Concubinaj	7	31,8	3	11,5	3	16,7	13	19,7

Conform statutului matrimonial (Tabelul 1) se atestă un număr mic de persoane care au trăit în familie. Au predominat persoanele divorțate, urmate de celibatari și din concubinaj.

Tabelul 2.

Tipului cazului TB/HIV

Tipul caz	2018 (22)		2019(26)		2020(18)		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Caz nou	12	54,5	22	84,7	9	50,0	43	65,1
Recidivă	4	18,3	1	3,8	9	50,0	14	21,2
Pierdut din supraveghere	5	22,7	2	7,7	-	-	7	10,6
Eșec terapeutic	1	4,5	1	3,8	-	-	2	3,1

Din numărul total de bolnavi tratați, peste o jumătate din ei erau cazuri noi, fiecare al 5-lea bolnav cu recidivă și un număr mic au fost din cei pierduți din supraveghere și cu eșec terapeutic.

În cazurile noi de tuberculoză persoanele care trăiesc cu HIV au fost depistate prin screening-ul efectuat la internare în staționar.

Din formele de tuberculoză (Tabelul 3) a predominat tuberculoza infiltrativă la peste o jumătate din bolnavi, urmată de tuberculoza diseminată și generalizată la 1/3 din bolnavi. Tuberculoza generalizată s-a manifestat atât prin tuberculoza pulmonară, cât și cu

diferite localizări extrapulmonare. Tuberculoza fibrocavitară s-a înregistrat la un număr mic de pacienți. Procesul de tuberculoză unilateral a fost stabilit la 15 (22,7%), bilateral - la 51(77,3%) bolnavi. Proces limitat au avut 12 (18,2%) și extins – 54 (81,8%). Așadar, procese bilaterale și extinse s-au constatat la majoritatea bolnavilor.

Tabelul 3.

Repartizarea bolnavilor conform formelor de tuberculoză

Formele de tuberculoză	2018 (22)		2019(26)		2020(18)		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Infiltrativă	11	50,0	18,0	69,2	11	61,1	40	60,6
Diseminată	4	18,2	4,0	15,4	4	22,2	12	18,2
Generalizată	5	22,7	3,0	11,6	2	11,1	10	15,1
Fibro-cavitară	2	9,1	1,0	3,8	1	5,6	4	6,1

Microscopia sputei la BAAR a fost pozitivă la 19 (28,3%). Metoda molecular-genetică Xpert MTB/Rif a fost pozitivă la 30 (45,5%), din ei rezultat sensibil au avut 23 (76,7%), iar rezistent- 7 (23,3%) bolnavi. Metodele de cultură pe mediile lichide și solide s-au dovedit a fi pozitive la 31 (47,0%) pacienți, din care la 16 (51,6%) – sensibile și 15 (48,4%) - rezistente. Din totalul culturilor rezistente la 8 (53,3%) s-a înregistrat multidrogrezistența, la 5 (33,4%) monorezistență și la 2 (13,3%) – polirezistență.

Printre bolile asociate cel mai frecvent s-au constatat anemiile, hepatitele virale, bolile fungice. Narcomania a fost stabilită la 16 (24,2%), abuz de alcool - la 14 (21,2%) pacienți.

Tabelul 4.

Consecutivitatea diagnosticării HIV infecției la bolnavii de tuberculoză

Diagnosticarea HIV	2018 (22)		2019(26)		2020(18)		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Concomitent	9	40,9	15	57,7	11	61,1	35	53,0
< 5 ani	5	22,7	6	23,1	2	11,1	13	19,7
5-10ani	5	22,7	1	3,8	1	5,6	7	10,7
>10 ani	3	13,7	4	15,4	4	22,2	11	16,6

Conform datelor (Tabelul 4) s-a determinat că ambele patologii au fost depistate concomitent la peste ½ pacienți.

Tabelul 5.

Statutul imun al bolnavilor TB și PTH

Nivelul CD4	2018 (22)		2019(26)		2020(18)		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
<200	12	54,5	13	50,0	10	55,6	35	53,0
200-350	6	27,3	6	23,1	1	5,5	13	19,7
>350	4	18,2	7	26,9	7	38,9	18	27,3

Statut imun mai mic de 200 CD4 a fost la peste ½ bolnavi, perioadă în care se dezvoltă tuberculoza. Statut imun favorabil au avut 1/3 din bolnavi. Determinarea ARN HIV (încărcătura virală) a fost > 1000 copii/ml la 44 (66.7%), 40-1000 copii/ml- la 5(7.5%) și < 40 copii/ml – la 17 (25,8%) bolnavi. Tratament antiretroviral regulat au administrat 42 (63,6%) bolnavi, neregulat – 16 (24,2%) pacienți și nu au primit tratament 8 (12,8%) pacienți. Pe parcursul tratamentului au decedat 15 (22,7%) bolnavi.

Discuții. Bolnavii cu coinfecția TB/HIV aflați la tratament în spitalul Municipal de Ftiziopneumologie, au avut forme extinse, bilaterale de tuberculoză pulmonară iar procesele generalizate au avut și implicarea altor organe extrapulmonare. În cazurile noi de tuberculoză HIV infecția a fost stabilită prin screening-ul efectuat la internare. Tratamentul antiretroviral a putut fi inițiat numai peste două luni de la tratament antituberculos și de aceea numărul deceselor bolnavilor a fost înalt (22,7%). Peste 2/3 din bolnavi au avut încărcătura virală înaltă, iar statutul imun a fost <200 CD4 la peste o jumătate din bolnavi.

Concluzii. Corelația bărbați/femei a fost de 2:1, vârsta pacienților între 31-50 ani. Au predominat cazurile noi de tuberculoză și recidivele. Procesele bilaterale extinse au fost înregistrate la majoritatea bolnavilor. Peste ½ cazuri de HIV infecție a fost depistată concomitent cu tuberculoza cu o imunitate celulară mai mică de 200 celule/mm³ și cu o încărcătură virală > 1000 copii/ml. Tratament antiretroviral a administrat numai 63,8% bolnavi.

Declarație de conflict de interese. Autorii declară lipsa conflictului de interese.

Bibliografia

1. PROGRAMUL NAȚIONAL DE RĂSPUNS LA TUBERCULOZĂ PENTRU ANII 2022-2025, Chișinău 2022.
2. WHO GLOBAL TUBERCULOSIS REPORT, 2021.
3. European Centre for Disease Prevention and Control/ World Health Organization Regional Office for Europe. Tuberculosis Surveillance and Monitoring in Europe 2020 (2018 Data). Stockholm, ECDC, 2020.
4. Mollel, E.W., Todd, J., Mahande, M.J. *et al.* Effect of tuberculosis infection on mortality of HIV-infected patients in Northern Tanzania. In: Trop Med Health, 48, 26 (2020).
5. GHID NAȚIONAL MANAGEMENTUL CAZURILOR TB-HIV. BUCUREȘTI - 2017
6. Богородская Е. М., Синицын М. В., Белиловский Е. М., Борисов С. Е., Котова Е. А. Влияние ВИЧ-инфекции на структуру впервые выявленных больных туберкулезом, зарегистрированных в городе Москве. В: Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 10, с. 17-26.

ANEMIA HEMOLITICĂ INDUSĂ DE MEDICAMENTE

Maria Mihalachi-Anghel

IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Autor corespondent: Mihalachi-Anghel Maria; e-mail: maria.mihalachi-anghel@usmf.md

Rezumat

Peste 130 de medicamente sunt documentate a fi responsabile de anemiile hemolitice. Grupele și medicamentele cele mai frecvent raportate drept cauză ale anemiilor hemolitice includ: preparatele antimicrobiene (antibiotice, chimioterapice sintetice, antimalarice, antituberculoase), antiinflamatoarele nesteroidiene și analgezice (diclofenac, paracetamol, ibuprofen), antineoplazicele (fludarabina, oxiplatina, carboplatina, clorambucil, ribavirina), cardiovasculare (metildopa, hidroclortiazida, amlodipina, enalaprilul, ramiprilul, perindoprilul etc.), gastro-intestinale (omeprazol etc.), preparate hormonale (hidrocortizon), antidiabetice orale (metformina), substanțe de contrast (iohexol, iomeprol, isopac). Mecanismele declanșatoare ale anemiilor hemolitice includ: formarea de complexe imune (complexe medicamente-anticorpi pe membrana eritocitară) sau autoanticorpi (inducerea de anticorpi anti-eritrocite), absorbția medicamentului indusă de haptene (doze mari de penicilină)

Cuvinte cheie: anemia hemolitică, anemie hemolitică imună, anemia hemolitică indusă de medicamente

Summary

Drug-induced hemolytic anemia

More than 130 drugs are documented to be responsible for hemolytic anemias. The groups and drugs most frequently reported as in charge of hemolytic anemias include: antimicrobial drugs (antibiotics, synthetic chemotherapy, antimalarials, antituberculous), nonsteroidal anti-inflammatory drugs and analgesics (diclofenac, paracetamol, ibuprofen), antineoplastics (fludarabine, oxiplatin, carboplatin, chlorambucil, ribavirin), cardiovascular (methyldopa, hydrochlorothiazide, amlodipine, enalapril, ramipril, perindopril, etc.), gastrointestinal (omeprazole, etc.), hormonal agents (metformin, hydrocortisone), contrast agents (iohexol, iomeprol, isopac). Mechanisms of hemolytic anemias include: formation of immune complexes (drug-antibody complexes on erythrocyte membrane) or autoantibodies (induction of anti-erythrocyte antibodies), drug absorption induced by haptens (high doses of penicillin)

Keywords: hemolytic anemia, immune hemolytic anemia, drug-induced hemolytic anemia

Резюме

Лекарственно-индуцированная гемолитическая анемия

Задokumentировано, что более 130 лекарств вызывают гемолитическую анемию. Группы и препараты, наиболее часто ответственные за развитие гемолитической анемии, включают: противомикробные препараты (антибиотики, синтетические химиотерапевтические препараты, противомаларийные, противотуберкулезные), нестероидные противовоспалительные препараты и анальгетики (диклофенак, парацетамол, ибупрофен), противоопухолевые препараты (флударабин, оксиплатин, карбоплатин, хлорамбуцил, рибавирин), сердечно-сосудистые средства (метилдопа, гидрохлоротиазид, амлодипин, эналаприл, рамиприл, периндоприл и др.), желудочно-кишечные (омепразол и др.), гормональные препараты (метформин, гидрокортизон), контрастные вещества (иогексол, йомепрол, изопак). К механизмам, ответственным за развитие гемолитических анемий, относят: образование иммунных комплексов (комплексы лекарство-антитело на мембране эритроцитов) или аутоантител (индукция антиэритроцитарных антител), абсорбция лекарств, индуцированная гаптенами (высокие дозы пенициллина).

Ключевые слова: гемолитическая анемия, иммунная гемолитическая анемия, лекарственная гемолитическая анемия

Introducere. Anemia hemolitică se consideră o anemie normocitară cu un volum eritocitar mediu de 80-100 fL și nivele scăzute ale hemoglobinei din cauza distrugerii eritrocitelor, a catabolismului crescut al hemoglobinei și a creșterii mecanismelor măduvei osoase de a regenera elementele sanguine [4].

Anemia hemolitică poate fi intravasculară (eritrocitele din sânge sunt distruse în circulație) și extravasculară (eritrocitele distruse în splină),

iar uneori există o suprapunere între cele două. Hemoliza intravasculară este un motiv important pentru distrugerea prematură a hematiilor și apare când membrana celulară a fost grav afectată de diferite mecanisme, inclusiv fenomene autoimune, traumatisme directe (valve cardiace mecanice defecte), toxine bacteriene și administrarea de medicamente. Anemia hemolitică poate părea un subiect complicat, manifestat prin reticulocitoză,

creșterea lactat dehidrogenazei, bilirubinei neconjugate și reducerea nivelului de haptoglobină, care ar trebui să-i determine pe medicii generaliști să ia în considerare hemoliza ca un diagnostic diferențial. La abordarea unui diagnostic de anemie hemolitică se sugerează o modalitate simplă și relevantă clinic de a începe subdivizarea pacienților în cei care sunt „pozitivi pentru testul antiglobulinei directe (TAD)” (imun) sau „negativi pentru TAD” (non-imun) pentru a elucida cauza anemiei hemolitice. Cauzele imune ale anemiei hemolitice includ anemia hemolitică autoimună, medicamentele și reacții hemolitice post-transfuzionale întârziate. Cauzele non-imune includ hemoglobinopatiile (siclemia etc.) și anemiile hemolitice microangiopatie (coagularea intravasculară diseminată). Complicațiile hemolizei includ calculi biliari pigmentari, insuficiență cardiacă cu debit mare și tromboembolism. Anemia hemolitică ar trebui să fie îndrumată la hematolog pentru investigații suplimentare, dar recunoașterea și gestionarea precoce de către medicul generalist este imperativă pentru îmbunătățirea rezultatului pacientului [20].

Anemia hemolitică indusă de medicamente (AHIM) este o reacție adversă foarte rară, dar potențial letală, care poate lua forma unei leziuni oxidative ale eritrocitelor vulnerabile (deficiența de glucoză-6-fosfat dehidrogenază), microangiopatie trombotică indusă de medicamente sau anemie hemolitică mediată imun. Pentru fiecare formă, medicamentele distincte trebuie documentate ca declanșatori potențiali. Un diagnostic oficial de AHIM necesită o abordare structurată pentru a evalua plauzibilitatea unei reacții adverse la medicament pe baza secvenței cronologice, a datelor epidemiologice, a dovezilor obiective și a excluderii cauzelor non-medicamentoase. Pentru suspiciunile de anemie hemolitică mediată imun sunt cruciale investigațiile efectuate de un laborator cu expertiză specifică având în vedere complexitatea domeniului. Dacă există motive întemeiate de AHIM este necesară întreruperea imediată a medicamentului și specialistul în farmacologie clinică poate susține evaluarea implicării medicamentului și poate raporta cazul către sistemul de farmacovigilență, un ultim pas important în gestionarea unor astfel de evenimente [23].

Materiale și metode. S-a efectuat analiza publicațiilor în Pubmed referitor la aspectele teoretice ale anemiilor hemolitice induse de medicamente. Din numărul total de articole găsite (47), au fost selectate și analizate 31 de articole de sinteză și meta-analiză ce reflectă incidența, grupele de medicamente implicate, mecanismele de realizare, particularitățile anemiilor induse de diferite preparate.

Incidența. Anemia hemolitică imună indusă de medicamente este o cauză rară a anemiei. Se

estimează, că dacă anemia hemolitică autoimună (AHA) apare la 1 din 100.000 din populație, AHIM ar avea o incidență de 1-2 cazuri la un milion. Dacă nu este recunoscută precoce, anemia hemolitică imună indusă de medicamente (AHIM) poate avea complicații severe, precum hemoliza masivă care poate duce la șoc, ischemie organică, coagulare intravasculară diseminată (CID) și sindromul de detresă respiratorie acută (SDRA) [8,9,15].

Medicamentele au fost suspectate pentru prima dată drept cauză a anemiei hemolitice imune (AHI) în 1953, când Snapper I. etc a descris un pacient care a dezvoltat pancitopenie cu anemie hemolitică (AH), asociată cu un test antiglobulină direct pozitiv (TAD), după ingestia de mefenitoină. Harris J.W. a fost primul care a documentat cu atenție istoricul și serologia unui caz de anemie hemolitică imună indusă de stibofen, utilizat în tratamentul schistosomiazei, manifestată prin hemoliză intravasculară acută după o prima cură cu 10 ani în urmă. Dausset J. și Contu I. în 1967 au efectuat o primă revizuire a literaturii de specialitate privind AHIM și au găsit doar 34 de cazuri publicate ce implicau 15 medicamente. Până în 1980, am găsit rapoarte despre 33 de medicamente drept cauze ale AHIM, iar în 1989 lista a crescut la 50 de medicamente bine documentate ca factori etiologici ale AHI. În 2007 s-au raportat deja 125 de medicamente, iar în 2017 – 130, care aveau dovezi să sugereze AHIM. Analiza literaturii arată că există mult mai multe rapoarte, dar cele mai multe dintre acestea nu conțin criterii pentru a fi incluse în lista de medicamente responsabile de AHIM. Multe dintre acestea sunt rapoarte de caz de pacienți care dezvoltă o AH în urma terapiei cu un anumit medicament și care se rezolvă odată cu suspendarea medicamentului. Pentru a susține că diagnosticul de AH se datorează medicamentului sau este de etiologie imună, sunt necesare date serologice care să arate că este implicat un anticorp. AHIM este destul de rară, deși se spune că 30% dintre discraziile sanguine fatale se datorează medicamentelor și 5% din discraziile asociate medicamentelor au fost raportate a fi AHI. În 1980 s-au raportat 347 de cazuri de AHI, dintre care circa 12% au fost induse de medicamente. Astfel, majoritatea raportărilor sunt de anemie hemolitică severă, în timp ce mai multe cazuri mai puțin grave nu sunt identificate corect [9,11].

Preparatele implicate în anemiile hemolitice. Grupele și medicamentele cele mai frecvent raportate care determină anemiile hemolitice includ: preparatele antimicrobiene, antiinflamatoarele nesteroidiene și analgezice, antineoplazicele, cardiovasculare, gastro-intestinale, preparate hormonale (hidrocortizon), antuduabetice orale (metformina), substanțe de contrast (iohexol, iomeprol, isopac) [9,10,11].

Preparatele antimicrobiene implicate în dezvoltarea anemiilor hemolitice includ:

1. Penicilinele: benzilpenicilina, ampicilina, amoxicilina, piperacilina;
2. Cefalosporinele: cefazolina, cefalexina, cefalotina, cefoxitina, cefuroxim, cefamandol, cefotetan, ceftizoxim, cefixim, cefotaxim, ceftriaxon, ceftazidim;
3. Inhibitorii de beta-lactamaze: tazobactam, sulbactam, acid clavulanic;
4. Macrolidele: eritromicina;
5. Aminoglicozidele: streptomicina;
6. Tetracilinele: tetraciclina, doxiciclina;
7. Glicopeptidele: teicoplanina;
8. Ansamicinele: rifampicina;
9. Amfenicoli: cloramfenicol;
10. Polienele: amfotericina B;
11. Fluorochinolonele: ciprofloxacina, levofloxacina, temafloxacina;
12. Sulfamidele: sulfametoxazol+trimetoprim;
13. Antituberculoase: isoniazida;
14. Antimalaricele: chinidina, chinina, pirimetamina [8,9,10,11, 30].

Preparatele antineoplazice care provoacă anemie hemolitică includ: fludarabina, oxiplatina, carboplatina, clorambucil, ribavirina [8,9,11,18].

Antiinflamatoarele nesteroidiene și analgezicele care determină anemia hemolitică, includ: diclofenac, ibuprofen, paracetamol [8,9,11].

Preparatele utilizate în maladiile cardiovasculare, responsabile de dezvoltarea anemiei hemolitice, includ: metildopa, hidroclortiazida, amlodipina, enalapril, ramipril, perindopril etc. [8, 9, 11, 29].

Mecanismele anemiei hemolitice indusă de medicamente. Anemia hemolitică indusă de medicamente poate fi mediată imun și non-imun. Anemia hemolitică mediată imun poate fi dependentă și non-dependentă de medicament. Anemia hemolitică imună indusă de medicamente (AHIM) este determinată de distrugerea eritrocitelor prin formarea de anticorpi antieritrocitari, iar hemoliza poate continua după suspendarea medicamentului. Anemia hemolitică non-imună medicamentoasă (AHNIM) poate fi determinată de dereglările oxidative sau methemoglobinemie. Anumite situații fiziologice (vârsta etc.) și patologice determină dezvoltarea stresului oxidativ în eritrocite cu diminuarea raportului glutatation/glutatation bisulfurat și a activității glutatation transferazei. Aceste tulburări de oxidare cauzează reducerea nivelelor de adenzin trifosfat (ATP) încărcăturii electrice celulare și distrugerea progresivă a eritrocitelor, care devin mai sensibile la agenții stresori oxidativi [31].

La suspectarea anemiei hemolitice se recomandă efectuarea Testului antiglobulină direct sau testul Coombs pentru elaborarea algoritmului de diferențiere și conduită (fig.1) [Palmer D.,2022].

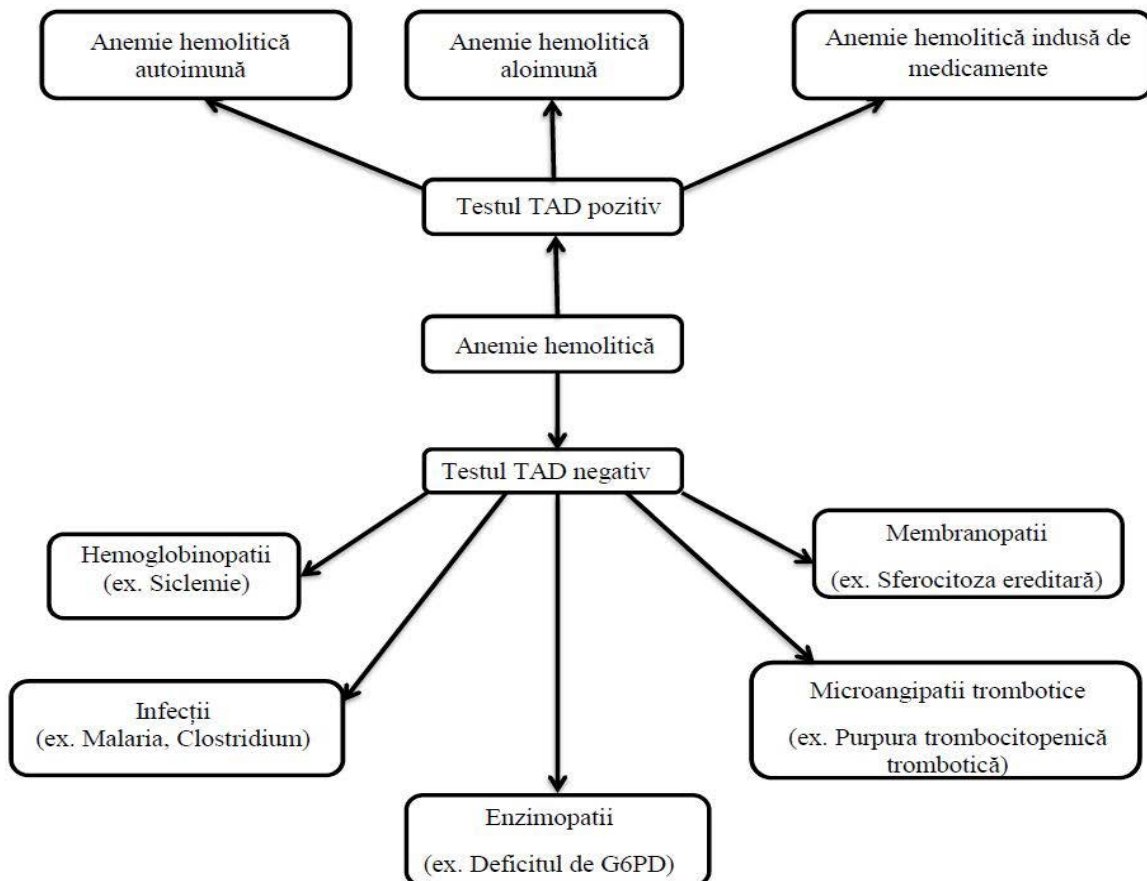


Figura 1. Algoritm de conduită pentru anemia hemolitică [20].

Anumite medicamente pot provoca o reacție care se dezvoltă în anemia hemolitică indusă de medicamente (AHIM), care cuprinde trei mecanisme de acțiune: absorbția medicamentului indusă de haptene (doze mari de penicilină), complexe imune (complexe medicamente-anticorpi pe membrana eritrocitară) sau autoanticorpi (inducerea de anticorpi anti-eritrocite) [31].

Medicamente, precum penicilina, se leagă covalent de proteinele membranare ale hematiilor. În acest tip de tratament, hematiile sunt acoperite cu medicamentul prescris *in vivo*, iar un anticorp anti-medicament (IgG) se atașează de hematiile acoperite cu medicament, hematiile fiind ulterior eliminate de către macrofage. Mecanismul cel mai controversat este al complexului imun, care a fost revizuit pentru a sugera că cele mai multe medicamente sunt capabile de a se lega de proteinele membranei eritrocitare, dar nu covalent ca și penicilina. Rezultatele TAD demonstrează prezența autoanticorpilor sau a complementului pe suprafața eritrocitelor. Există două tipuri de anticorpi legați de medicamente. Anticorpul independent, nelegați de medicamente, care pot fi detectați *in vitro* fără a adăuga vreun medicament și sunt identici *in vivo* și *in vitro* cu autoanticorpul anti-hematiilor. Al doilea tip, de anticorpi dependenți de medicamente (metildopa), care determină producerea de anticorpi anti-hematiile la aproximativ 15% dintre pacienții care au primit medicamentul, dar doar 0,5-1% dintre pacienți dezvoltă anemie hemolitică [31].

Sunt mai multe ipoteze care ar explica apariția hemolizei indusă de medicamente. Din aceste considerente este necesar să se facă distincția între efectele eritrocitotoxice directe ale medicamentelor care provoacă hemoliză (ribavirină) și reacțiile imunologice induse de medicament care conduc la hemoliză extra- sau intravasculară, fiind numită AHIM. În general, AHIM poate fi mediată prin anticorpi induși de medicamente sau printr-un mecanism numit adsorbție nonimunologică de proteine (ANIP), care nu este dependentă de anticorpi. Anticorpul induși de medicament pot fi subdivizați în anticorpi dependenți și independenți de medicament. Anticorpul dependenți de medicament au nevoie de prezența medicamentului sau a unui metabolit medicamentos pentru a lega și a liza eritrocitele. În schimb, anticorpul independenți de medicament pot lega eritrocitele în absența medicamentelor cauzale și, prin urmare, sunt autoanticorpi adevărați care nu pot fi distinși serologic de autoanticorpul care mediază anemia hemolitică autoimună la cald, astfel încât diagnosticul se bazează pe răspunsul clinic la încetarea administrării medicamentului cauzator. Se consideră, că anticorpul dependenți și independenți de medicament apar ca o reacție imunologică împotriva neoantigenelor formate prin legarea medicamentelor de membranele eritrocitelor. Medicamentele sunt haptene care

trebuie atașate la o structură mai mare pentru a deveni imunogene. În cazul AHIM, acest neoantigen constă din membrana eritrocitară și medicament. Dacă anticorpul recunoaște doar structura moleculară a medicamentului sau o structură formată din membrană și medicament împreună, rezultă un anticorp dependent de medicament, care se va lega doar de eritrocite și va duce la hemoliză în prezența medicamentului. În contrast, autoanticorpul independenți de medicament sunt direcționați predominant împotriva unei structuri membranare și medicamentul este doar o parte mică și neglijabilă a situsului de legare. În acest caz, anticorpul este capabil să lege eritrocitele și în absența medicamentului. Anticorpul dependenți și independenți de medicament pot fi induși la același individ în timpul aceleiași reacții antimedimentoasă, presupunând că au fost generați de același mecanism de bază. În ceea ce privește anticorpul dependenți de medicament, se poate face o altă distincție având în vedere mecanismul de legare a medicamentului de eritrocit: o legare covalentă va avea ca rezultat așa-numitul „mecanism de adsorbție a medicamentului” sau reacție de „tip penicilină”, în timp ce legarea liberă va avea ca rezultat o așa-numită reacție „de tip complex imun”, aceasta din urmă fiind asociată cu un rezultat mai sever din cauza formării de anticorpi IgM, activării complementului și hemolizei intravasculare [2,3,14,15,18].

Anemia hemolitică imună indusă de medicamente poate apărea în câteva ore sau chiar și câteva luni după expunerea inițială la medicament. Cei care dezvoltă hemoliză mai rapid au de obicei un istoric de expunere la acel medicament sau la un medicament din aceeași clasă. Cu toate acestea, pe măsură ce sunt descoperite noi medicamente, acest număr continuă să crească. Clasele de medicamente cel mai frecvent implicate sunt antimicrobienele, urmate de remediile antiinflamatoare și preparatele antineoplazice din grupul compușilor metalici. Antibioticele sunt agenții cel mai des implicați în dezvoltarea AHIM, clasele de peniciline și cefalosporine fiind cele mai frecvente în acest grup. Amoxicilina plus acidul clavulanic, o penicilină protejată, este un antibiotic frecvent utilizat în practica clinică și, deși se știe că poate cauza AHIM, au fost raportate puține cazuri în literatură [5,11,12].

Anemia hemolitică indusă de ceftriaxon se caracterizează prin reacții „de tip complex imun” și au fost descriși anticorpi cu specificitate Rh, care au persistat la 8 luni după reacția medicamentului. AHIM realizată prin ANIP nu depinde de niciun anticorp indus de medicamente. ANIP este cauzată de unele modificări nonimunologice ale membranelor eritrocitelor induse de medicamente, permițând legarea nespecifică a diverselor proteine plasmatică, inclusiv IgG și factorul complement 3 (C3), ceea ce duce la hemoliză extravazală în splină. Mai mult, unele

medicamente pot induce AHIIM prin diferite mecanisme, de ex. preparatele antineoplazice din grupul compușilor metalici care provoacă DIIHA prin ANIP, precum și anticorpi dependenți de medicament prin mecanismul „complexului imun”. Deși au fost raportate și cazuri de anemie hemolitică indusă de cefazolină, cele mai frecvent responsabile de AHIIM rămân a fi cefotetan – cefalosporină generația II și ceftriaxon – cefalosporină generația III [2,17,21,22].

Ceftriaxonul, cefalosporină de a treia generație, este utilizată în mod obișnuit pentru tratamentul infecțiilor multiple, cum ar fi infecția tractului urinar și pneumonia dobândită în comunitate. Un studiu a constatat că din 73 de pacienți cu AHI indusă de medicamente, 16% s-au datorat ceftriaxonului. Un alt raport a constatat că cefalosporinele sunt o cauză a AHI la aproximativ 50% dintre pacienți [5,16,28].

La peniciline și cefalosporine se poate constata o anemie hemolitică încrucișată datorită asemănărilor în lanțurile lor laterale. Aminopenicilinele (ampicilină) și aminocefalosporinele (cefaclor, cefalexină, cefadroxil) au o grupă amino la poziția R1 și sunt susceptibile la reactivitate încrucișată. Cefazolina nu are o aminogrupă NH₂, ceea ce face mai puțin probabil, dar nu imposibil, să aibă reactivitate încrucișată. În special, anemia hemolitică indusă de cefazolină nu este întotdeauna asociată cu o alergie anterioară la penicilină. Mecanismul anemiei hemolitice indusă de penicilină implică legarea penicilinei de proteinele membranei eritrocitare la care anticorpii (IgG) se leagă ulterior inactivare prin macrofage. Acest mecanism exact este controversat pentru alte antibiotice [17].

O altă grupă de medicamente responsabilă de inducerea anemiei hemolitice sunt antiinflamatoarele nesteroidiene și, în primul rând, diclofenacul. Deși în general este bine tolerat, au fost documentate peste 400 de reacții adverse. Cel mai frecvent, reacțiile adverse sunt din partea tractului gastrointestinal, pielii și sistemului nervos central. Efectele secundare hematologice directe precum leucopenia, trombocitopenia și anemia aplastică au fost descrise doar în cazuri limitate [6].

În studiul realizat de Mayer B. și coaut. (2015) s-a determinat, că diclofenacul a fost cel mai frecvent medicament asociat cu AHIIM, urmat de piperacilină, ceftriaxon și oxaliplatină, iar aceste patru medicamente au reprezentat mai mult de 80% din toate cazurile de AHIIM. Din cauza preocupărilor legate de efectele secundare vasculare și gastrointestinale, medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene tradiționale, precum diclofenacul, sunt din ce în ce mai mult înlocuite cu medicamente mai noi, cum ar fi medicamentele selective COX-2. Până în prezent, a fost raportat un singur caz de AHIIM din cauza inhibitorilor selectivi pentru COX-2. De asemenea au fost publicate mai multe rapoarte de AHI indusă de

piperacilină la pacienții cu fibroză chistică sau boală pulmonară obstructivă cronică. Rămâne neclar dacă pacienții cu fibroză chistică sau alte cauze de infecții pulmonare cronice pot fi susceptibili de a dezvolta AHI indusă de piperacilină sau dacă acest fenomen poate fi explicat numai prin utilizarea obișnuită a piperacilinei. Cu toate acestea, AHIIM trebuie luată în considerare ori de câte ori acești pacienți dezvoltă hemoliză după administrarea de piperacilină [16].

Tabloul clinic și indicii serologici al AHIIM sunt variabile, ceea ce poate duce la rezultate fals negative sau la diagnosticare greșită. Unul dintre motivele majore pentru rezultatele fals-negative este numărul de anticorpii dependenți de medicament (DDAB) care reacționează cu eritrocitele doar în prezența metabolizilor medicamentului, dar nu și cu medicamentul nativ. Urme de metabolizi ca agenți imunogeni au fost descriși pentru diferite medicamente în AHIIM, cum ar fi butizida, nomifensina, preparate antibacteriene (ceftriaxon) și unele antiinflamatoare nesteroidiene. Deși s-a raportat anterior că fenomenul de omitere a metabolizilor medicamentelor din analiză poate produce rezultate negative, este de mare interes faptul că aproximativ jumătate dintre anticorpii pentru unele medicamente sunt dependenți de metabolizi. Prin urmare, utilizarea metabolizilor ex vivo este obligatorie în cazurile de suspectare a AHIIM și când se observă un rezultat negativ la testarea în prezența medicamentului nativ [25,26].

S-a raportat AHIIM la administrarea trimetoprim-sulfametoxazol confirmată prin: reducerea hemoglobinei, reticulocitoză, majorarea lactat-dehidrogenazei, o micșorarea a haptoglobulinei, anticorpi la IgG și componenta complementului C3b. La suspendarea preparatului s-au ameliorat manifestările clinice și hematologice în câteva zile cu dispariția anticorpilor la 4 săptămâni [7].

Un șir de medicamente, precum dapsonă, flutamidă, mafenid, albastru de metilen, acid nalidixic, nitrofurantoină, fenazopiridină, primachină, sulfacetamidă, sulfametoxazol și sulfanilamide, induc anemie hemolitică la pacienții cu deficit de glucozo-6-fosfatdehidrogenază (G6PD) cu acumularea de specii reactive de oxigen intracelular deoarece aceste specii reactive de oxigen nu pot fi descompuse. Incidența anemiei hemolitice induse de metformină la pacienții cu deficit de G6PD este foarte scăzută, dar au fost înregistrate cazuri de hemoliză în primele 12 zile de la inițierea tratamentului cu metformină. În pofida incidenței rare a anemiei hemolitice medicii ar trebui să fie conștienți de acest efect advers al metforminei, deoarece are prognostic sever [24].

Au fost raportate circa 6 cazuri de hemoliză indusă de metformină, 5 la adulți, unul la adolescent soldată cu deces. Kirkiz S. și coaut. (2014) au raportat un caz de anemie hemolitică indusă de metformină cu un debut brusc, dar fără simptome grave de he-

moliză. S-a presupus, că metformina poate provoca hemoliză mediată de glucozo-6-fosfatdehidrogenază, dar nivelul enzimei în timpul fazei acute a hemolizei a fost în limitele normale, iar pacientul nu a avut antecedente de anemie hemolitică și hemoliza nu a recidivat la urmărire. S-a sugerat, că hemoliza ar fi putut datorată sintezei de anticorpi suprimate prin administrarea de prednison [13].

Packer C.D. și coaut. (2008), după inițierea tratamentului cu metformină, au constatat dezvoltarea anemiei hemolitice fulminantă și fatală cu simptome în câteva ore de la inițierea antidiabeticului. La pacient s-a constatat TAD pozitiv pentru anti-C3 și negativ pentru anti-IgG, ceea ce sugerează formarea unui anticorp împotriva complexului eritrocite-medicament, respectiv cu formarea de autoanticorpi. Aceasta nu este neapărat o contradicție, deoarece s-a demonstrat că același medicament poate provoca multe, dacă nu toate mecanismele AHIM. De fapt, un mecanism poate fi pur și simplu mai pronunțat și mai observabil la un anumit pacient. Observațiile AHIM cauzate de cefalosporinele de generația a treia susțin noțiunea de mecanisme multiple pentru același medicament [19].

Stevens-Cohen P. și coaut. (2021) au raportat despre dezvoltarea anemiei hemolitice la două zile după începerea administrării hidroclortiazidei cu agravarea stării generale, dispnee, icter, scădere continuă a hemoglobinei, hiperbilirubinemie, hemoglobinuria, nivele scăzute de haptoglobină și nivele majorate de feritină, ce au sugerat despre o hemoliză intravasculară. Testul TAD (Coombs) a fost negativ, dar nu a exclus diagnosticul. Incidentele de anemie hemolitică asociate cu utilizarea hidroclortiazidei au fost documentate în mai multe cazuri, inclusiv urmate și de deces. S-a suferat, că hemoliza a avut loc printr-un mecanism mediat imun împotriva hidroclortiazidei cu dezvoltarea de anticorpi. [29].

La persoane fără anemie hemolitică au fost detectați anticorpii anti-hidroclortizon, datorită faptului, că recent s-a raportat de o primă anemie hemolitică ca urmare a tratamentului cu hidroclortizon. La această constatare se adaugă și o altă explicație posibilă și anume răspunsurile slabe la terapia cu glucocorticosteroizi în unele cazuri de AIHA, în care AHIM corticosteroid indusă poate fi mascată prin procesul autoimun (tab.1) [31].

Concluzii. Anemiile hemolitice induse de medicamente sunt în creștere înregistrând circa 130 medicamente responsabile de această reacție adverse, care poate evolua sub formă severă, chiar fatală. Anemiile hemolitice induse de medicamente rămân destul de confuze și particulare din punct de vedere a tabloului clinic, parametrilor serologici și biochimici, mecanismelor patogenetice și abordărilor terapeutice. Medicii de orice specialitate e necesar să conștientizeze faptul, că orice medicament

Tabelul 1.

Medicamente care pot cauza anemie hemolitică mediată imun [31]

Absorbția medicamentului (Haptenă) Anti-IgG pozitivi	Complexe imune Anti-C3 pozitivi	Autoanticorpi Anti-IgG extravasculari pozitivi
Penicilina Ampicilina Methicilina Carbenicilina Cefalotina Cefaloridina	Chinidina Fenacetina Hidroclortiazida Rifampicina Sulfamide Isoniazida Chinina Insulina Tetraciclina Melphalan Acetaminofen Hidralazina Probenecid Clorpromazinul Streptomycină Fluorouracil Sulindac	Alfa-metildopa L-dopa, Acid mefenamic, Procainamida, Ibuprofen, Diclofenac, Interferon

poate produce o hemoliză, din care considerente e necesară o abordare multilaterală pentru a evalua plauzibilitatea unei reacții adverse la medicament pe baza secvenței cronologice, a datelor epidemiologice, a dovezilor obiective și a excluderii cauzelor non-medicamentoase.

Bibliografie

1. Al Ghailani H.H., Al Alawi A.M., Al Hashim A.H. Contrast Media-Induced Immune Hemolytic Anemia. *Cureus*. 2021 Apr 16;13(4):e14522. doi: 10.7759/cureus.14522.
2. Arndt P., Garratty G., Isaak E. et al. Positive direct and indirect antiglobulin tests associated with oxaliplatin can be due to drug antibody and/or drug-induced nonimmunologic protein adsorption. *Transfusion*. 2009;49:711–718. doi: 10.1111/j.1537-2995.2008.02028.x.
3. Arndt P.A. Drug-induced immune hemolytic anemia: the last 30 years of changes. *Immunohematology*. 2014;30:44–54.
4. Baldwin C., Pandey J., Olarewaju O. Hemolytic anemia. Last update: June 6, 2022. Bookshelf ID: NBK558904P-MID: 32644330
5. Chan Gomez J., Saleem T., Snyder S. et al. Drug-Induced Immune Hemolytic Anemia due to Amoxicillin-Clavulanate: A Case Report and Review. *Cureus*. 2020 Jun 17;12(6):e8666. doi: 10.7759/cureus.8666.
6. Esteves A., Teixeira da Silva F., Carvalho J. et al. Diclofenac-Induced Immune Hemolytic Anemia: A Case Report and Review of Literature. *Cureus*. 2021 Jan 25;13(1):e12903. doi: 10.7759/cureus.12903.
7. Frieder J., Mouabbi J.A., Zein R., Hadid T. Autoimmune hemolytic anemia associated with trimethoprim-sulfamethoxazole use. *Am J Health Syst Pharm*. 2017 Jun 15;74(12):894-897. doi: 10.2146/ajhp160203.
8. Garratty G. Drug-induced immune hemolytic anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009:73-9. doi: 10.1182/asheducation-2009.1.73.
9. Garratty G. Immune hemolytic anemia associated with drug therapy. *Blood Reviews*. 2010; 24:143–150. doi:10.1016/j.blre.2010.06.004.
10. Hernández M.A., Roldán T.M.D., Herrera A.L., Martínez

- S.L.M. Hemolytic anemia associated with antimicrobial drugs. *Enf Infec Microbiol* 2018; 38 (3), 81-85.
11. Hill Q.A., Stamps R., Massey E. et al. British Society for Haematology Guidelines. Guidelines on the management of drug-induced immune and secondary autoimmune, haemolytic anaemia. *Br.J. Haematol.* 2017 Apr;177(2):208-220. doi: 10.1111/bjh.14654.
 12. Karunathilaka H.G.C.S., Chandrasiri D.P., Ranasinghe P. et al. Co-Amoxiclav induced immune haemolytic anaemia: a case report. *Case Rep Hematol.* 2020;2020:9841097.
 13. Kirkiz S, Yerali N, Arman Bilir O, Tunc B. Metformin-induced hemolytic anemia. *Med Princ Pract.* 2014;23(2):183-5. doi: 10.1159/000356149. Epub 2013 Nov 27.
 14. Leger R.M., Arndt P.A., Garratty G. How we investigate drug-induced immune hemolytic anemia. *Immunohematology.* 2014;30:85-94.
 15. Leicht H.B., Weinig E., Mayer B. et al. Ceftriaxone-induced hemolytic anemia with severe renal failure: a case report and review of literature. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2018;19:67.
 16. Mayer B., Bartolmas T., Yurek S., Salama A. Variability of findings in drug-induced immune Haemolytic Anaemia: experience over 20 years in a single Centre. *Transfus Med Hemother.* 2015;42:333-339. doi: 10.1159/000440673.
 17. Mause E., Selim M., Velagapudi M. Cefazolin-induced hemolytic anemia: a case report and systematic review of literature. *Eur J Med Res.* 2021 Nov 24;26(1):133. doi: 10.1186/s40001-021-00604-9.
 18. Oswald G., Alzoubi K., Abed M., Lang F. Stimulation of suicidal erythrocyte death by ribavirin. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2014;114:311-317. doi: 10.1111/bcpt.12165.
 19. Packer CD, Hornick TR, Augustine SA. Fatal hemolytic anemia associated with metformin: a case report. *J Med Case Rep.* 2008 Sep 10;2:300. doi: 10.1186/1752-1947-2-300.
 20. Palmer D., Seviar D. How to approach haemolysis: Haemolytic anaemia for the general physician. *Clin Med (Lond).* 2022 May;22(3):210-213. doi: 10.7861/clinmed.2022-0142.
 21. Pecker L.H., Timsar A., Pary P.P. et al. Unusual serological findings associated with ceftriaxone-induced immune hemolytic anemia in a child with disseminated low-grade glioma. *Pediatr Blood Cancer.* 2016;63:1852-1855. doi: 10.1002/pbc.26101.
 22. Pipet A., Veyrac G., Wessel F. et al. A statement on ceftazolin immediate hypersensitivity: data from a large database, and focus on the cross-reactivities. *Clin Exp Allergy.* 2011;41(11):1602-1608. doi: 10.1111/j.1365-2222.2011.03846.x.
 23. Renard D., Rosselet A. Drug-induced hemolytic anemia: Pharmacological aspects. *Transfus Clin Biol.* 2017 Sep;24(3):110-114. doi: 10.1016/j.tracli.2017.05.013.
 24. Roy Choudhury A., Gadaga C., Moodley L., Moodley A. Metformin-Induced Hemolysis in a Patient With Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency Presenting With Concurrent Idiopathic Steven-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis. *Cureus.* 2021 Oct 5;13(10): e18506. doi: 10.7759/cureus.18506
 25. Salama A., Mayer B. Diagnostic pitfalls of drug-induced immune hemolytic anemia. *Immunohematology.* 2014;30:80-84.
 26. Salama A. Clinically and/or serologically misleading findings in autoimmune haemolytic anaemias. *Transfus Med Hemother.* 2015;42 DOI: 10.1159/000438960.
 27. Shenoy E.S., Macy E., Rowe T., Blumenthal K.G. Evaluation and management of penicillin allergy: a review. *JAMA.* 2019;321(2):188-199. doi: 10.1001/jama.2018.19283.
 28. Singh A., Singhania N., Sharma A. et al. Ceftriaxone-Induced Immune Hemolytic Anemia. *Cureus.* 2020 Jun 17;12(6):e8660. doi: 10.7759/cureus.8660.
 29. Stevens-Cohen P., Zaghi F., Zhu L. A Rare Case of Hydrochlorothiazide-Induced Hemolytic Anemia. *Cureus.* 2021 Aug 26;13(8): e17453. doi: 10.7759/cureus.17453.
 30. Wu Y., Wu Y., Yang Y. et al. Case Report: First Case of Cefotaxime-Sulbactam-Induced Acute Intravascular Hemolysis in a Newborn With ABO Blood Type Incompatibility by the Mechanism of Non-Immunologic Protein Adsorption. *Front Immunol.* 2021 Dec 22;12:698541. doi: 10.3389/fimmu.2021.698541.
 31. Udristioiu A., Iliescu R. G., Cojocaru M. Anemia hemolitică indusă de medicamente. *Prezentare de caz. Med. Con.* 2016 March, 11(1). 81-86.

CZU: 616.12-008.46-036.12

ASPECTE CLINICE ÎN INSUFICIENȚA CARDIACĂ CRONICĂ

Bezu Ghenadie¹, Feghiu Maria¹, Bugai Rodica¹, Vozneac Lilia²

¹Disciplina de medicină internă-semiologie, USMF „Nicolae Testemițanu”

²IMSP SCM ”Sfântul Arhanghel Mihail”

Autor corespondent: Bezu Ghenadie, e-mail: ghenadie.bezu@usmf.md

Rezumat

Majoritatea pacienților cu insuficiență cardiacă cronică (ICC) erau în categoria de vârstă 60-74 de ani (50,2%), distribuții aproximativ egal în dependență de sex. Factorii etiologici principali în ICC au fost cardiopatia ischemică, HTA și diabetul zaharat tip II, atestați corespunzător la 95,8%, 93,8% și 23% dintre pacienți. Conform NYHA, claselor funcționale I, II, III și IV au fost atribuiți 0; 4,6%; 70,7% și 26,1 % pacienți corespunzător. Simptomele legate de insuficiența ventriculului stâng (VS) au fost dispneea de grade variate (100%), fatigabilitatea (46,1%), cianoza tegumentelor (16,9%), raluri subcrepitante bazale (26,1%). Manifestările legate de insuficiența ventriculului drept (VD) au fost simptome gastrointestinale (15,3%), edeme periferice (60%), acrocianoză (7,6%). Simptomatologia ICC este extinsă și se caracterizează prin afecțiunea unui sau a ambelor ventricule. De regulă, simptomele progresează de la afectarea VS spre VD.

Cuvinte-cheie: manifestări clinice, insuficiență cardiacă cronică

Summary**Clinical aspects in chronic heart failure**

The majority of patients with chronic heart failure (CHF) were placed in 60-74 years age range (50,2%), divided almost equally regarding their gender. The main etiological factors in CHF were: ischemic cardiomyopathy, hypertension and diabetes mellitus type 2, diagnosed to 95,8%, 93,8% and 23% of patients respectively. Categorizing the patients according to NYHA classification, gradings I, II, III, IV, was established that, 0% were included in grade I; 4,6% in grade II; 70,7% - grade III and 26,1% in grade IV respectively. Symptoms related to left ventricular failure (LVF) were: dyspnea (100%) varying in severity; fatigue presented to 46,1% of patients; cyanosis (16,9%); basal crackles (26,1%). Right ventricular failure symptom (RVF) were gastrointestinal manifestations (15,3%); peripheral edema (60%); acrocyanosis (7,6%). CHF symptomatology is broad and it is characterized by the failure of one or both ventricles. Usually, the symptoms progress from the left ventricle (LV) to the right ventricle (RV).

Keywords: clinical manifestations, chronic heart failure

Резюме**Клинические аспекты хронической сердечной недостаточности**

Большинство больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) были в возрастной группе 60-74 лет (50,2%), примерно поровну распределены по полу. Основными этиологическими факторами ХСН были ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия и сахарный диабет II типа, выявленные соответственно у 95,8%, 93,8% и 23% больных. Согласно NYHA, функциональные классы I, II, III и IV были выявлены у 0; 4,6%; 70,7% и 26,1% больных соответственно. Симптомами, связанными с левожелудочковой (ЛЖ) недостаточностью, были одышка различной степени (100%), повышенная утомляемость (46,1%), цианоз кожи (16,9%), базально - субкрепитирующие хрипы (26,1%). Проявлениями, связанными с правожелудочковой (ПЖ) недостаточностью, были гастроинтестинальные симптомы (15,3%), периферические отёки (60%), акроцианоз (7,6%). Симптоматика ХСН обширна и характеризуется поражением одного или обоих желудочков. Как правило, симптомы прогрессируют от поражения ЛЖ к ПЖ.

Ключевые слова: клинические проявления, хроническая сердечная недостаточность

Actualitatea temei. Conform datelor cercetărilor științifice, insuficiența cardiacă rămâne a fi o problemă gravă de amploare globală, prevalența căreia este în continuă creștere în populație [5, 6]. În pofida faptului că măsurile de prevenție și tratament s-au îmbunătățit mult, mortalitatea și morbiditatea sunt încă la un nivel foarte înalt iar calitatea vieții este foarte scăzută. Ratele de incidență, prevalență, mortalitate și morbiditate manifestă răspândire geografică diferită ce depinde mult de etiologia bolii [5, 7]. Prevalența insuficienței cardiace cronice (ICC) simptomatice în populația generală a Europei este de 2-3%. Incidența între persoanele cu vârsta peste 65 de ani este de 21 la 1000. Mortalitatea pacienților cu ICC post internare la 30 de zile este de 10,4%, la 1 an - de 22% iar la 5 ani - de 42,3%, în pofida unui tratament modern și adecvat. Insuficiența cardiacă asociată cu disfuncția sistolică are o rată de deces de 50% la 5 ani. Mortalitatea în peste 50% de cazuri este asociată cu pacienții ce suferă de ICC clasa funcțională IV conform NYHA (*New York Heart Association*) [7].

Scopul cercetării. Evaluarea manifestărilor clinice la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică.

Material și metode. Cercetarea a inclus 65 pacienți cu ICC spitalizați în secțiile de cardiologie și boli interne a IMSP SCM "Sfântul Arhanghel Mihail" pe perioada anilor 2018-2019. Vârsta medie a pacienților a constituit $63,8 \pm 10,2$ ani. Toți pacienții au fost grupați în 2 categorii: I grupă - 32 pacienți de gen masculin (49%) și a II grupă - 33 pacienți de gen feminin (51%). Vârsta medie a pacienților din I grupă

constituit $58 \pm 10,5$ ani, vârsta medie a pacienților din grupul II - $69 \pm 12,2$ ani ($p > 0,05$). Au fost analizate datele clinice și paraclinice conform unei anchete, care includea: vârsta, sexul, profesiunea, diagnosticul, factorii de risc și nocivi, ereditatea, durata bolii, manifestările clinice, rezultatele explorărilor de laborator și instrumentale (ECG, ECHO-CG etc.). Rezultatele cercetării au fost supuse analizei statistice cu utilizarea criteriului t-Student.

Rezultate și discuții. În urma analizei diversilor factori care pot duce la dezvoltarea ICC au fost atestate rezultate cu semnificație deosebită.

Pacienții au fost repartizați în următoarele grupe de vârstă: 30-59 ani, 60-74 ani, ≥ 75 ani. Majoritatea pacienților cu ICC au fost în categoria de vârstă 60-74 de ani în ambele loturi de studiu. La vârstă mai tânără ICC mai frecvent se atestă la pacienții de sex masculin. Astfel datele din cercetare coincid cu cele din literatura de specialitate unde este specificat că la vârste înaintate, prevalența ICC este egală în dependență de gender, iar la vârstă tânără ea este mai frecventă la sexul masculin [2].

Factorii etiologici principali în ICC au fost cardiopatia ischemică (CI), HTA și diabetul zaharat (DZ) tip II, atestați corespunzător la 62 (95,8%), 61 (93,8%) și 15 (23%) pacienți. CI și HTA au fost atestate aproximativ în egală măsură în dependență de sex, ceea ce este în corespundere cu datele literaturii [2]. Astfel, din 62 de pacienți cu CI 33 (53,2%) erau femei și 29 (46,7%) erau bărbați ($p > 0,05$). Dintre 61 pacienți cu HTA 31 (50,9%) erau bărbați și 30 (49,1%) erau femei ($p > 0,05$). S-au determinat valorile medii ale

tensiunii arteriale sistolice (TAs) și diastolice (TAd) a bolnavilor din ambele loturi. Astfel, la bărbați (lotul I) valoarea medie a TAs a fost $141,5 \pm 20$ mmHg, iar la femei (lotul II) - 159 ± 20 mmHg ($p > 0,05$). Valoarea medie a TAd în lotul I a fost 80 ± 10 mmHg, iar în lotul II - 90 ± 10 mmHg ($p > 0,05$). DZ de tip 2 și obezitatea au fost atestați mai des la pacienții bărbați, iar hipotirozismul la femei, dar datele nu sunt concludente din cauza mică a numărului de pacienți în loturile respective ($p > 0,05$). Astfel, din 15 pacienți cu DZ tip II 10 erau bărbați și 5 femei, din 5 pacienți obezi 3 erau bărbați și 2 erau femei, din 6 pacienți cu hipotireoidie 2 erau bărbați și 4 erau femei.

A fost apreciată severitatea ICC conform clasificării NYHA [8]. Astfel, în total pe lotul de studiu, clasa funcțională (CF) I nu a fost atestată nici la un pacient, CF II - la 3 pacienți (4,6%), CF III - la 46 pacienți (70,7%) și CF IV - la 17 pacienți (26,1%). În dependență de gender, severitatea ICC după NYHA s-a prezentat după cum urmează: CF II - la 1 pacientă de sex feminin (3,0%) și 2 pacienți de sex masculin (6,2%), CF III - respectiv la 26 (78,7%) și 20 (62,5 %) pacienți și CF IV - respectiv la 7 (21,2%) și 10 (31,2%) pacienți. Rezultatele obținute atestă o predominare a pacienților cu forme severe de ICC în lotul de studiu, cu o prevalență comparabilă în dependență de sexul pacienților. Aceste date sunt comparabile cu cele din literatura de specialitate [1, 3, 4].

Pentru o analiză mai amplă a ICC am utilizat și clasificarea ACC/AHA (American College of Cardiology / American Heart Association), bazată pe modificările structurale miocardice [8]. În acest scop din lotul de studiu 41 de pacienți au fost investigați ecocardiografic. Astfel, toți pacienții au fost atribuiți stadiului C a ICC, aproximativ în egală măsură în ambele loturi de studiu (19 bărbați și 22 femei - $p > 0,05$). Stadiile A, B și D nu au fost atestate nici la un pacient. Conform rezultatelor obținute se observă o tendință majoră a pacienților să aibă un substrat patologic la nivelul structurii cardiace în asociere cu simptomatologie marcată de ICC. [2].

ICC fiind o patologie cronică debutează insidios. Inițial pacienții sunt asimptomatici, ca mai târziu, după o perioadă îndelungată de timp să progreseze cu apariția unor noi simptome în dependență de severitate. Tabloul clinic al ICC este foarte vast și depinde de predominanța insuficienței ventriculului afectat, astfel pacienții pot prezenta simptome de insuficiență ventriculară stângă (IVS), insuficiență ventriculară dreaptă (IVD) sau globală [1, 8].

Am analizat manifestările ICC la bolnavii din studiu. În total pe lot 21 de pacienți (32,3%) au prezentat manifestări clinice ale IVS, 5 pacienți (7,7%) au prezentat manifestări clinice ale IVD și 39 pacienți (60,0%) au prezentat manifestări clinice ale insuficienței cardiace globale.

Astfel, manifestările legate de IVS au fost dispneea de grade variate și fatigabilitatea la toți 65 bolnavi (100%), cu crize de astm cardiac la 30 pacienți (46,1%, din ei 16 bărbați și 14 femei, $p > 0,05$), cianoza la 11 pacienți (16,9%, dintre ei 6 bărbați și 5 femei, $p > 0,05$), raluri bazale subcrepitante la 17 pacienți (26,1%, dintre ei 5 bărbați și 12 femei, $p < 0,05$).

Manifestările legate de IVD au fost simptome gastrointestinale la 10 pacienți (15,3%, dintre ei 6 femei și 4 bărbați, $p > 0,05$), edeme periferice la 39 pacienți (60%, dintre ei 21 femei și 18 bărbați, $p > 0,05$), acrocianoză la 5 pacienți (7,6%, dintre ei 4 femei și 1 bărbat, $p > 0,05$).

Au fost studiate semnele de insuficiență cardiacă globală prin prisma următoarelor manifestări: cardiomegalie, suflu de galop, zgomote cardiace asurzite. Astfel, a fost atestată cardiomegalie la 15 bolnavi (23,0%), dintre care 9 femei și 6 bărbați, suflu de galop la 11 bolnavi (16,9%), dintre care 7 femei și 4 bărbați, zgomote cardiace asurzite la 21 bolnavi (32,3%), dintre care 13 femei și 8 bărbați. Analizând datele obținute se observă o predominare a numărului de pacienți de gen feminin în comparație cu cei de gen masculin la capitolul insuficiență cardiacă globală, fapt care poate fi explicat prin vârsta medie mai mare a pacienților din lotul II în comparație cu lotul I, dar și de numărul relativ mic al pacienților investigați.

Reieșind din datele analizate putem conchide că bolnavii cu manifestări ale IVD izolate este mult mai mic comparativ cu cei cu manifestări ale IVS și globale ($p < 0,001$). IVD apare mai des în urma IVS odată cu progresarea afectării VS spre VD [1].

Concluzii:

1. Factorii etiologici principali în declanșarea ICC sunt cardiopatia ischemică, HTA și diabetul zaharat. Prevalența ICC crește proporțional cu vârsta, iar ponderea maximă este la vârsta peste 60 ani, cu o distribuție aproximativ egală în dependență de sex.
2. Manifestările clinice ale ICC sunt multiple și sunt expresia afectării unui sau a ambilor ventriculi. De regulă, simptomele progresează de la afectarea VS spre VD. Manifestările clinice cele mai frecvente legate de IVS sunt dispneea de grade variate, frecvent cu crize de astm cardiac, fatigabilitatea, cianoza, raluri bazale subcrepitante. Manifestările clinice cele mai frecvente legate de IVD sunt simptome gastrointestinale, edeme periferice, acrocianoză.
3. ICC este o patologie cronică cu evoluție severă în timp și pronostic nefavorabil în lipsa unui tratament adecvat.

Bibliografie

1. Botnaru V. *Bolile Cardiovasculare*. Ediție revizuită. Chișinău, Ed. „Tipografia Centrală”, 2008, 524 p.
2. Cătălina A., Avram A-G., Axente L. și coaut. *Curs de cardiologie*, an IV. Editura „Carol Davila” București. 2016. 511 p.
3. Protocol clinic național. *Insuficiența cardiacă acută și cronică la adult*. Chișinău, 2017, 72 p.
4. Ralston S., Penman I., Strachan M., Hobson R. *Davidson's Principles and Practice of Medicine, 23rd Edition*, 2016, 1440 p. ISBN-13: 978-0702070280.
5. Stouffer G., Runge M., Patterson C., Rossi J. *Netter's Cardiology 3rd edition*, 2016, 576 p. ISBN: 978-0-323-54726-0.
6. Guha K, McDonagh T. Heart failure epidemiology: European perspective. *Curr Cardiol Rev*. 2013 May;9(2):123-7. doi: 10.2174/1573403x11309020005. PMID: 23597298; PMCID: PMC3682396.
7. Buja A, Solinas G, Visca M, Federico B, Gini R, Baldo V, Francesconi P, Sartor G, Bellentani M, Damiani G. Prevalence of Heart Failure and Adherence to Process Indicators: Which Socio-Demographic Determinants are Involved? *Int J Environ Res Public Health*. 2016 Feb 19;13(2):238. doi: 10.3390/ijerph13020238. PMID: 26907316; PMCID: PMC4772258.
8. Ordinul MSMPs nr.12/70 din 27.01.2012 Cu privire la aprobarea criteriilor de determinare a desabilității la persoanele adulte. <https://www.ms.gov.md/sites/default/files/legislatie/fdd.pdf>

CZU: 616.24-002-02:616.98:578.834.1:616.379-008.64

ASPECTE CLINICO-PARACLINICE ALE PNEUMONIEI VIRALE SARS-COV 2 LA PACIENȚII CU DIABET ZAHARAT TIP II

Feghiu Maria¹, Bugai Rodica¹, Bezu Ghenadie¹, Djaman Cristina¹, Feghiu Ana Maria³, Panfil Ludmila², Gorobeț Elizaveta², Margine Ludmila², Chișlaru Svetlana², Conareva Lilia², Neamțu Rada², Ceban Dumitru²

¹USMF „Nicolae Testemițanu”

²SCM „Sfântul Arhanghel Mihail”

³USM „Grigore T. Popa”, Iași

Autor corespondent: Maria Feghiu, e-mail: maria.feghiu@usmf.md

Rezumat

Pneumonia SARS Cov2 la pacienții cu diabet zaharat tip 2 are o evoluție gravă cu complicații severe. Scopul studiului a fost studierea aspectelor clinice și paraclinice ale pneumoniei SARS CoV2 la pacienții cu DZ tip II. A fost realizat un studiu retrospectiv, care a inclus 47 fișe de observație ale pacienților cu pneumonie virală SARS CoV2, tratați în secția de pneumologie a SCM” Sf. Arhanghel Mihail”. Pacienții au fost divizați în două loturi: în lotul 1- 34 pacienți cu pneumonie SARS CoV2 și DZ tip II și lotul 2 - 13 pacienți cu pneumonie virală SARS CoV2 fără DZ. Conform rezultatelor obținute dispneea s-a depistat la toți pacienții incluși în studiu, iar tusea a fost prezentă la un număr mai mare de pacienți din lotul I (85,29% vis-a-vis 76,9%). Concluzii: Pneumonia SARS CoV2 la pacienții cu DZ tip II are o evoluție mai severă (febră de durată, resorbția infiltratului pulmonar mai tardivă și mai puțin evidentă, durata spitalizării mai lungă,) decât la pacienții fără DZ.

Cuvinte-cheie: COVID -19, pneumonie virală, diabet zaharat tip II

Summary**Clinical - paraclinical aspects of viral sars-cov 2 pneumonia in patients with type ii diabetes**

Pneumonia SARS Cov2 in patients with type 2 diabetes has a difficult evolution with serious complications. The purpose of the learning was to study the clinical and paraclinical aspects of SARS CoV2 pneumonia in patients with type II diabetes. A retrospective study was carried out, which included 47 observation sheets of patients with SARS CoV2 viral pneumonia treated in the pneumology department of MCH “Sf. Arhanghel Mihail”. Patients were divided into two groups: in group 1-34 patients with SARS CoV2 pneumonia and type II diabetes and group 2 - 13 patients with SARS CoV2 viral pneumonia without diabetes. According to the obtained results, dyspnea was found in all patients included in the study, and cough was present in a higher number of patients in group I (85,29% vs 76,9%). Conclusions: Pneumonia SARS CoV2 in patients with type II diabetes has a more difficult evolution (long-term fever, later and less obvious resorption of pulmonary infiltrate, longer duration of hospitalization) than in patients without diabetes.

Keywords: COVID-19, viral pneumonia, type II diabetes

Резюме**Клинико-параклинические аспекты вирусной sars-cov 2 пневмонии у больных диабетом 2 типа**

Пневмония SARS Cov2 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа имеет тяжелое течение с серьёзными осложнениями. Целью исследования было изучение клинических и параклинических аспектов пневмонии SARS-CoV2 у пациентов с СД II типа. Было проведено ретроспективное исследование, которое включало 47 историй болезни пациентов с вирусной пневмонией SARS CoV2, находившихся на лечении в отделении пульмонологии ГКБ «Св. Архангел».

Михаил». Пациенты были разделены на две группы: в 1-ю группу вошли 34 пациента с пневмонией, вызванной SARS-CoV2, и СД II типа, во 2-ю группу вошли 13 пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV2, без СД. Согласно полученным результатам, одышка была выявлена у всех больных, включенных в исследование, а кашель присутствовал у большего числа пациентов из группы I (85,29% против 76,9%). Выводы: Пневмония SARS-CoV2 у пациентов с СД II типа имеет более тяжелое течение (длительная лихорадка, более позднее и менее выраженное рассасывание легочного инфильтрата, более длительные сроки госпитализации), чем у пациентов без СД.

Ключевые слова: короновирусная инфекция, вирусная пневмония, сахарный диабет II типа

Întroducere. Persoanele cu diabet zaharat au risc crescut de evoluție gravă, complicații severe și deces cauzate de virusul COVID-19[9].

Studiile epidemiologice au identificat alți factori decât hiperglicemia care sporesc riscul în rândul pacienților cu diabet zaharat care sunt infectați cu COVID-19. Acestea includ vârsta avansată, inflamația sistemică, comorbidități, obezitatea, hipertensiunea, boala arterelor coronariene, boala renală cronică și un istoric de accident vascular cerebral sau insuficiență cardiacă[2,3].

Persoanele cu diabet zaharat sunt mai predispuse la infecția cu SARS-CoV-2, iar severitatea bolii este în creștere. Legăturile patogene dintre DZ și COVID-19 includ homeostazia alterată a glucozei, eliberarea crescută de citokine care duce la furtuna de citokine și stresul oxidativ sporit. Alterarea sistemului imunitar, exprimarea crescută a enzima de conversie a angiotensinei 2 (ACE-2) și alte enzime precum furina sunt, de asemenea, cruciale la diabetici, crescând riscul de infecție. Căile patologice preexistente la indivizii hiperglicemici cresc riscul de infecțiozitate și sunt responsabile pentru leziuni tisulare și mortalitate crescută[9].

Prevalența diabetului zaharat la pacienții infectați cu coronavirus variază în diferite țări între 20% și 50%[10]. Mai mult decât atât, pacienții cu COVID-19 și diabet dezvoltă mai des forme severe și critice, fiind însoțite de o mortalitate sporită comparativ cu persoanele fără diabet[3,10]. La moment se consideră că prezența diabetului zaharat și nivelul seric al glucozei constituie factori predictivi independenți ai morbidității și mortalității pacienților cu SARS-CoV-2[10]. Acest fapt impune necesitatea stringentă a studierii aspectelor particulare ale COVID-19 la persoanele cu diabet zaharat. Diabetul zaharat se caracterizează prin inflamație cronică subclinică, însoțită de multiple dereglări metabolice și vasculare, ce ar putea constitui un factor patogenetic important al susceptibilității sporite către infecția cu SARS-CoV-2[10].

Examinarea clinică cardiopulmonară poate evidenția fibroză pulmonară, revărsat pleural, prezența suflurilor cardiace, frecătură pericardică, zgomote cardiace supraadăugate, jugulare turgescențe, raluri crepitante fine, bazal, bilateral sau prezența edemului periferic[6,11,12].

Datele de laborator arată o serie de diferențe cu semnificație statistică, cele mai importante fiind cele ce relevă un nivel mai mare al inflamației și un status procoagulant crescut al pacienților cu forme severe, informațiile fiind în concordanță cu cele relevate de literatura medicală [4].

Bolnavii critici au un număr mai mare de leucocite, nivel mai mare al proteinei C reactive, lactatului seric, glicemiei, troponinei; raportul dintre numărul de neutrofile și limfocite este mai mare în formele severe[4].

La radiografia pulmonară se determină opacități în „sticlă mată” cu tendința de a se localiza în periferie și bazal, bilateral, care cu timpul pot conflua, rezultând în consolidări mai dense [7].

Pacienții cu forme severe de COVID-19 sunt mult mai în vârstă și prezintă mai multe comorbidități (în special obezitate, suferințe cardiovasculare, diabet zaharat sau malignități)[4]. Expresia ACE-2 indusă de medicamente antidiabetice poate crește rata de intrare virală. Cu toate acestea, multe dintre aceste medicamente pot avea și efecte benefice. Prin urmare, este necesară prudență atunci când prescriem astfel de medicamente. Cu toate acestea, mecanismul de bază exact pentru efectul diferențial la persoanele cu și fără diabet necesită studii suplimentare[9].

Scopul: Studiarea aspectelor clinice și paraclinice ale pneumoniei virale SARS –COV-2 la pacienții cu diabet zaharat tip II.

Materiale și metode. A fost realizat un studiu prospectiv, care a inclus 47 de pacienți, tratați în secția de pneumologie a SCM „Sf. Arh. Mihail” în perioada pandemiei (din iunie 2020 până în aprilie 2022). Pacienții au fost repartizați în două loturi:

În lotul I au fost incluși 34 pacienți (17 bărbați și 17 femei), cu vârsta medie 59,5+ 2,2 ani cu diagnosticul pneumonie virală SARS-COV-2 și DZ (lotul de studiu).

În lotul II au fost incluși 13 pacienți (6 bărbați și 7 femei) cu vârsta medie 58,5+4,17 ani cu pneumonie virală SARS-COV-2 fără DZ (lotul de referință).

Diagnosticul de COVID - 19 a fost confirmat prin investigații clinico-paraclinice, conform protocolului clinic național (PCN). Toți pacienții au fost supuși unui plan unic de examinare în cadrul căruia s-a efectuat: anamneza, examenul fizic al pacientului, probele de laborator (hemoleucograma, nivelul glicemiei, analiza generală a urinei, proteina-c (PCR), ureea, D-dimerii, fibrinogenul, lactatdehidrogenaza), R-grafia pulmonară, ECG. Evoluția clinică a bolii a fost urmărită zilnic prin efectuarea examenului clinic, evaluarea plus- oximetriei, aprecierea repetată a glucozei, prin repetarea examenului radiologic la 7-8 zi și la externare. Metode statistice utilizate: media aritmetică, deviația standard, eroarea mediei aritmetice.

Rezultate și discuții

Debutul pneumoniei SARS CoV2 la pacienții din lotul I a fost mai insidios cu subfebrilitate, care a persistat la 6 (17,7%) pacienți până la 14 zile, comparativ cu debutul acut, cu febră mai ridicată de 38 la pacienții fără diabet. Rezultate asemănătoare au fost menționate și de către alți autori [11] și probabil pot fi explicate prin statutul imunocompromis la pacienții cu DZ II. Dispneea s-a depistat la toți pacienții incluși în studiu.

Pacienții din lotul I și lotul II au prezentat diferite grade de dispnee: ușoară în 26,4% vs 46,1% cazuri, moderată în 23,5% vs 37,7% și pronunțată în 38,2% vs 23% cazuri. Aceste date confirmă faptul, că pneumonia SARS CoV2 la pacienții cu DZII evoluează cu grade mai severe de dispnee indicând o evoluție gravă a bolii. Tusea a fost prezentă la majoritatea pacienților. Un alt simptom prezentat de majoritatea pacienților incluși în studiu a fost fatigabilitatea (94,11% vs 92,30%), care s-a menținut și la externare în 44,1% vs 38,4% cazuri. Am depistat o creștere semnificativă a cefaleei la pacienții cu pneumonie virală

SARS CoV2 și diabet zaharat comparativ cu pacienții din lotul II, care nu au diabet zaharat (82,5% vs 41,5%), polidipsia a fost depistată la majoritatea pacienților din lotul I - 32 (94,11%) și la 8 (61,5%) pacienți din lotul II. Aceste rezultate pot fi explicate prin decompensarea diabetului zaharat la pacienții cu pneumonie virală SARSCoV2, fapt susținut și de dezechilibrul glicemic pronunțat la acești pacienți [Tabelul 1]. Datele examinării obiective nu diferă esențial. În ambele loturi a fost depistată submatitatea și crepitația bilaterală, care s-a menținut și la externare (14,7% vs 7,79%). Nivelurile SaO2 sunt prezentate mai jos.

Nivelul SaO2 la pacienții cu pneumonie SARS CoV2

SaO2	Lotul I	Lotul II
↑ 95%	13 (38,23%)	7 (53,84%)
91 – 94 %	8 (23,53%)	3 (23,07%)
86 – 90 %	7 (20,58%)	2 (15,38%)
85 – 81 %	4 (11,76%)	-
↓ 80 %	2 (5,88%)	1 (7,69%)

Tabelul 1.**Prezentarea clinico-evolutivă a pneumoniei virale COVID-19**

Criteriul clinic	La internare		La a 7 zi de tratament		La a 14 zi de tratament		La externare	
	Lotul I	Lotul II	Lotul I	Lotul II	Lotul I	Lotul II	Lotul I	Lotul II
Dispnee	100%	100%	44,12%	46,15%	38,23%	38,46%	5,88%	-
Tuse	82,35%	76,92%	76,47%	61,53%	29,41%	23,07%	14,70%	15,38%
Febră	73,52%	61,53%	38,2%	30,76%	17,7%	-	-	-
Anosmie, Ageuzie	41,17%	61,53%	35,29%	46,15%	26,47%	38,46%	20,58%	30,76%
Cefalee	82,5%	41,5%	52,94%	46,15%	29,41%	23,07%	14%	-
Xerostomie, polidipsie	85,29%	61,5%	64,70%	23,07%	35,29%	7,69%	23,52%	-
Fatigabilitate	94,11%	92,30%	94,11%	84,61%	73,52%	53,84%	44,11%	38,46%
SaO2 scăzută (<95%)	44,68%	12,70%	50,0%	15,38%	32,92%	7,69%	17,64%	7,69%
Submatitate	82,35%	84,61%	64,70%	53,8%	41,17%	30,76%	-	-
Raluri crepitante bilateral	82,35%	84,61%	64,70%	53,8%	41,17%	30,76%	14,70%	7,69%
Tahipnee	67,64%	69,23%	32,35%	23,07%	14,70%	7,69%	-	-
Tahicardie	76,47%	76,92%	52,94%	61,53%	23,52%	15,38%	-	-
Leucocite	↓/N	↓/N	N/↑	N/↑	↑/N	N	N	N
Limfocite	↑/N	↑/N	N	N	↓/N	↓/N	N	N
Trombocite	N	N	↓	↓	↓	N	↓/N	N
VSH	↑	↑/N	↑	↑	↑	N	↑/N	N
Albuminele serice	N/↓	N/↓	↓	↓	↓	↓/N	N	N
proteina C-reactivă	↑	↑	↑	↑/N	↑/N	↑/N	↑/N	N
D - Dimerii	↑	↑ N	↑/N	↑/N	N/↑	N	N	N
LDH	↑/N	↑/N	↑/N	↑/N	N/↑	N	N	N
Feritina	N/↑	N/↑	↑/N	↑/N	N/↑	N/↑	N	N
Procalcitonina	N/↑	N/↑	↑/N	↑/N	N/↑	N/↑	N	N
Glucosa în sângele periferic	↑	↑/N	↑	N/↑	↑	N/↑	↑	N
Nivelul lactatului	↑/N	↑/N	↑	N/↑	↑/N	N/↑	N/↑	N

↓ – scăzut, ↑ – majorat, N - normal

Analizând aceste date observăm, că la pacienții cu pneumonie virală SARS CoV2 nivelurile SaO2 sunt scăzute la majoritatea pacienților din ambele loturi, însă cu scăderi mai pronunțate la pacienții cu pneumonie virală SARS CoV2 și diabet zaharat, din care cauză toți pacienții evaluați au primit terapie cu O2 pe toată perioada spitalizării, iar 3 pacienți din lotul de bază au primit O2 terapie prin CPAP. În rezultatul terapiei cu O2 se înregistrează o dinamică pozitivă a SAO2. La 4 pacienți (11,76%) din lotul I se atestă creșterea nivelului de SaO2 în timpul primei săptămâni, la 6 pacienți (17,64%) - în a doua săptămână, la 5 pacienți (14,70%) - în a treia săptămână și 6 pacienți (17,64%) au avut necesitate de O2 terapie după externare din spital. În lotul II saturația cu O2 a crescut în prima săptămână la 2 (15,38%) pacienți, la 3 pacienți (23,07%) în a doua săptămână, la 1 pacient (7,69%) - în a treia săptămână și 1 pacient (7,69%) a avut necesitate de oxigenoterapie după externare. Rezultatele clinice și paraclinice sunt prezentate în tabelul 1.

Nivelurile markerilor proinflamatori (lactatdehidrogenaza, PCR, feritina, numărul leucocitelor, limfocitelor, VSH) au fost crescute în ambele loturi (84,8% vs 82,7%), iar niveluri crescute ale D-dimerilor s-au depistat la majoritatea pacienților din lotul de bază (88,5% vs 20,4%), indicând la pacienții cu pneumonie virală SARS-cov2 și DZII instalarea unei stări de hipercoagulare. Rezultate asemănătoare prezintă și alți autori[5], care menționează chiar și cazuri de coagulări diseminate intravasculare.

S-au depistat modificări ale metabolismului glucidic la majoritatea pacienților din lotul I din care cauză 24 pacienți din acest lot au urmat insulinoterapie (70,59%), iar 10 (29,41%) au primit tratament cu antidiabetice per os. Au fost depistate următoarele niveluri ale glicemiei la pacienții din lotul I: la 14 (53,84%) pacienți > 20 mmol/l, la 10 (29,41%) - 15,1 - 20,0 mmol/l, la 7 (20,58%) - 10,1 - 15,0 mmol/l, la 3 (8,82%) pacienți 5,6 - 10,0 mmol/l.

La 5 pacienți (38,46%) din lotul II nivelul de glucoză a fost în limitele normei, la 3 pacienți (23,07%) nivelul de glucoză pe parcursul spitalizării s-a majorat, cu normalizarea ulterioară la 2(15,3%) pacienți, iar la 1 pacient(15,38%) - nivelul glucozei rămâne ridicat la externare [Tabelul 2].

Din datele expuse observăm creșteri semnificative ale glicemiei la majoritatea pacienților din lotul I, însă s-au depistat hiperglicemii și la unii pacienți cu pneumonie SARS -COV 2 fără DZ II - 5(11,3%), care pot fi explicate prin terapia cu glucocorticoizi. Hiperglicemia după datele unor autori[8] ar putea majora riscul replicării virale prin intermediul creșterii directe a concentrației de glucoză în secrețiile pulmonare, precum și ar putea

inhiba răspunsul imun antiviral. În baza rezultatelor obținute putem spune, că virusul Covid-19, poate decompensa evoluția diabetului zaharat și chiar poate predisune pacienții fără diabet în antecedente către această patologie. Date asemănătoare au fost menționate în literatura de specialitate, care confirmă, că sunt indivizi care dezvoltă diabet post Covid, iar explicațiile curente ar putea fi disfuncția sistemului renină - angiotenzină - aldosteron (SRAA), afectarea virală a insulelor Langerhans cu formarea anticorpilor-anti insule Langerhans [8].

Tabelul 2.

Valorile medii ale glicemiei în sângele periferic la pacienții incluși în studiu

Indice / valori de referință	M±ES		Nr. de pac. (%)	
	I	II	I	II
Glucoza <5,5 mmol/l	21,2± 4,36	10,3±1,23	34 (100%)	8(61,5%)

Rezultatele obținute la studierea duratei spitalizării scot în evidență o durată mai lungă de spitalizare a pacienților din lotul I și confirmă o evoluție mai severă a pneumoniei SARSCoV2 la pacienții cu DZ II.

Durata spitalizării pacienților cu pneumonie SARS CoV2

Zile/pat	Lotul I	Lotul II
7 - 10 z/p	7 (20,58%)	5 (38,46%)
11 - 14 z/p	12 (35,29%)	4 (30,77%)
15 - 19 z/p	10 (29,41%)	3 (23,07%)
20 - 21 z/p	5 (14,7%)	1 (7,69%)

Conform rezultatelor radiologice s-a depistat afectare pulmonară bilaterală la toți pacienții din lotul I și la 11 (92,3%) din lotul II. La 2 pacienți din lotul II s-a depistat pneumonie unilaterală bazală pe stânga, care rapid a evaluat spre consolidare pulmonară asociată cu o evoluție clinică severă la a 7- 12 zi după instalarea simptomelor. Unul dintre semnele specifice radiologice ale pneumoniei virale SARS-CoV 2 a fost localizarea multifocală periferică a infiltratelor pulmonare cu implicarea preponderentă a lobilor inferiori depistată la pacienții din studiu și care a fost raportată și de către autorii altor studii[1]. S-a depistat, că pacienții din lotul II cu pneumonie bilaterală au avut mai multe comorbidități. Cea mai frecventă comorbiditate în lotul de bază a fost HTA 21(61,7%), urmată de obezitate 12(35,2%) comparativ cu lotul II - HTA a fost depistată la 6 (46,1%) iar obezitatea la 1 pacienți (0,8%). S-a observat, că primele semne de resorbție ale infiltratelor pulmonare au apărut mai târziu la pacienții din lotul I -la 8-9 zile la 12(35,2%) ,iar la pacienții din lotul II-la a 6 zi - 8(61,5%) pacienți, iar 4(1,1%) pacienți din lotul de studiu s-au externat la a 16- 17 zi de spitalizare cu resorbție parțială [Fig.1; Fig.2].

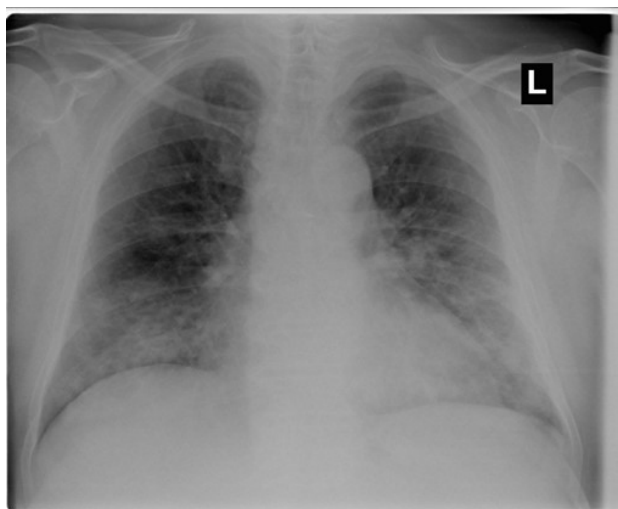


Figura 1. Radiografia cutiei toracice la pacient cu DZ tip II la internare. Descrierea Rg: Condensare neomogenă bilateral, preponderent bazal.



Figura 2. Radiografia cutiei toracice la același pacient la a 17 zi de tratament. Descrierea Rg: Dinamica pozitivă – resorbția incompletă pe stânga, parțială pe dreapta.

În baza acestui studiu remarcăm faptul, că rezultatele obținute denotă modificări elocvente în aspectele clinic - evolutive ale pneumoniei virale SARS CoV2 la pacienții cu DZII, dar care necesită studii ulterioare pe un lot mai mare de pacienți.

Concluzii:

1. Pneumonia SARS CoV2 la pacienții cu DZ II are o evoluție mai severă (febra de durată, resorbția infiltratului pulmonar mai tardivă și mai puțin evidentă, durata spitalizării mai lungă) decât la pacienții fără diabet.
2. Infecția SARSCoV2 poate decompensa DZ II și poate predispuce pacienții fără diabet în antecedente către această patologie.

Bibliografie

1. Churruca M., Martinez-Besteiro El., Counago F. and Landete P. COVID-19 pneumonia: A review of typical radiological characteristics. *Radiol.* 2021 Oct;28: 13(10):327-343. Published online 2021 Oct 28. doi:10.4329/wjr.v.13i10.327 PMID: 34786188.
2. Cromer S. J., Colling C., Schatoff D., Leary M., Stamou M. I., Selen D. J., Putman M. S., Wexler D. J. Deborah J.W. Newly diagnosed diabetes vs. pre-existing diabetes upon admission for COVID-19: Associated factors, short-term outcomes, and long-term glycemic phenotypes // *Journal of Diabetes and its Complications*, Vol. 36, Is 4, April 2022, 108145. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2022.108145>
3. Czupryniak L., Dicker D., Lehmann R. et al. The management of type 2 diabetes before, during and after Covid-19 infection: what is the evidence?. *Cardiovasc Diabetol* 20, 198 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01389-1>
4. Giubelan L., Dragonu L., Stoian A.C., Dumitrescu F. O analiză intermediară a formelor medii și severe de COVID-19 tratate în Clinica de Boli Infecțioase Craiova// *Revista Română de Boli Infecțioase – Volumul XXIII, Nr. 4, An 2020, p. 272 – 276.*
5. Guisado-Clavero M., Herrero-Gil A., Prrez-Alvarez M., Castelo-Jurado M., Marinas A.H., Ruiz V.A., Iarrondo I.G., Menendez-Orenga M., Ares-Blanco S. Clinical characteristics of SARS-CoV-2 pneumonia diagnosed in a primary care practice in Madrid (Spain). *BMC Family Practice* volume 22, Article number: 83(2021).
6. Iancu M.A., Condur L.M., Eremia I., Ticărașu A., Diaconu C.C., Matei D. Management of the patient with persistent symptoms after COVID-19 in primary care// *Romanian Journal of Medical Practice – Vol. XVI, No. 1 (75), 2021, p. 42 - 45.*
7. Protocol clinic Național «Infecția cu coronavirus de tip nou COVID-19» editia VII aprobat prin ordinul MS nr.32 din 19.01.2022, p. 101.
8. Roberts J., Pritchard A.L., Treweeke A.T., Rossi A.G., Brace N., Cahill P., MacRury S.M., Wei J. and Megson I.L. Why Is COVID-19 More Severe in Patients With Diabetes? The Role of Angiotensin-Converting Enzyme 2, Endothelial Dysfunction and the Immunoinflammatory System. 2021 Feb 3;7:629933.
9. Sen S, Chakraborty R, Kalita P, Pathak MP. Diabetes mellitus and COVID-19: Understanding the association in light of current evidence. *World J Clin Cases.* 2021 Oct 6;9(28):8327-8339. doi: 10.12998/wjcc.v9.i28.8327. PMID: 34754842; PMID: PMC8554438.
10. Vudu S., Cazac N., Munteanu D., Vudu L. Impactul COVID-19 la pacienții cu diabet zaharat și alte maladii endocrine// *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*, 2020 Vol. 24(2), p. 49-59.
11. Wong AW, Shah AS, Johnston JC, Carlsten C, Ryerson CJ. Patient-reported outcome measures after COVID-19: a prospective cohort study. *Eur Respir J.* 2020 Nov 26;56(5):2003276.
12. Xiong Q, Xu M, Li J, et al. Clinical sequelae of COVID-19 survivors in Wuhan, China: a single-centre longitudinal study. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27:89.
13. Андреева А. В., Маркова Т. Н., Анциферов М. Б. Особенности ведения пациентов с сахарным диабетом и COVID-19// *Доктор.Ру.* 2021; 20(2): 11 – 20. DOI: 10.31550/1727 – 2378 – 2021-20-2-11-20

ASPECTELE ERORILOR DE DIAGNOSTIC AL TUBERCULOZEI PULMONARE ÎN CONDIȚIILE PANDEMIEI COVID-19

Kulcițkaia Stela¹, Popa Vasile², Osipov Tatiana¹,
Paladi Carmina², Ivanov Igor¹

¹Disciplina de Pneumologie și Alergologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

²IMSP Spitalul Clinic Municipal de Ftizio pneumologie

Autor corespondent: Stela Kulcițkaia, e-mail: stela.kulcitkaia@usmf.md

Rezumat

Eroarea medicală este una dintre cauzele deceselor în întreaga lume. În pofida progresului rapid în domeniul tehnologiilor medicale, frecvența erorilor de diagnostic rămâne actuală. Tuberculoza (TB) este unica maladie cauzată de un singur agent patogen cu cel mai mare număr de decese, fiind o maladie care poate fi prevenită și vindecată. TB este o boală infectoțioasă, care după impactul asupra mortalității este depășită doar de HIV și de curând de COVID-19. Conform datelor OMS pandemia COVID-19 a determinat o reducere a cazurilor de TB diagnosticate. Acest studiu este unul descriptiv și retrospectiv al cazurilor de TB pulmonară cu erori în procesul de diagnosticare al bolii. A fost constatat că la bolnavii cu erori în procesul de diagnosticare al TB predomină forma clinică de TB pulmonară infiltrativă (94%) și TB sensibilă (90%) cazuri. Depistarea bolnavilor cu TB a fost în 82% cazuri pe calea pasivă, cea mai frecventă „mască” a fost cea „Pneumonică”. Cauzele ce provoacă erori în diagnosticarea TB sunt: adresarea tardivă la medic, incomplianța diagnostică a bolnavilor, tratamentul desinestătat, vigilența joasă a medicilor față de această maladie. Factorii de risc în diagnosticul eronat al TB sunt: epidemiologici - contactul cu bolnav de TB pulmonară, sociali - șomajul, migrația, Alcoolismul cronic, antecedentele de detenție. În diagnosticul diferențial al TB cu alte maladii trebuie să fie evidențiate datele anamnestice și examenul microbiologic.

Cuvinte-cheie: tuberculoza, diagnosticul, factori de risc, erori.

Summary

Aspects of diagnostic errors of pulmonary tuberculosis under the conditions of the covid-19 pandemic

Medical error is one of the leading causes of death worldwide. Despite the rapid progress in the field of medical technologies, the frequency of diagnostic errors remains current. Tuberculosis (TB) is the single disease caused by a single pathogen with the highest number of deaths, being a disease that can be prevented and cured. TB is an infectious disease, which in terms of impact on mortality is surpassed only by HIV and recently by COVID-19. According to WHO data, the COVID-19 pandemic has led to a reduction in diagnosed TB cases. This is a descriptive and retrospective study of cases of pulmonary TB with errors in the diagnostic process of the disease. It was found that the clinical form of infiltrative pulmonary TB (94%) and sensitive TB (90%) cases predominate in patients with errors in the TB diagnosis process. Detection of TB patients was in 82% of cases through the passive way, the most frequent „mask” was the „Pneumonic” one. The causes that cause errors in the diagnosis of TB are: late referral to the doctor, diagnostic non-compliance of patients, unsatisfactory treatment, low vigilance of doctors towards this disease. The risk factors in the erroneous diagnosis of TB are: epidemiological - contact with a patient with pulmonary TB, social - unemployment, migration, chronic alcoholism, antecedents of detention. In the differential diagnosis of TB with other diseases, the anamnestic data and the microbiological examination must be highlighted.

Key words: tuberculosis, diagnosis, risk factors, errors

Резюме

Аспекты диагностических ошибок туберкулеза легких в условиях пандемии covid-19

Врачебная ошибка является одной из основных причин смерти во всем мире. Несмотря на стремительный прогресс в области медицинских технологий, частота диагностических ошибок остается актуальной. Туберкулез (ТБ) — это единственное заболевание, вызываемое одним возбудителем, с наибольшим числом смертей, которое можно предотвратить и вылечить. Туберкулез является инфекционным заболеванием, которое по влиянию на смертность уступает только ВИЧ и в последнее время COVID-19. По данным ВОЗ, пандемия COVID-19 привела к снижению числа диагностированных случаев туберкулеза. Это описательное и ретроспективное исследование случаев туберкулеза легких с ошибками в диагностическом процессе заболевания. Установлено, что у больных с ошибками в процессе диагностики туберкулеза преобладают клинические формы инфильтративного туберкулеза легких (94%) и чувствительного туберкулеза (90%). Выявление больных туберкулезом в 82% случаев было пассивным путем, наиболее частой «маской» был «пульмональный». Причинами, вызывающими ошибки в диагностике туберкулеза, являются: позднее обращение к врачу, диагностическая некомплектность больных, неудовлетворительное лечение, низкая настороженность врачей в отношении данного заболевания. Факторами риска ошибочной диагностики туберкулеза являются: эпидемиологические - контакт с больным туберкулезом легких, социальные - безработица, миграция, хронический алкоголизм, предшествующие места заключения. При дифференциальной диагностике туберкулеза с другими заболеваниями необходимо выделять анамнестические данные и данные микробиологического исследования.

Ключевые слова: туберкулез, диагностика, факторы риска, ошибки.

Introducere. Erorile de diagnostic reprezintă o parte importantă al erorilor medicale și sunt de obicei de origine multifactorială, cauzate de o combinație de acțiuni de sistem și prejudecăți cognitive. Aceste erori sunt frecvente în practica medicală de zi cu zi și sunt de o mare importanță în toate specialitățile. În ciuda progresului rapid în domeniul tehnologiilor medicale, frecvența erorilor de diagnostic nu a scăzut [1,4,7]. TB rămâne o boală infecțioasă cu o morbiditate și mortalitate semnificativă. Începând cu anul 1993 TB este declarată de către OMS drept o urgență de sănătate publică. Principalele obiective ale programelor de control al TB includ diagnosticarea precoce și tratamentul cât mai imediat al cazurilor contagioase, pentru a reduce transmiterea bolii [6]. Numeroase studii publicate în ultimii ani au demonstrat că diagnosticul TB este supus în multe cazuri erorilor. O eroare de diagnostic apare, dacă TB este supra- sau subdiagnosticată. Cu toate acestea, problema cea mai importantă se referă la subdiagnosticare. În condițiile actuale atestăm un polimorfism al manifestărilor clinice în TB, ceea ce impune o deosebită atenție medicilor în diagnosticarea TB, precum și un diagnostic diferențiat minuțios cu alte patologii pulmonare [1,4].

Actualmente, tendințele pozitive ale situației epidemiologice a TB, care se manifestă în ultimii 5 ani în RM, prin micșorarea indicatorilor epidemiologici, a răspândirii și mortalității TB, au fost posibile datorită reformelor din sistemul sănătății în acordarea asistenței medicale populației și optimizarea depistării și diagnosticării TB. (Figura 1).

Diagnosticul TB în ultimii ani a fost semnificativ influențat de pandemia COVID-19 care a condus către o depistare defectuasă. Conform datelor OMS

Pandemia COVID-19 a determinat o reducere a cazurilor de TB diagnosticate. OMS raportează o scădere cu 18% a cazurilor de TB între 2019 și 2020 (de la 7,1 la 5,8 milioane de cazuri) [3,8,9,10].

Scopul studiului a constatat în evaluarea erorilor în procesul de diagnosticare al TB pulmonare prin studierea particularităților clinice și evoluției bolii la adulții cu diverse erori în procesul de diagnosticare, stabilirea cauzelor și determinarea factorilor de risc în diagnosticul eronat al TB pulmonare.

Material și metode. Acest studiu este unul descriptiv și retrospectiv, efectuat prin analiza cazurilor de TB pulmonară-Caz Nou al pacienților internați pentru tratament în IMSP Spitalul Clinic Municipal de Ftiziopulmonologie Chișinău în anul 2020 cu diferite erori în procesul de diagnosticare al TB. Lucrarea reprezintă o cercetare bazată pe studiul analitic cu elemente descriptive. În cuprinsul lucrării sînt elucidate fenomene de tip: demografic, social, epidemiologic. În cadrul cercetării s-au descris elementele studiate din revista literaturii de specialitate privind erorile de diagnostic al TB pulmonare în condițiile pandemiei COVID-19. Materialul primar a fost colectat prin analiza fișelor medicale de observație clinică a pacienților, extrase din arhiva IMSP SCMF și evaluați următorii indicatori: demografic (genul, vârsta, mediul de proveniență); factorii socio-economici (economic, grupuri de risc); factorii epidemiologici (contactul TB, TB în antecedente), factorii medico-biologici (comorbidități). Deasemenea, au fost analizate și alte aspecte legate de metodele de depistare, manifestările clinice, rezultatele examenului microbiologic: microscopia sputei la BAAR, colorația Ziehl-Neelsen, examenul prin cultură pe mediul lichid (BACTEC) și solid (Lovenstein-Jensen), testul GeneXpert MTB/

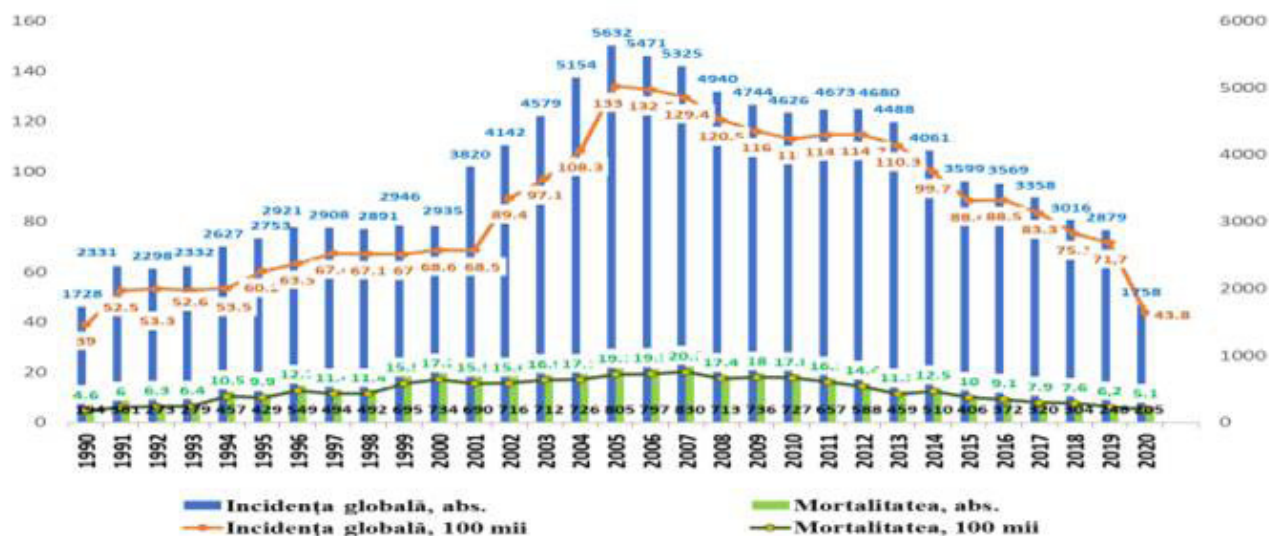


Figura 1. Incidența cazuri noi și recidive TB și Mortalitatea TB, Republica Moldova, anii 1990 – 2020 (cifre absolute și la 100 000 populație)

RIF. O atenție deosebită s-a acordat rezultatelor examenului radiologic al toracelui, dar și rezultatului tratamentului.

Rezultate și discuții. Au fost evaluate datele a 50 pacienți internați pentru tratamentul TB pulmonare în anul 2020 – perioadă pandemică COVID-19, cu diferite erori în procesul de diagnosticare a bolii. Pacienții selectați au fost distribuiți în dependență de vârstă în trei categorii: 18-30 de ani, 31-50 de ani și > 55 de ani. Vârsta cea mai expusă în cazurile analizate, cu subdiagnosticarea TB, a fost de 31-50 ani-25 (50%) pacienți, urmată de vîrsta 18-30 ani - 8 (16%) și vîrstă de peste 50 ani - 17 (34%) pacienți. Repartiția în funcție de gen a demonstrat o pondere mai mare a bărbaților, comparativ cu femeile. Bărbații au reprezentat 33 (66%) din totalul cazurilor noi, comparativ cu femeile apreciate doar la 17 (39%) din totalul cazurilor noi de TB pulmonară. Aceasta demonstrează că, în pofida predispoziției fiziologice a populației feminine, pentru dezvoltarea tuberculozei, datorată particularităților vârstei fertile, ponderea înaltă a bărbaților demonstrează rolul major al factorilor de risc sociali. În funcție de mediul de reședință, majoritatea adulților depistați cu TB prin adresare au fost din zonele urbane - 41 (82%) adulți, restul au fost din zonele rurale-9 (18%) pacienți. Tuberculoza afectează orice clasă socială, însă persoanele cu un grad mai mare de sărăcie prezintă un risc mai mare de infecție și îmbolnăvire de TB, expunând și o dificultate majoră în succesul terapeutic. Evaluând statutul economic, a fost stabilită predominarea pacienților din grupurile economice social-vulnerabile. Persoanele neangajate au reprezentat – 23 (46%), persoane cu dizabilități – 2 (4%), pensionari -6 (12%). Persoanele angajate în câmpul muncii – cu un venit material stabil, au fost în 38% din numărul total de cazuri. Printre factorii de risc care influențează rezistența scăzută a macroorganismului la infecție a prevalat șomajul, stabilit în 21 (42%) cazuri și contact TB - 20 (40%). Și alți factori de risc au mai fost evidențiați, precum: migrația -7 (14%), vârsta de pensionare – 6 (12%), etilism cronic – 5 (10%), antecedente de detenție – 3 (6%), dizabilitatea - 2 (4%). Dezvoltarea procesului tuberculos depinde și de caracterul contactului cu sursa bacilară. Astfel 9 pacienți au avut contact ocazional cu persoane bolnave de TB, reprezentând 18% din cazuri, iar contact apropiat – 11 (22%) cazuri. Nu au prezentat contact cu bolnavi de TB 60 % bolnavi. Rezultatele obținute demonstrează masivitatea infecției tuberculoase în comunitate și denotă efectuarea suboptimală a măsurilor controlului infecțios.

Evaluând căile de depistare a pacienților selectați am constatat că pe cale pasivă au fost depistați 41(82%), transferați din alte instituții medico-sanitare cu suspiciunea diagnosticului de TB

- 8 (16%), și adresați direct la secția de internare a Spitalului Clinic Municipal de Ftiziopneumologie – 1 (2%). În lotul de studiu au fost evidențiate atât componentele sindromului bronho-pulmonar (tuse seacă, durere toracică, expectorații muco-purulente) cât și sindromul de impregnare infecțioasă (astenie, inapetență, transpirații nocturne, scădere în pondere). În lotul de studiu sindromul de impregnare infecțioasă a fost apreciat cu calificativul pronunțat în 9 (18%) cazuri, moderat-27 (54%) cazuri și ușor-14 (28%) cazuri. Semnele clinice ale sindromului bronho-pulmonar au fost exprimate pronunțat în 5 (10%) cazuri, moderat în 34 (68 %) cazuri, iar în 11 (22%) cazuri au avut evoluție ușoară.

Este semnificativ că 1/4 din numărul total de cazuri incluse în studiu au avut confirmat și infecția cu virusul SARS-CoV-2, la diferite etape de evoluție a TB pulmonare, cu diverse forme clinico-evolutive – de la ușoară pînă la foarte gravă.

Studiul a demonstrat că la adulți s-au comis erori de diagnostic al tuberculozei, din cauza debutului bolii sub forma diferitor „măști”. Astfel, TB a fost subdiagnosticată la această categorie de pacienți din cauza polimorfismului de manifestări clinice, simptomele specifice bolii fiind „mascate” de sindroame caracteristice altor afecțiuni. La 46% din pacienți, boala a evaluat cu simptome specifice pneumoniei: febră înaltă, tuse, dureri toracice, dispnee. Masca pseudo-bronșică a fost înregistrată în 24% cazuri, fiind urmată de gripală- 12%, neoplazică-12%, laringiană - 4%, gastro-intestinală - 2%. Un număr foarte mare de adulți, la care s-au stabilit erori în procesul de diagnosticare a TB, au avut diverse asociații premorbide. Bolile tractului digestiv și cardiac, sunt printre bolile concomitente care prevalează. Acestea au fost prezente cu câte 13(26%) cazuri fiecare. Locul doi îi revine anemiei cu 12 cazuri (24%). Cu boli ale sistemului respirator s-au depistat 7 cazuri (14%). S-au depistat 6 adulți cu boli ale sistemului urinar (12%) și boli ale SNC - 6 adulți (12%). Din maladiile concomitente au mai fost prezente: Hepatite virale-7 adulți (14%), HIV-4 adulți (8%), neoplasme-2 adulți (4%). Diabetul zaharat de tip II a fost înregistrat la 2 (4%) adulți.

Distribuind pacienții în dependență de forma clinico-radiologică a tuberculozei, am constatat că tuberculoza pulmonară infiltrativă a fost stabilită în majoritatea cazurilor-47(94%). Formele clinice severe, precum tuberculoza diseminată, s-au identificat doar la 2(4%) cazuri, iar TB nodulară-1(2%)caz.

Evaluând particularitățile microbiologice ale pacienților investigați, am constatat, că examenul microscopic a fost pozitiv la 11 (22%). Examenul prin cultură la MBT prin metoda BACTEC a fost pozitiv la 30 (60%) cazuri, iar 23(46%) adulți au fost pozitivi în

cultura prin metoda clasică. Metodele molecular-genetice, în special metoda Gene Xpert MTB/Rif, a oferit rezultate pozitive la 17 (34%) cazuri. (Figura 2). Evaluând pacienții în dependență de rezultatul testelor convenționale de investigare a sensibilității la medicamentele antituberculoase de linia întâi, am constatat, că TB sensibilă la tratament a fost stabilită în majoritatea cazurilor. Pacienții infectați cu sușe sensibile au constituit 45(90%) cazuri, multidrog rezistenți au constituit 4 (8%), iar monorezistent a fost un singur pacient (2%).

de tratament) - 45% și "tratament încheiat" – 23% pacienți.

Concluzii. TB pulmonară a ramas subdiagnosti-cată în condițiile pandemiei COVID-19, condiționată de diferite erori în procesul de diagnosticare. Conform datelor obținute s-a stabilit că în lotul studiat s-au depistat prin metoda pasivă- 82% cazuri, ceea ce indică la examinarea defectuoasă a grupelor de risc pentru TB. Deasemenea diagnosticarea defectuoasă a fost condiționată de condițiile de izolare în pandemia COVID-19. Astfel din cauza vigilenței joase au fost

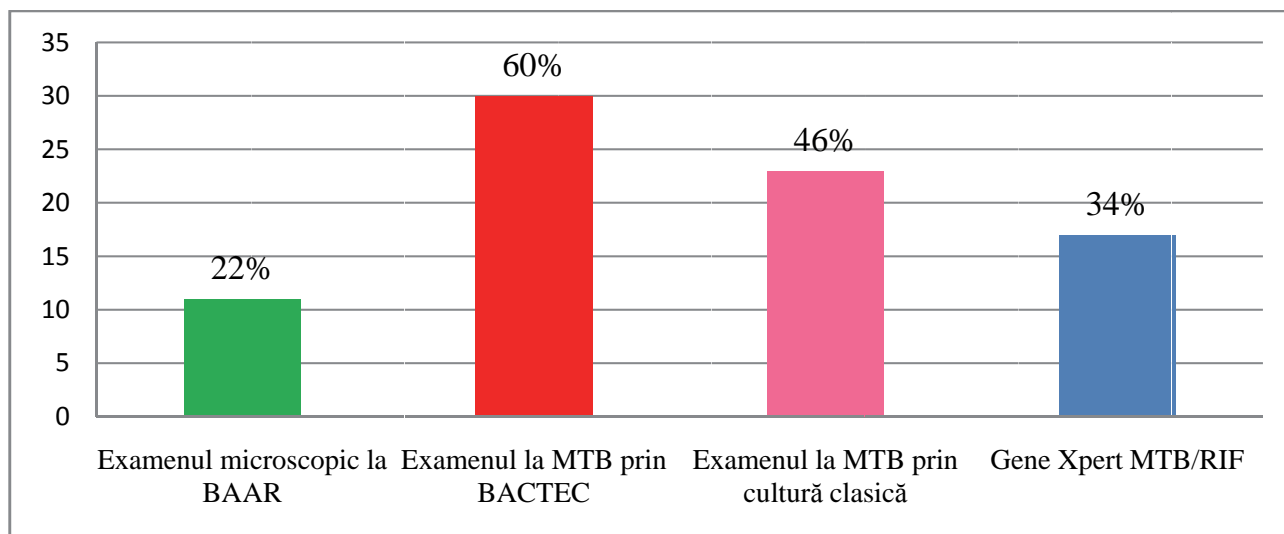


Figura 2. Confirmarea TB prin rezultatele examenului microbiologic

În procesul de diagnosticare a TB a fost utilizată și metoda radiologică, care continuă să se prezinte ca una dintre cea mai utilă și disponibilă metodă de examinare. În urma examenului radiologic efectuat, s-a stabilit că extinderea procesului tuberculos a fost diversă. Proces extins (afectare a 3 segmente și mai mult) au avut 32 de adulți (64%), proces limitat (afectare a 2 segmente) - 18(36%) cazuri. Procesul în formele pulmonare a fost localizat unilateral 22(44%) cazuri și localizare bilaterală fiind 28 (56%) cazuri. Cazuri de TB cu distrucție pulmonară a fost stabilită în 17 cazuri (34%) ce indică la adresare și depistare tardivă, iar diseminare bronhogenă – 7(14%) cazuri. Examinarea prin HRCT au avut ¼ pacienți.

Succesul terapeutic a fost monitorizat clinic, radiologic și microbiologic. Dinamică clinică prin scăderea intensității semnelor clinice s-a observat după două luni de tratament la 30% și după trei luni de tratament – la 60% pacienți. Dinamica procesului pulmonar la examenul radiologic se constată preponderant la 5 luni de administrare a tratamentului – 70% pacienți. Succesul terapeutic a fost evaluat prin rezultatele tratamentului administrat care au fost următoarele: "vindecat" (debacilare la 5 luni

depistate forme grave de TB extinsă, cu complicații. Vârsta cea mai afectată a fost între 31-50 ani (49%) - persoane tinere apte de muncă și mobile care ar prezenta risc de transmitere a infecției TB. Bărbații au fost mai frecvent cu erori de diagnosticare a TB comparativ cu femeile, reprezentând 66% din cazuri. Majoritatea adulților depistați la adresare au fost din zonele urbane - 82% cazuri.

În funcție de statutul economic, a fost stabilită predominarea pacienților din grupurile social-dez-adaptate, care au avut acces și mai redus la serviciile medicale în condițiile pandemiei COVID-19. Contactul cu sursa de infecție ramâne cu atât mai mult de importantă majoră și în condițiile de izolare -18% din cazuri au avut contact ocazional, iar 22% - contact apropiat cu persoane bolnave de tuberculoză pulmonară. Cea mai frecventă mască a fost cea „Pneumonică„. Majoritatea pacienților au fost confirmați prin examenul bacteriologic. Rata pacienților cu succes terapeutic a fost înaltă - 68%. Infecția cu SARS-CoV-2 ar fi putut interveni în evoluția TB pulmonare.

Conflict de interese. Nu a fost identificat conflict de interese.

Bibliografie

1. Botnaru V., Rusu D., Munteanu O., et al. Dificultățile de diagnostic al tuberculozei în practica internistului. Congresul II de Medicină Internă cu participare internațională. Chișinău, 2007; 176 p.
2. European Centre for Disease Prevention and Control/World Health Organization Regional Office for Europe. Tuberculosis Surveillance and Monitoring in Europe 2020 (2018 Data). Stockholm, ECDC, 2020.
3. Global Tuberculosis Report 2021; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2021 <https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021>
4. Hashem N., Diagnostic Errors in Tuberculous Patients: A Multicenter Study from a Developing Country, In: Journal of Environmental and Public Health 2018(11):1-11, 2018.
5. Programul Național de răspuns la tuberculoză pentru anii 2022-2025, Chișinău 2022.
6. Protocolul Clinic Național -123 "Tuberculoza la adult". Chișinău, 2020.
7. Rivas Ceballos, J. Physically damaged second victims by diagnostic delay in pulmonary tuberculosis of hospitalized patients. Cognitive errors with urgent need for prevention, Diagnosis, 6(3), 297-298. doi: <https://doi.org/10.1515/dx-2018-0102>.
8. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2021.
9. WHO operational handbook on tuberculosis: module 3: diagnosis: tests for tuberculosis infection. 30 September 2022.
10. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: module 3: diagnosis: tests for TB infection. 30 September 2022.

CZU: 616-06:614.21

CALITATEA VIEȚII ÎN RAPORT CU POLIMORBIDITATEA LA PACIENȚII SPITALIZAȚI ÎN SECȚIILE DE BOLI INTERNE**Sîrbu Ion, Matcovschi Sergiu**

IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Autor corespondent: Sîrbu Ion, e-mail: ion.sirbu@usmf.md**Rezumat**

Polimorbiditatea este o povară grea atât pentru pacient cât și pentru sistemul de sănătate, deoarece afectează calitatea vieții pacientului. În studiul nostru efectuat pe 50 pacienți spitalizați în secțiile de boli interne s-a propus aprecierea calității vieții în raport cu polimorbiditatea la pacienții spitalizați în staționar cu patologii somatice. Din pacienții participanți la studiu, 98% au avut cel puțin 2 patologii, numărul mediu de comorbidități fiind de $4,66 \pm 0,33$. Vârsta medie la fel a avut o importanță în structura polimorbidității. În acest articol se descrie structura polimorbidității pacienților spitalizați în secțiile de boli interne precum și corelarea cu calitatea vieții. S-a observat că polimorbiditatea este indispensabilă în practica internistului, se întâlnește foarte frecvent. Acest fenomen are efect negativ asupra calității vieții, precum și în evoluția tratamentului ulterior.

Cuvinte-cheie: polimorbiditate, calitatea vieții, boli interne**Summary****Quality of life in relation to polymorbidity in patients hospitalized in internal diseases wards**

Polymorbidity is a heavy burden for both the patient and the healthcare system, as it affects the patient's quality of life. In our study conducted on 50 patients hospitalized in internal medicine departments, it was proposed to assess the quality of life in relation to polymorbidity in patients hospitalized with somatic pathologies. Of the patients participating in the study, 98% had at least 2 pathologies, the average number of comorbidities is $4,66 \pm 0,33$. The average age was also important in the structure of polymorbidity. This article describes the structure of polymorbidity of patients hospitalized in internal medicine departments as well as the correlation with the quality of life. It has been observed that polymorbidity is indispensable in the practice of internists, it is very common. This phenomenon has a negative effect on the quality of life, as well as on the evolution of subsequent treatment.

Keywords: polymorbidity, quality of life, internal diseases**Резюме****Качество жизни в связи с полиморбидностью у пациентов, госпитализируемых в отделениях внутренних болезней**

Полиморбидность является тяжелым бременем как для пациента, так и для системы здравоохранения, так как влияет на качество жизни пациента. В нашем исследовании, проведенном на 50 больных, госпитализированных в отделения внутренних болезней, было предложено оценивать качество жизни в отношении полиморбидности у больных, госпитализированных с соматической патологией. Из пациентов, принимавших участие в исследовании, 98% имели не менее 2 патологий, среднее количество сопутствующих заболеваний было $4,66 \pm 0,33$. В структуре полиморбидности большое значение имел и средний возраст. В статье описана структура полиморбидности больных, госпитализированных в отделения внутренних болезней, а также корреляция с качеством жизни. Замечено, что полиморбидность незаменима в практике терапевтов, она очень распространена. Это явление оказывает негативное влияние на качество жизни, а также на эволюцию последующего лечения.

Ключевые слова: полиморбидность, качество жизни, внутренние болезни

Introducere. Polimorbiditatea este considerată ca prezența mai multor boli la un pacient, atât genetic sau patogenetic, cât și neînrudite între ele, ceea ce în majoritatea cazurilor se datorează modificărilor involutive ale organismului și acumulării de patologii cronice. Comorbiditatea prezintă două sau mai multe boli/sindroame la un pacient, asociate cu un singur mecanism patogenetic [4].

Polimorbiditatea este asociată cu o mortalitate mai mare, dizabilitate, efecte secundare ale tratamentului precum și utilizarea sporită a resurselor sistemului de sănătate. La fel are loc și scăderea calității vieții. Problemele tratamentului eficient al persoanelor cu boli cronice multiple reprezintă o provocare continuă. Necesitatea studiilor clinice, cuprinzând pacienții cu boli cronice multiple, și elaborarea de noi recomandări clinice, care s-ar putea baza pe practici în tratamentul pacienților polimorbiți, sunt fundamentale [7].

Scopul cercetării. Aprecierea calității vieții în raport cu polimorbiditatea la pacienții spitalizați în staționar cu patologii somatice.

Materiale și metode. Au fost examinați 50 pacienți spitalizați în perioada mai-iunie 2022 în secțiile de terapie generală în cadrul Spitalului Clinic Municipal „Sfânta Treime”, care au dat acordul de a fi chestionați. S-a colectat anamneza și s-au examinat fișele de observație clinică pentru aprecierea struc-

turii polimorbidității. Rezultatele au fost analizate statistic prin programul PAST versiunea 4.05.

Rezultate și discuții. Din pacienții participanți la studiu, 98% au avut cel puțin 2 patologii, numărul mediu de comorbidități fiind de $4,66 \pm 0,33$ ($p < 0.1$). Vârsta media a fost $61,7 \pm 13,59$ ani. Prevalența comorbidității concomitente sau polimorbiditatea este conform diferiților autori, de la 3 la 98%, în funcție de caracteristicile formării eșantionului pentru studiu (în primul rând, creștere) și estimările surselor de informație [6]. Cel mai adesea în practica unui medic există combinații de două și trei nozologii, dar în cazuri izolate (până la 2,7%) un pacient are o combinație de 6-8 boli în același timp [9]. Pentru aprecierea polimorbidității a fost folosit chestionarul Charlson. Multe versiuni ale indicelui de comorbiditate Charlson sunt utilizate în paralel, astfel încât raportarea clară a versiunii, codificarea exactă a clasificării internaționale a maladiilor și ponderarea este necesară pentru a obține transparență și reproductibilitate în cercetare. Cu toate acestea, versiunea Colegiului Regal al Chirurgicalor din Marea Britanie este actualizată și ușor de utilizat [1]. Cele mai des întâlnite patologii în lotul nostru au fost bolile cardiovasculare - 64%, obezitatea - 32%, patologia bronhopulmonară - 28%, diabetul zaharat - 20%, patologii gastro-intestinale - 20%, osteo-articulare - 20%, urogenitale - 18%, anemii - 16%, neurologice - 16%, hipotiroidie - 10%, cancer - 6%, renale - 4%, altele - 16%.

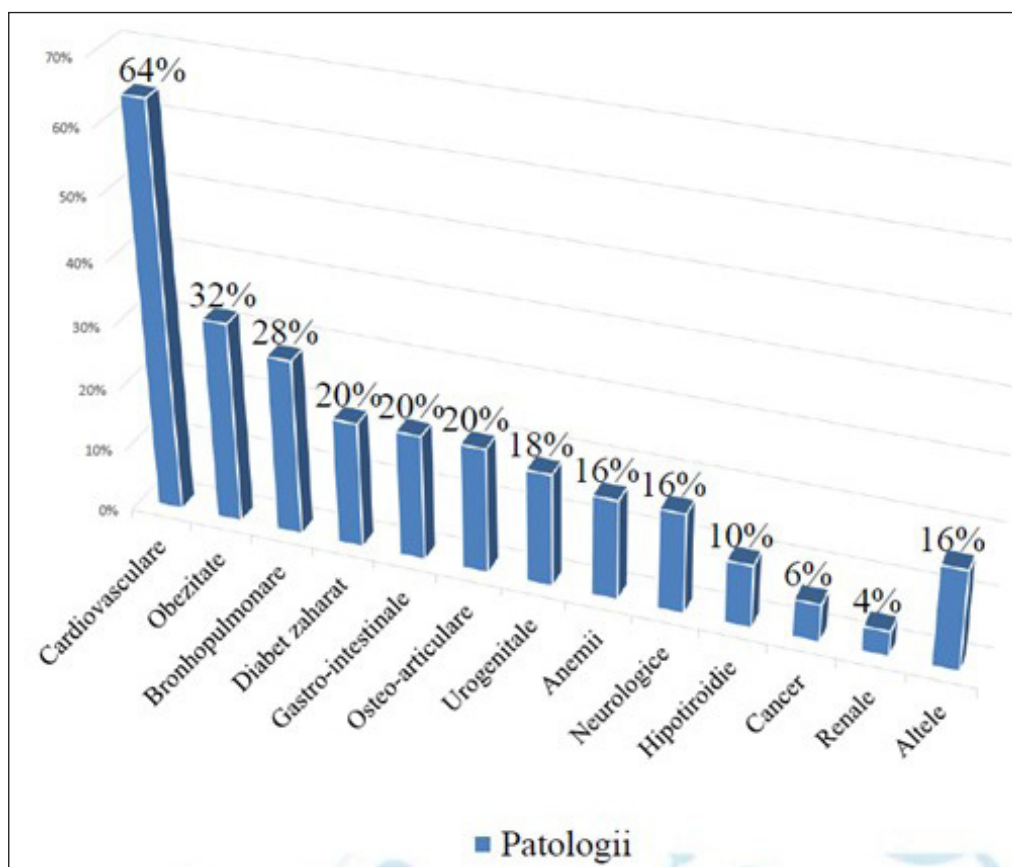


Figura 1. Structura polimorbidității.

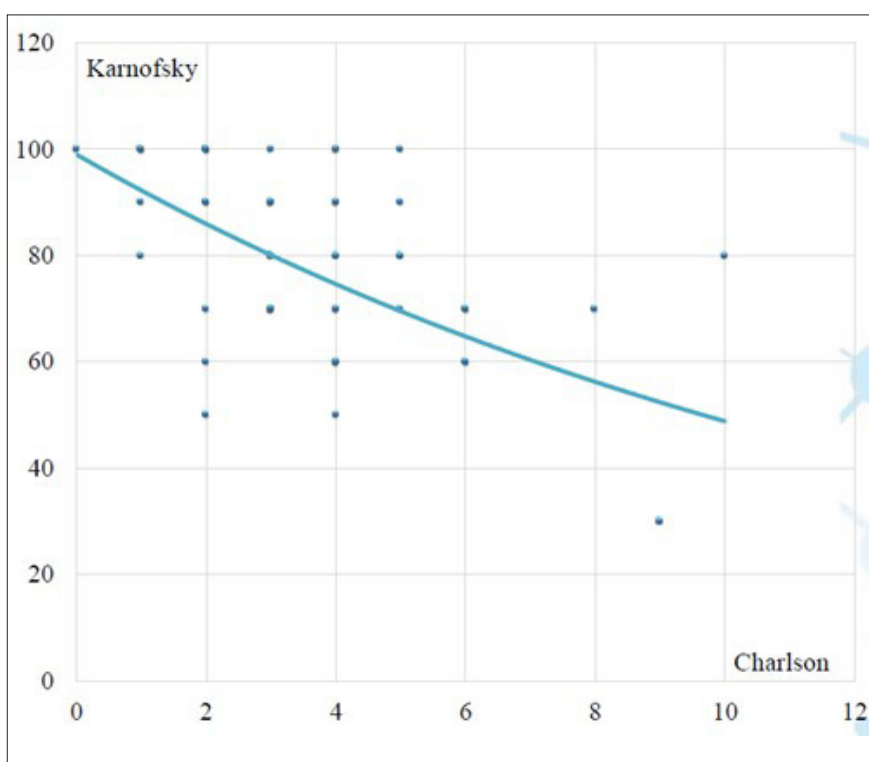


Figura 2. Corelarea calității vieții cu polimorbiditatea.

- 18%, patologiile hematologice - 16%, patologiile neurologice - 16%, hipotiroidia - 10%, cancerul - 6%, patologiile renale - 4%, altele - 16% (figura 1). S-a folosit la fel și scara de performanță Karnofsky pentru aprecierea simplificată a calității vieții [5;2]. Scara Karnofsky Performance Status a fost folosită în mod obișnuit pentru evaluarea generală a pacienților cu cancer încă de la dezvoltarea sa în 1948 [8]. Evaluarea pacientului este o abordare complexă și interdisciplinară și pentru a evalua starea de sănătate a pacienților se folosesc mai multe metode. Una din ele este scara de performanță Karnofsky, care este un instrument ce consumă mai puțin timp și măsoară starea funcțională a pacientului [3]. S-a obținut o corelație inversă moderată ($r -0,53$, $p < 0,05$) între scorurile Charlson și Karnofsky, ceea ce ne vorbește despre rolul polimorbidității nu doar în tactica de tratament sau numărul de zile-pat sau cheltuielile suportate, dar și calitatea vieții pacientului după externarea la domiciliu (figura 2).

Concluzii. Polimorbiditatea este indispensabilă în practica internistului, se întâlnește foarte frecvent. Acest fenomen are efect negativ asupra calității vieții, precum și în evoluția tratamentului ulterior.

Bibliografie

- BRUSSELAERS, N., LAGERGREN, J. *The Charlson Comorbidity Index in Registry-based Research*. *Methods Inf Med*. 2017;56(5):401-406. doi: 10.3414/ME17-01-0051. Epub 2018 Jan 24. PMID: 29582935.
- FRIENDLANDER, A., ETTINGER, R. *Karnofsky performance status scale*. *Spec Care Dentist*. 2009 Jul-Aug;29(4):147-8. doi: 10.1111/j.1754-4505.2009.00088.x. PMID: 19573040.
- GHOSN, M., IBRAHIM, T., EL RASSY, E., NASSANI, N., GHANEM, S., ASSI, T. *Abridged geriatric assessment is a better predictor of overall survival than the Karnofsky Performance Scale and Physical Performance Test in elderly patients with cancer*. *J Geriatr Oncol*. 2017 Mar;8(2):128-132. doi: 10.1016/j.jgo.2016.11.002. Epub 2016 Dec 8. PMID: 27964884.
- LAPTEVA, E., ARIEV, A., TSUTSUNAVA, M., ARIEVA, G., DYACHKOVA-GERTSEVA, D. *Comorbidity/polymorbidity - problems of terminology and application of index indicators (review)*. *Adv Gerontol*. 2021;34(3):336-344. Russian. PMID: 34409811.
- MEHTA, A., CHAI, E., BERGLUND, K., RIZZO, E., MORENO, J., GELFMAN, L. *Using Admission Karnofsky Performance Status as a Guide for Palliative Care Discharge Needs*. *J Palliat Med*. 2021 Jun;24(6):910-913. doi: 10.1089/jpm.2020.0543. Epub 2021 Feb 1. PMID: 33524302; PMCID: PMC8336248.
- AMORODSKAJA, I., BOLOTOVA, E. *Terminological and demographic aspects of comorbidity*. *Adv Gerontol*. 2016;29(3):471-477. Russian. PMID: 28525695.
- TARLOVSKAYA, E. *Comorbidity and polymorbidity - a modern interpretation and urgent tasks facing the therapeutic community*. *Kardiologiya*. 2018 Sep;58 (Suppl 9):29-38. Russian. PMID: 30312569.
- TERRET, C., ALBRAND, G., MONCENIX, G., DROZ, J. *Karnofsky Performance Scale (KPS) or Physical Performance Test (PPT)? That is the question*. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2011 Feb;77(2):142-7. doi: 10.1016/j.critrevonc.2010.01.015. Epub 2010 Feb 24. PMID: 20185330.
- ВЕРТКИН, А. *Коморбидность: история, современное представление, профилактика и лечение*. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2015;14(2):74-79. doi: 10.15829/1728-8800-2015-2-74-79

CANDIDOZA GENERALIZATĂ LA O PACIENTĂ POSTCOVID 19 - DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAT

Bugai Rodica¹, Cazacu Veronica², Garștea Ion², Postoronca Svetlana²,
Eșanu Loreta², Feghiu Maria¹, Bezu Ghenadie¹ Chișlaru Svetlana²

¹USMF „Nicolae”

²SCM „Sfântul Arhanghel Mihail”

Autor corespondent: Cazacu Veronica, e-mail: idricean_veronica@yahoo.com

Rezumat

S-a descris cazul clinic al unei paciente de 74 de ani cu pancitopenie severă, apărută după o infecție suportată cu SARS-CoV2. Cazul dat prezintă interes prin dificultatea stabilirii diagnosticului și severitatea evoluției bolii. Pancitopenia a apărut în timpul suportării de COVID-19 și a progresat în perioada postCOVID-19 pe parcursul a circa 3 luni, cu agravarea stării generale a pacientei, dezvoltarea candidemiei generalizate și deces, în pofida tratamentului administrat. Prezintă interes dificultatea stabilirii diagnosticului în perioada postCOVID-19. Candidoza, o infecție fungică oportunistă, a devenit mai răspândită pe măsură ce lumea continuă să lupte împotriva COVID-19. Este crucial să înțelegem patogeneza și mecanismul virulenței pentru a face lumină asupra progresiei bolii, în special în cazul co-infecțiilor. diferiții factori, care predispun pacienții cu COVID-19 la candidoză, interacțiunile lor și efectele individuale trebuie bine înțeleși pentru a preveni dezvoltarea co-infecțiilor oportuniste, care scad drastic șansele de supraviețuire ale pacienților.

Cuvinte cheie: COVID-19, candidoză

Summary

Generalized candidemia in a patient post COVID-19 - the differential diagnosis

The clinical case of a 74-year-old patient with severe pancytopenia, which appeared after infection with SARS-CoV2, was described. The given case is of interest due to the difficulty of establishing the diagnosis and the severity of the evolution of the disease. Pancytopenia appeared during the course of suffering from COVID-19 and progressed in the post-COVID-19 period during about 3 months, with the worsening of the patient's general condition, the development of generalized candidemia, and death, despite the treatment administered. The difficulty of establishing the diagnosis in the post-COVID19 period is of interest. Candidiasis, an opportunistic fungal infection, has become more prevalent as the world continues to battle COVID-19. It is crucial to understand the pathogenesis and mechanism of virulence to shed light on disease progression, especially in co-infections. The different factors that predispose patients with COVID-19 to candidiasis, their interactions, and individual effects must be well understood to prevent the development of opportunistic co-infections that drastically decrease patients' chances of survival.

Keywords: COVID-19, candidemia

Резюме

Генерализованный кандидоз у пациента после COVID-19 - дифференциальный диагноз

Описан клинический случай пациентки 74 лет с выраженной панцитопенией, возникшей после заражения SARS-CoV2. Данный случай представляет интерес в связи с трудностью установления диагноза и тяжестью течения заболевания. Панцитопения появилась на фоне перенесенного COVID-19 и прогрессировала в пост-COVID-19 периоде в течение около 3 месяцев, с ухудшением общего состояния больного, развитием генерализованной кандидемии и летальным исходом, несмотря на проводимое лечение. Представляет интерес сложность постановки диагноза в пост-COVID19 период. Кандидоз, оппортунистическая грибковая инфекция, стал более распространенным, поскольку мир продолжает бороться с COVID-19. Крайне важно понять патогенез и механизм вирулентности, чтобы пролить свет на прогрессирование заболевания, особенно при коинфекциях. необходимо хорошо понимать различные факторы, которые предрасполагают пациентов с COVID-19 к кандидозу, их взаимодействие и индивидуальные эффекты, чтобы предотвратить развитие оппортунистических коинфекций, которые резко снижают шансы пациентов на выживание.

Ключевые слова: COVID-19, кандидоз

CAZ CLINIC. Pacienta F. A. a.n. 1948 (74 ani), domiciliată în or. Chișinău, a fost spitalizată în mod planic pe 06.05.2022 în secția Gastroenterologie a SCM „Sfântul Arhanghel Mihail”, cu diagnosticul de trimitere „Anemie Fe deficitară”. La internare se stabilește diagnosticul de „Neo cu focar primar neidentificat”.

Acuzele la internare: Astenie generală marca-

ta, dispnee mixtă în repaos, dureri surde sâcâitoare în epigastru, greață, lipsa poftei de mâncare, xerostomie marcată, febră 37,4-39.0°C periodic, pe perioada martie - aprilie - mai scaun alternant, ultima lună semioformat, de 2 săptămâni constipații, culoare întunecată a maselor fecale (!!! pacienta primește preparate de Fe), a pierdut în greutate > de 6 kg pe parcursul ultimelor 3 luni.

Istoricul bolii – în luna februarie a suportat Infecția COVID-19, forma medie. Tratament în staționar 10 zile. Externată pe 28.02.22. După 7-10 zile apare subfebrilitate periodică 37.5-38.0°C, pe fon de antipiretice, AINS febra cedează. În luna aprilie, când febra a urcat la 39.0°C, pacienta se adresează la medicul de familie, fiind internată ulterior la IMSP SCM „Gh. Paladi” pe perioada 26.04.22-05.05.22. Externată cu Diagnosticul „Sindrom mielodisplazic. Agranulocitoză febrilă”. Diagnosticul a fost stabilit conform consultației hematologului. Ambulator pacienta este consultată repetat de către medicul hematolog, efectuat repetat punctatul medular. Din cauza persistenței sindromului astenic marcat, sindromului dispeptic pronunțat manifestat prin greață, lipsa poftelor de mâncare, pacienta se internează pe data de 06.05.2022 în SCM „Sf. Arhanghel Mihail”, secția Gastroenterologie.

Istoricul vieții – pensionară, căsătorită, are 1 copil. Bolile suportate – Histerectomie totală 2002, Cardiopatie (CP) mixta ischemică, hipertensivă, HTA gr.II; HBcor pozitiv.

Examen obiectiv - tegumentele pal-brune, aterom în regiunea posterioară a cutiei toracice, pastozitatea țesuturilor, g/limfatic cervical anterior pe stânga d1,5x1,5 cm, dur, indolor. Sistemul respirator – murmur vezicular bilateral bazal diminuat, FR -19, SPO2 -97%. Sistemul cardiovascular – zgomotele cardiace aritmice, extrasistole unice, suflu sistolic în toate punctele de auscultație. Ps- 100 b/min, FCC 100 b/min. TA 110/70mm Hg. Sistemul digestiv – limba uscată, depuneri albicioase, în plăci, multiple afte pe palatul moale, părțile laterale ale limbii. Abdomenul de formă obișnuită, sensibil la palpare în epigastriu, ficatul +4 cm de la rebordul costal, marginea rotundă, consistența moale, suprafața netedă, sensibil. Splina +3 cm, dur- elastică. Scaun cu constipație, de culoare întunecată (pe fon de administrare de preparate de Fe).

Dianosticul preventiv: Neo cu focar primar neidentificat, posibil Limfom. Anemie Fe deficitara gr.II. Agranulocitoză febrilă. Candidoza cavității bucale. Stare septică. Gastrită cronică acutizare. Pancreatită cronică recidivantă cu insuficiența funcției exocrine în acutizare. CP mixta (hipertensivă, ischemică). Angor pectoral de efort CF II. HTA gr. II, risc adițional înalt, evoluție în salturi. IC II NIHA.

Investigațiile paraclinice pe perioada internării în secția gastroenterologie: 07.05-16.05 2022:

Hemoleucograma: Hb- 92-87 g/l, Er.-3.77-3.45 x10⁹, Hct-0.282-23.8, MCV-75-68.9, Trombocite-236-48 x10⁹, Leucocite-0,6-0,5 x 10⁹, Neutrofile-86,9-89,3%, Limfocite-86,9-89,3%, Monocite-1,3-1,2 %, Eozinofile-5,7-3,8 %, VSH-16-20 mm/oră.

Analiza biochimică a sângelui: proteina totală-41-38,0 g/l, albumina- 21,8-19,3 g/l, urea-5,4-14,6 mmol/l, creatinina-42,0-54,8 mcmol/l, bilirubina totală-15.7-59,5 mcmol/l, bilirubina liberă-4,5-8,1 mcmol/l, bilirubina conjugată-11,2-51,4 mcmol/l, glucoza-8,05-9,75 mmol/l, AsAt-10,0-6,0 U/L, AIAt-12,0-7,0 U/L, a-amilaza-13,0-22,0 U/L, Fe seric-1,5 mcmol/l.

Markerii virali hepatici - Anti HBs pozitiv, anti HBcor pozitiv

Analiza generală a urinei / (din cateter urinar) Ph 6-5, Densitatea relativă-1010-1015, Glucoza-N, proteina-0.3 g/l, bilirubina-35 mmol/l, leucocite-6-7 c/v, eritrocite-12-20 c/v, mucus +++, urați+.

Proteina nictemirală – 0,81 g / 24 ore; **Urocultura** – Negativ; **Hemocultura** – E. Coli; **Însămânțarea din faringe** – St. aureus – III; Cl .Difficile – **Toxina A si Tox. B** -negative în masele fecale.

FEGDS: Multiple ulceratii acute gastrice. Esofagi-ta de reflux gr.III (S-M). Insuficiența cardiei. Examenul histopatologic al bioptatului stomacal: Fragment bioptic de mucoasă gastrică din marginea ulcerăției cu edem și infiltrație inflamatorie discretă în lamina propria. Semne de leziune tumorală nu sunt.

Examenul USG abdominal: Hepatomegalie. Hemangiomi hepatici. Stază biliară. Splenomegalie (sugestiv pentru limfom). Hidrotorace bilateral.

Eco Cord: Indurația pereților Ao asc, VAo, VM. Dilatarea ușoară a AS, AD. Fără semne certe de hipertrofie a miocardului VS. Insuficiența VM III, insuficiența VAo gr.I-II, insuficiența VTr. III, insuficiența VPI. Funcția de contracție a miocardului VS este suficientă. FE 65%. Foițele pericardului sunt îngroșate, lichid în cavitatea pericardului în cantitate moderat-pronunțată cu semne incipiente de tamponadă.

TC abdomen: Secțiunile tomografice efectuate în regim abdominal și osos, MPR, MIP, pun în evidență: hernie hiatală esofagiană 21*23 mm, îngroșarea neuniformă a pereților gastrici la nivelul regiunii antrale, acumulare moderată postcontrast și prezența g/limfatici loco-regionali până la 7 mm pe ax scurt- necesită efectuarea FEGDS pentru evaluarea diagnosticului; **FICAT** normal dimensionat, lob drept 14,9 cm, lob stâng 5,2 cm, contur regulat, bine delimitat, parenchimul neomogen, din contul calcinatului din S7- 2 mm. Leziune chistica în S5 (11*11mm), relativ bine delimitate, fără priza de contrast, fără calcificări și fără capsulă clar definite. Leziuni nodulare S3, S5, S6, dimensiuni până la 24 mm, izodensive în faza nativă, acumulare neuniformă postcontrast - suspjecție de afectări secundare, necesită efectuarea IRM cu contrast pentru evaluarea diagnosticului. Densitatea nativă medie a parenchimului hepatic + 49UH. Ducturile biliare intra și extrahepatice nedilate. Coledoc nedilatată, fără formațiuni în lumen.

COLECIST bine conturat, pereții neîngroșați, conține o leziune nodulară de 8 mm, izodensivă în faza nativă densitate medie + 34UH, postcontrast acumulare până la +80UH- posibil polip. **PANCREAS** - normal dimensionat, contur bine delimitat, parenchimul cu modificări involutive, moderate, fără formațiuni de volum. **SPLINA** - este ușor mărită în dimensiuni, index lineal 505, contur bine delimitat, structura omogenă, intensificată tipic postcontrast, densitate nativă medie + 53 UH. Lobul lineal accesoriu 8 mm, v. portă 1,2 cm, v. lienală 0,9 cm. **Noduli limfatici** - paraaortali și interaortocavi până la 5 mm, mezenteriali până la 6 mm, paraesofagieni până la 5 mm. Lichid liber în cantitate moderată, n/limf. intraabdominali localizați perihepatic, perilienal, pe ambele flancuri și în etajul inferior intraabdominal, densitate medie+7UH. **Segmentele pulmonare bazale** - modificări fibroatelectatice în S5 bilateral. Lichid liber în cavitatea pleurală bilateral, pe dreapta cu grosimea stratului până la 24 mm și pe stânga până la 44 mm, densitate medie +5 UH. Lichid liber în cavitatea pericardului până la 10 mm, densitate +10UH.

Concluzie: Îngroșarea neuniformă a pereților gastrici la nivelul regiunii antrale, acumulare moderată postcontrast și prezența g/limf. loco-regionali până la 0,7 cm pe ax scurt – necesită efectuarea FGDS pentru evaluarea diagnosticului. Splenomegalie ușoară. Ascită moderată. Leziune chistică a ficatului în S8, relativ bine delimitată, fără prize de contrast, fără calcificări și fără capsula clar definită, necesită monitorizarea imagistică în dinamică. Leziuni nodulare ale ficatului S, S5, S6, dimensiuni până la 24 mm, izodense în faza nativă, acumulare neuniformă postcontrast - suspect de afectări secundare. Leziuni nodulare ale colecistului izodense în faza nativă, postcontrast acumulare moderată- posibil polip. Modificări fibroatelectatice în S5 la ambii plămâni. Revărsat pleural minimal pe dreapta și moderat pe stânga. Hidropericard minimal. Hernie hiatală.

Pacienta a fost examinată de către medicul hematolog și medicul onco-gastrolog. **Consultatia onco-gastrologului:** Concluzie – Ca gastric forma difuz infiltrativă. Limfadenopatie perigastrică. MTS ficat. Ascita malignă. Pleurezie. Se recomandă – Tratament simptomatic. **Tratamentul administrat:** Sol. Albumina, PPC, IPP, Antacide, Spasmolitice, Reologice, Antibioticoterapie (Amoxicilina cu acid clavuranic 1,0 gr. x 2 ori 8 zile, succedat de Prepenem 500 mg x 2 ori/zi), Solutii polarizante, Corticosteroizi (Prednisolon 90 mg 3 zile cu scaderea ulterioară a dozelor), Coleretice, Hepatoprotectoare, Antimicotice (Nistatină 1000000 U x 4 ori/zi).

Diagnosticul clinic: Ca gastric primar depistat forma difuz infiltrativă. Mt ficat. Canceromatoză. Ascită paraneoplazică. Hidrotorace bilateral. Insuficiența

cardiovasculară acută. Sindrom MODS. Sepsis. Candidoză. Ulceratii acute gastrice. BRGE. Esofagită de reflux gr.III (S-M). Hernie hiatală. CP mixtă (ischemică, hipertensivă, dismetabolică). Angor pectoral de efort CF II, HTA gr.II risc adițional înalt evoluție în salturi. IC II NIHA. Colecistită cronică alitiacică remisie incompletă. Pancreatită cronică recidivantă cu insuficiența funcției exo- și endocrine, acutizare.

În pofida tratamentului administrat, starea pacientei s-a agravat, pe 18.05.2022 a survenit decesul.

Diagnosticul anatomopatologic:

Boala principală: Infecție candidozică cu afectarea tractului digestiv. Esofagită candidozică eroziv-fibrinoasă, gastro-enterocolită ulcerativ-fibrinoasă candidozică. **Maladie de fond:** COVID -19 suportat în luna februarie 2022. **Complicațiile principale:** Ascită – peritonită sero-fibrinoasă difuză 2100 ml. Pleurită serofibrinoasă bilaterală 1300 ml. Necroză tubulară renală acută. Sindromul MODS. **Concomitente:** CI, HTA, Pielonefrită cronică, Pancreatită cronică. Colecistită cronică. Hemangiom cavernos hepatic. Chist seros hepatic.



Figura 1. Esofagul: mucoasa eritematoasă, cu depozit pseudomembranos bronz-galben



Figura 2. Stomacul: mucoasa cu multiple defecte ulcerose și erozive de formă neregulată, cu marginile ușor indurate, fundul murdar-neregulat, peretele edemațiat, pe seroasă depuneri cenușii detașabile ver-zui. Regiunea antro-pilorică cu peretele îngroșat până la 1,5 cm, dens, alburiu, mucoasa ulcerată, edemațiată, lumenul îngust, dar permeabil



Figurile 3, 4, 5. Intestinul subțire și gros cu multiple defecte ulcerose profunde, de formă și dimensiuni variate, neregulate, cu marginile ușor indurate, fundul murdar-neregulat, peretele edemațiat, unele cu orificii perforative punctiforme, pe seroasă depuneri fibrinoase abundente verzui

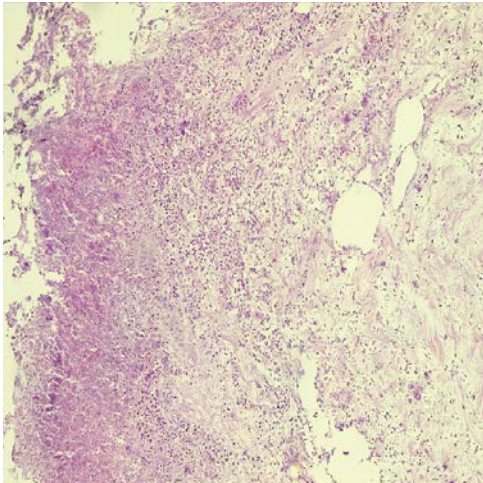


Figura 6. Esofag - defecte erozive cu fundul necrotizat în care se determină hife de candida, marginile cu inflamație mixtă nespecifică

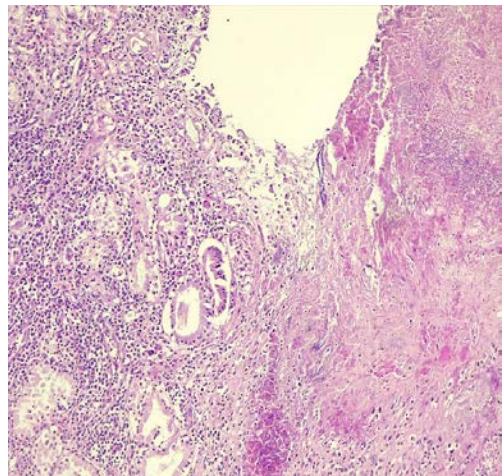


Figura 7. Stomac – defecte ulcerose cu fundul necrotizat în care se determină hife de candida, marginile cu inflamație mixtă nespecifică, fibroza ușoară a peretelui gastric

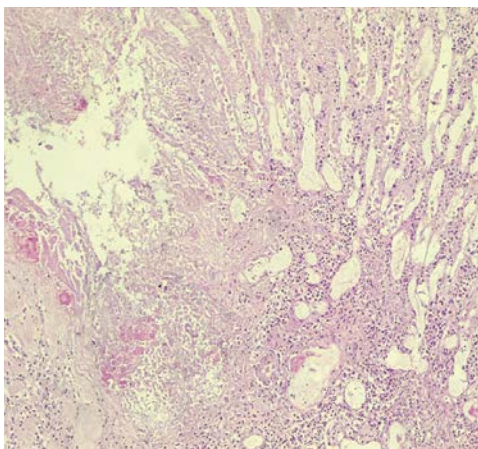


Figura 8. Intestin subțire - defecte ulcerose profunde cu fundul necrotizat în care se determină hife de candida, marginile cu inflamație mixtă nespecifică

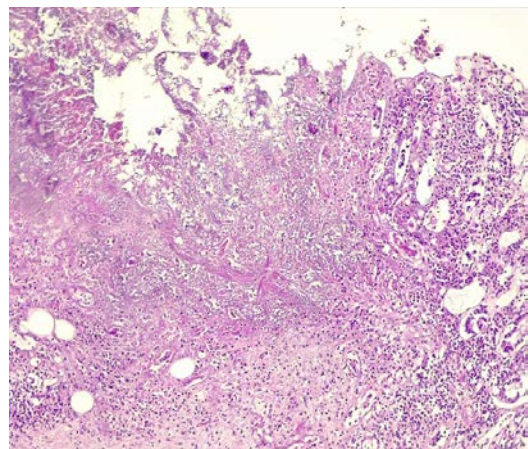


Figura 9. Intestinul gros - defecte ulcerose profunde cu fundul necrotizat în care se determină hife de candida, marginile cu inflamație mixtă nespecifică

Discuții. Noi am descris cazul clinic al unei paciente de 74 de ani cu pancitopenie severă, care a apărut după o infecție suportată cu SARS-CoV2. Cazul dat prezintă interes prin dificultatea stabilirii diagnosticului și severitatea evoluției bolii, care s-a dezvoltat la o pacientă în vârstă. Până la suportarea infecției severe SARS-CoV2 pacienta a avut unele patologii (hipertensiune arterială, dislipidemie, cardiopatie ischemică, dismetabolică, pancreatită cronică cu dereglarea funcției exocrine, colecistită cronică acalculoasă, gastrită cronică, dar fără modificări în hemoleucogramă). Modificările respective, cu dezvoltarea pancitopeniei, au apărut în timpul suportării de COVID-19 și au progresat în perioada postCOVID-19 pe parcursul a circa 3 luni, cu agravarea stării generale a pacientei, dezvoltarea candidemiei generalizate și deces, în pofida tratamentului administrat. Prezintă interes dificultatea stabilirii diagnosticului în perioada postCOVID19 (Sindrom mielodisplazic. Agranulocitoză febrilă. → Anemie fierodeficitară → Ca gastric primar depistat forma difuz infiltrativă. Mt în ficat. Canceromatoză → Infecție candidozică cu afectarea tractului digestiv.

Conform datelor din literatură, pentru infecția SARS-CoV2 cel mai des întâlnite sunt simptomele respiratorii superioare și inferioare, dar virusul poate afecta și alte organe cu manifestări extrapulmonare-gastrointestinale, nervoase, cardiovasculare și tromboembolic. La majoritatea pacienților cu COVID-19, în special la cei cu manifestări clinice severe se atestă limfocitopenia, dar virusul poate induce, uneori, și pancitopenia, mecanismul căreia este mai complex și mai puțin studiat [1].

Gestionarea pacienților cu pancitopenie indusă de SARS-CoV-2 poate fi complexă și dificilă, iar constatările clinice și paraclinice pot fi vagi, mimând alte boli, fapt demonstrat și la pacienta pusă în discuție. Infecțiile fungice reprezintă o problemă majoră de sănătate globală care afectează peste un miliard de oameni și ucide peste 1,5 milioane anual [2]. Conform datelor unor autori, incidența candidemiei la pacienții cu COVID-19 sever variază între 0,8 și 14% [3, 4]. Se atestă o creștere de două până la zece ori a candidemiei la pacienții cu COVID-19 sever în comparație cu pacienții non-COVID-19 [5, 6, 7]. Deși mai puțin frecventă decât candidoza superficială, infecția sistemică poate atinge o rată a mortalității de până la 80% [8], chiar și cu terapia antifungică de primă linie.

Pacienții care dezvoltă forme severe de infecție cu SARS-CoV-2 sunt, în linii generale, imunocompetenți, cu afecțiuni cronice subiacente, cum ar fi hipertensiunea arterială, obezitatea, dislipidemia, diabetul sau boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC). Nici una dintre aceste afecțiuni nu constituie în sine un factor de risc evident pentru dezvoltarea infecțiilor invazive cu candida. Cu toate acestea, legătura dintre COVID-19 sever și apariția candidozei invazive ar

putea fi rezultatul unuia sau suprapunerii mai multor factori neînrușiți. Pacienta din cazul prezentat avea hipertensiune arterială, dislipidemie.

Există ipoteza, că SARS-CoV-2, care infectează un număr mare de tipuri de celule și organe, poate duce în sine la o susceptibilitate mai mare la suprainfecții cu micoze prin efectul său asupra tractului digestiv, care găzduiește comensala florei *Candida* spp. [9]. În plus, deficiențele în răspunsul interferonului (fie moștenite, fie legate de prezența autoanticorpilor anti-interferon) reprezintă un risc foarte important de a dezvolta forme severe de COVID-19 [10].

Salgado, RC și al. au efectuat un studiu în scopul abordării integrative pentru a dezvălui peisajul răspunsurilor imune umane la *Candida* spp. prin meta-analiza datelor de secvențiere a ARN-ului cu microarray, în vrac și unicelulare (scRNA-seq) pentru transcriptomul sanguin. Au identificat o interacțiune consecventă în rețeaua interconectată a moleculelor de semnalizare implicate atât în cascadele de semnalizare ale receptorului Toll-like (TLR) cât și ale interferonului (IFN), care este activată ca răspuns la diferite specii de *Candida* (*C. albicans*, *C. auris*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis* și *C. tropicalis*). Printre aceste molecule se numără mai multe IFN de tip I, ceea ce indică o suprapunere cu răspunsurile imune antivirale. Datele scRNA-seq au confirmat că genele identificate în mod obișnuit prin cele trei metode transcriptomice arată modele de expresie specifice tipului de celule în diferite celule imune înnăscute și adaptive. Aceste descoperiri aruncă o lumină nouă asupra răspunsului imun anti-*Candida*, oferind căi moleculare presupuse pentru intervenția terapeutică [2].

Este posibilă dezvoltarea mecanismelor potențiale ale aplaziei induse de măduva osoasă după infecția cu SARS CoV-2, care are efecte diferite asupra răspunsurilor imune ale gazdei. Se observă grade variate de scădere a numărului absolut de limfocite T (celule CD3+T, CD4+T sau CD8+T) în fenotipurile COVID-19 ușoare până la moderate, dar în cazurile mai severe, scăderea numărului de limfocite T este semnificativ. Numărul scăzut de celule CD8+T și B și raportul crescut CD4/CD8 au fost identificați ca predictorii ai răspunsului slab la tratament. Producția de interferon-gamma (IFN- γ) de către celulele T CD4+a fost, de asemenea, mai mică în fenotipurile de boli severe [11, 12].

Sindromul inflamator multisistemic (MIS) este una dintre celelalte complicații rare ale SARS-CoV-2 la copii și adulți, legate de tulburări înnăscute și răspunsuri imune adaptative, caracterizate printr-o furtună de citokine.

În pofida consecințelor binecunoscute ale infecției cu SARS-CoV-2 asupra răspunsurilor imune ale gazdei, aplazia indusă de măduva osoasă (BM) este mai puțin cunoscută. Multe infecții virale pot afecta hematopoieza influențând direct funcția

celulelor stem și progenitoare hematopoietice (HSPC) sau indirect prin inducerea diferitelor modele de citokine și chemokine. În anemia aplastică dobândită, se presupune, că celulele T oligoclonale CD8 + ar putea afecta țesutul hematopoietic și insuficiența măduvei osoase prin IFN γ și factorul de necroză tumorală α (TNF α) care duce la moartea celulelor hematopoietice [15].

Brise E. și al. au depistat că IFN γ și TNF α au crescut în timpul furtunilor de citokine la pacienții cu limfocitopenie și hemofagocitară (HLH) [16].

Deși, teoretic, aplasia medulară indusă de SARS-CoV-2 ar putea avea loc prin impactul asupra procesului hematopoietic al virusului SARSCoV-2 mai este nevoie de studii suplimentare. Există puține studii, care să descrie caracteristicile clinice ale infecției cu SARS-CoV-2 în cazurile de aplazie medulară cunoscută anterior și cele cu aplazie medulară idiopatică diagnosticată după infecția cu SARS-CoV-2 documentată.

În literatură există date referitor la apariția anemiei aplastice și pancitopeniei și în alte infecții virale cu virusul varicelo-zosterian, CMV, parvovirusul B19, EBV, HIV, HVC ș.a

Concluzii. Pe baza rapoartelor de caz disponibile din literatură și cazul dat prezentat putem concluziona că infecția cu SARS-CoV-2 poate conduce la o scădere severă a indicilor sanguini, care necesită un tratament prompt. Indiferent de fenotipul bolii (chiar și în cazurile asimptomatice), infecția cu SARS-CoV-2 ar putea fi asociată cu anomalii hematologice severe care pot necesita spitalizare și o potențială creștere a mortalității. Aplazia medulară indusă de SARS-CoV-2 poate fi asociată cu infecții bacteriene și fungice secundare, așa cum s-a raportat în cazul nostru. Starea pacientului se deteriorează brusc și sever; focalizarea infecției este dificil de identificat, deoarece reacția inflamatorie este foarte slabă. Imunitatea este pur și simplu incapabilă să o inducă și starea devine fatală pentru pacient. Candidoza, o infecție fungică oportunistă, a devenit mai răspândită pe măsură ce lumea continuă să lupte împotriva COVID-19. Este crucial să înțelegem patogeneza și mecanismul virulenței pentru a face lumină asupra progresiei bolii, în special în cazul co-infecțiilor. *Candida* spp. a tranzitat de la agent comensal la patogen, având capacitatea de a-și modifica morfologia și forma, progresând spre infecție, iar factorii săi de virulență nu sunt încă pe deplin elucidați. În plus, diferiții factori, care predispun pacienții cu COVID-19 la candidoză, interacțiunile lor și efectele individuale trebuie bine înțeleși pentru a preveni dezvoltarea co-infecțiilor oportuniste care scad drastic șansele de supraviețuire ale pacienților.

Declarație de conflict de interese: Autorii nu au potențiale conflicte de interese

Bibliografie

- Hernandez, JM. et al. Pancytopenia and profound neutropenia as a sequela of severe SARS-CoV-2 infection (COVID-19) with concern for bone marrow involvement. In: *Open Forum Infectious Diseases*: 2021: Oxford University Press US; 2021: ofab017.
- Salgado, R.C. et al. The network interplay of interferon and Toll-like receptor signaling pathways in the anti-*Candida* immune response. *Sci. Rep.* 2021, 11, 20281.
- Baddley, J.W. et al. Coronavirus Disease 2019–Associated Invasive Fungal Infection. *Open Forum Infect. Dis.* 2021, 8, ofab510.
- Gangneux, J.P. et al. Fungal infections in mechanically ventilated patients with COVID-19 during the first wave: The French multicentre MYCOVID study. *Lancet Respir. Med.* 2022, 10, 180–190.
- Kayaaslan, B. et al. Characteristics of candidemia in COVID-19 patients; increased incidence, earlier occurrence and higher mortality rates compared to non-COVID-19 patients. *Mycoses* 2021, 64, 1083–1091.
- Machado, M. et al. Incidence of Candidemia Is Higher in COVID-19 versus Non-COVID-19 Patients, but Not Driven by Intrahospital Transmission. *J. Fungi* 2022, 8, 305.
- Mastrangelo, A. et al. Candidemia in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Patients: Incidence and Characteristics in a Prospective Cohort Compared With Historical Non-COVID-19 Controls. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 2021, 73, e2838–e2839.
- Pfaller, MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev.* 2007;20(1):133–163.
- Oliva, A. et al. Persistent Systemic Microbial Translocation and Intestinal Damage During Coronavirus Disease-19. *Front. Immunol.* 2021, 12, 708149.
- Bastard, P. et al. Autoantibodies neutralizing type I IFNs are present in ~4% of uninfected individuals over 70 years old and account for ~20% of COVID-19 deaths. *Sci. Immunol.* 2021, 6, eabl4340.
- Terpos E. et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol.* 2020;95(7):834–47.
- Wang F, et al. The laboratory tests and host immunity of COVID-19 patients with different severity of illness. *JCI insight.* 2020; 5(10).
- Weiskopf D. et al. Phenotype and kinetics of SARS-CoV-2–specific T cells in COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome. *Sci Immunol.* 2020;5(48):eabd2071.
- Wang F. et al. Systemically comparing host immunity between survived and deceased COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol.* 2020;17(8):875–7.
- Sharma C. Multisystem inflammatory syndrome in children and Kawasaki disease: a critical comparison. *Nat Rev Rheumatol.* 2021;17(12):731–48.
- Martinez OM. et al. The immune roadmap for understanding multi-system inflammatory syndrome in children: opportunities and challenges. *Nat Med.* 2020;26(12):1819–24.
- Pascutti MF. et al. Impact of viral infections on hematopoiesis: from beneficial to detrimental effects on bone marrow output. *Front Immunol.* 2016;7:364.
- Brise E. et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH): a heterogeneous spectrum of cytokine-driven immune disorders. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2015;26(3):263–80.

CARDIOMIOPATII INFLAMATORII ȘI DILATATIVE: SIMILITUDINI MORFOFUNCȚIONALE PENTRU ENTITĂȚI AMBIVALENTE

Brașiște,¹ V. Naumov,² T. Brașiște¹, V. Cobeț¹

¹Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

²Centrul național de cercetări medicale în Cardiologie, Moscova

Autor corespondent: T. Brașiște; e-mail: tabraniste@mail.ru; telefon – 069955997

Rezumat

Analiza modificărilor tisulare și degenerative a miocardului sub aspect relațional cu hemodinamica intracardiacă și circulația coronariană la bolnavii cu cardiomiopatii inflamatorii (CMDI) și dilatative (CMD). Au fost investigați 150 pacienți cu insuficiență cardiacă CF I-IV NYHA: 75 cu CMD (35,6±1,3), 75 cu CMDI (38,5±1,4). S-au efectuat coronarografia, biopsia subendomiocardică, analiza imunohistochimică, scintigrafia miocardului. Analiza morfo-funcțională a circulației intramiocardice și coronariene, la pacienții investigați evidențiază reducerea tonusului coronarian epicardic, stricturi funcționale arteriolare, scăderea gradului de umplere a capilarelor. Scintigrafia decelează defecte ale perfuziei miocardului VS cu aceeași ocurență (36,0%) dintre bolnavi și o incidență de 80% a concordanței între defectele de perfuzie și ariile contractilității afectate a miocardului. Morfometric se constată nuclei cu dimensiuni sporite și suprafața mitocondrială peste 50% din aria miocitului. Electroforeza prezintă o fracție totală de CrKmit. mică, 12,85 și o creștere de MB, 27,24 comparativ cu miocardul indemn, 21,08 respectiv 19,7. Metabolismul tisular este mult scăzut la toți bolnavii investigați. Datele investigării morfofuncționale, imunohistochimice și a metabolismului cardiomiocitar relevă elemente indistincte pentru ambele entități nozologice și indică posibilitatea transformării evolutive a cardiomiopatiilor inflamatorii în cardiomiopatii dilatative, fapt susținut și de circulația intramiocardică, de parametrii hemodinamicii intracardiacă și ai contractilității regionale a miocardului.

Cuvinte-chee: cardiomiopatie, coronaroveniculografie, biopsie subendomiocardică, cardiomiocit, insuficiență cardiacă

Summary

Inflammatory and dilated cardiomyopathies: morphofunctional similarities for ambivalent entities

To analyze tissue and degenerative myocardial changes in relation to intracardiac hemodynamics and coronary circulation in patients with inflammatory cardiomyopathy (ICMP) and dilated cardiomyopathy (DCMP). 150 patients with FC I-IV NYHA heart failure were investigated: 75 with DCMP (35.6±1.3), 75 with ICMP (38.5±1.4). Coronary angiography, subendomyocardial biopsy, immunohistochemical analysis, and myocardial scintigraphy were performed. Morpho-functional analysis of intramyocardial and coronary circulation in investigated patients shows reduced epicardial coronary tone, arteriolar functional strictures, and decreased capillary filling. Scintigraphy detects myocardial perfusion defects with the same occurrence (36.0%) among patients and an 80% incidence of concordance between perfusion defects and areas of affected myocardial contractility. Morphometrically there are nuclei with increased size and mitochondrial surface area over 50% of the myocyte area. Electrophoresis shows a low total CrKmit fraction, 12.85, and an increased MB, 27.24, compared to the compensated myocardium, 21.08 and 19.7 respectively. Tissue metabolism is significantly decreased in all investigated patients. Data of morphofunctional, immunohistochemical and cardiomyocyte metabolism investigation reveal indistinct elements for both nosological entities and indicate the possibility of evolutionary transformation of inflammatory cardiomyopathies into dilated cardiomyopathies, which is also supported by intramyocardial circulation, intracardiac hemodynamic and regional myocardial contractility parameters.

Key words: cardiomyopathy, coronaroveniculography, subendomyocardial biopsy, cardiomyocyte, heart failure

Резюме

Дилатационные и воспалительные кардиомиопатии: морфофункциональные сходства для амбивалентных нозологий

Анализ тканевых и дегенеративных изменений миокарда во взаимосвязи с внутрисердечной гемодинамикой и коронарным кровообращением у пациентов с воспалительной кардиомиопатией (ВКМП) и дилатационной кардиомиопатией (ДКМП). Обследовано 150 пациентов с сердечной недостаточностью I-IV по классификации NYHA: 75 с ДКМП (35,6±1,3), 75 с ВКМП (38,5±1,4). Были проведены коронарная ангиография, субэндомиокардиальная биопсия, иммуногистохимический анализ, сцинтиграфия миокарда. Морфо-функциональный анализ внутримыокардиального и коронарного кровообращения у исследуемых пациентов показал снижение эпикардального коронарного тонуса, функциональные стриктуры артериол, снижение наполнения капилляров. Сцинтиграфия выявляет дефекты перфузии миокарда с одинаковой частотой (36,0%) у пациентов и 80%-ной частотой совпадения между дефектами перфузии и областями нарушенной сократимости миокарда. Морфометрически наблюдаются ядра увеличенного размера и площадь поверхности митохондрий более 50% от площади миоцита. Электрофорез показал низкую общую CrKmit., 12,85 и повышенную MB, 27,24, по сравнению с интактным миокардом: 21,08 и 19,7. Тканевый метаболизм значительно снижен у всех обследованных пациентов. Данные морфофункционального, иммуногистохимического и метаболического исследования кардиомиоцитов выявляют одинаковые элементы для обеих нозологических образований и указывают на возможность эволюционной трансформации воспалительных кардиомиопатий в дилатационные кардиомиопатии, что также подтверждается показателями внутримыокардиального кровообращения, внутрисердечной гемодинамики и региональной сократимости миокарда.

Ключевые слова: кардиомиопатия, коронарвенцикулография, субэндомиокардиальная биопсия, кардиомиоцит, сердечная недостаточность

Introducere. Insuficiența cardiacă cardiomiopatică constituie un capitol aparte al cardiologiei derivat din zona leziunilor intrinseci ale miocardului, care includ deopotrivă cardiomiopatiile dilatativă și inflamatorie. Sindromul de insuficiență cardiomiopatică se vădește printr-o tot mai mare extindere și o stringentă actualitate medicală, ce afectează peste 23 de milioane de persoane la nivel global, cu numeroase cercetări consacrate studierii etiopatogeniei și a conduitei terapeutice a cardiomiopatiilor [1-6], aceasta, în strânsă legătură cu perfecționarea metodelor de analiză molecularo-celulară și comunicări cu o cadență susținută ilustrate în bazele de date relevante de profil, altele cu studii în desfășurare [7-9]. Incidența adevărată este subevaluată din lipsa markerilor precoce ai bolii, stabilirea ei numai pe date clinice sau paraclinice, neîndestulătoare însă, dat fiind determinismul divers al acesteia de la factorii inflamatori [7,8] la expuneri toxice, medicamentoase, imuno-metabolice sau virale [10,11], sau cauzată genetic [10-13]. De remarcat, că adesea este foarte dificilă stabilirea etiologiei cardiomiopatiei inflamatorii, caz în care, se face trimitere nemotivat de amplu la noțiunea de CMD. Delimitarea cardiomiopatiilor inflamatorii (CMI) din grupa de cardiomiopatii dilatative este principială, întrucât din diagnosticul corect decurge o tactică medicală diferită de tratament, favorizând totodată elucidarea extinderii reale a bolii și permițând evaluarea prognosticului. În acest context biopsia subendomiocardică rămâne standardul de aur în diagnosticul de CMDI fiind singurul instrument cu potențial real în stabilirea etiologiei, virale sau mediat imune și care se impune cu necesitate la toți pacienții cu suspiciune la CMI sau CMDI [12-14]. Pe acest deziderat a fost întemeiată cercetarea noastră.

Material și metode. Au fost investigați 150 pacienți cu insuficiență cardiacă CF I-IV NYHA: 75 cu CMD ($35,6 \pm 1,3$), 75 cu CMDI ($38,5 \pm 1,4$).

Coronarografia s-a realizat după metoda clasică, contrastarea selectivă a arterelor coronariene s-a efectuat cu catetere, special modelate, separat pentru artera coronară stângă și pentru cea dreaptă.

Cateterismul cavităților stângi și drepte ale inimii, ventriculografia stângă și dreaptă s-au făcut după metoda Salinger: s-au înregistrat curbele presionale în aortă, VS, în artera pulmonară VD, AD.

Acuitatea cardiomiopatiilor inflamatorii (CMI) a fost apreciată, conform criteriilor Dalas, după numărul de celule interstițiale inflamatoare evidențiate, gradul lor de răspândire, precum și prezența cardiomiocitelor necrozate.

Perfuzia miocardului a fost studiată în repaus la pacienții cu cardiomiopatii dilatative și inflamatorii confirmate morfologic. Investigația s-a realizat pe aceeași gamma-cameră și cu același colimator folosit la producerea VRE, după 5-10 minute de la introduce-

rea intravenoasă a 2 ml clorură de taliiu, conținând 2 mg de substanțe cu izotopi, cu capacitatea de 55-74 MBK. S-a calculat procentul de includere a preparatului după numărul impulsurilor radioactivității introduse inițial și ale radioactivității înregistrate pe scintigramele bolnavilor, în 3 proiecții standard.

Aprecierea stării mitocondriale și a eficacității funcționării creatinchinazei s-a realizat folosind tehnica celulei permeabilizate.

Rezultate. Analiza histologică a eșantioanelor subendomiocardice, la prima etapă de realizare a biopsiilor la pacienții cu CMI a prezentat o reacție celulară pronunțată în interstițiu cu modificări ale cardiomiocitelor. În câmpul vizual numărul limfocitelor a fost de 10-12. Microscopia electronică detectă vacuolizarea reticulului sarcoplasmic, distrugerea cristelor mitocondriale. În proximitatea capilarelor efilate cu perete osmiofil s-au evidențiat depuneri de mase floconoase, hemoragii diapedezice.

În etapa a doua de prelevare a biopsiilor modificările au avut un caracter de proces cronic sau de urme restante ale inflamației suportate. În cazuri izolate, au existat semne de acutizare a procesului prezentând limfocite singulare în interstițiu, de asemenea, cardiomiocite necrotizate, înconjurate de macrofagi.

În miocardul bolnavilor cu cardiomiopatie dilatativă și a celor dilatative cu urme restante inflamatorii, se remarcă, deopotrivă, îngroșarea endocardului, sclerozarea lui cu caracter difuz. Se constată hipertrofia cardiomiocitelor. La microscopul electronic, se vizualizează sporirea numerică a mitocondriilor din cardiomiocite; nucleii sunt hipertrofiați, cu formă zâmbătită neregulată. Se detectă cardiomiocite vădit deteriorate având zone extinse de tulburare a orientării corecte și distrucția miofibrilelor, apariția de incluzii mielinoforme, vacuolizarea reticulului sarcoplasmic. În aceste cazuri, se decelează cardiomiocite cu elemente de degenerare apoptotică. Microscopia optică confirmă prezența celulelor caracteristice pentru apoptoză, fapt atestat la efectuarea reacției imunohistochemice Test-TUNEL, indicele apoptotic constituie $2,19 \pm 0,82\%$.

Drept urmare, tabloul morfologic, în CMD, nu prezintă elemente specifice, care să o definească ca entitate nozologică clar conturată. Mai mult, parametrii morfologici și cei morfometrici evidențiați atât în cardiomiopatia dilatativă, cât și în cardiomiopatia inflamatorie cu elemente de proces cronic (CMDI), practic, nu diferă, ceea ce demonstrează rolul inflamației în geneza apariției și dezvoltării cardiomiopatiilor dilatative.

Electroforeza prezintă o fracție totală de CrKmit. mică și o creștere de MB comparativ cu miocardul indemn (Figura 1). În felul acesta, cardiomiopatia dilatativă rezultă dintr-o scădere a activității creatinchinazei cu tulburarea expresiei izoenzimelor sale

și reducerea accentuată a metabolismul tisular la bolnavii investigați.

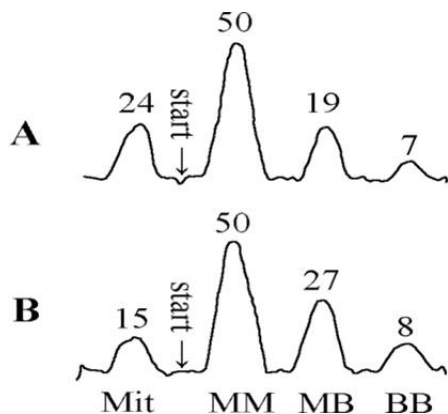


Figura 1. Spectrul izoenzimei creatinchinazei în miocardul uman intact (A) și în miocardul cardiomiopatic dilatat (B)

Coronarografia, la bolnavii cu CMD, evidențiază arterele coronare largi, sinuoase, având semnificație tipologică. Trecerea substanței de contrast și spălarea sa ulterioară atât în trunchiurile mari, cât și în arterele de ordinul 3 și 4, au fost încetinite. Diametrul arterelor coronare în sistolă și diastolă, la bolnavii cu CMD și CMI, a fost semnificativ mai mare, iar indicii extensibilității – mai mic decât în grupa de control, **tabelul 1**. Nu s-au remarcat diferențe clare de indici între bolnavii cu CMD și CMI, cu excepția diametrului diastolic al arterei coronare drepte descendente. Cu toate acestea, diametrele arterelor coronare au fost mai mari, iar indicii extensibilității corespunzător mai mici la CMD. La introducerea intracoronariană a nitroglicerinei, gradul de dilatație a ACDA, la bolnavii cu CMD, a fost practic de 3 ori mai scăzut decât la grupa de control, ceea ce subliniază prezența la CMD a tonusului ridicat al segmentelor proximale ale arterelor coronare, respectiv a rezervei coronariene redusă și constituie un factor major al lezării hipoxice a miocardului la pacienții cu cardiomiopatii dilatative.

Tabelul 1.

Caracterizarea comparativă a indicilor hemodinamici la bolnavii cu CMD și CM, pe grupe, cu același stadiu de insuficiență circulatorie, IC – III-IV (NYHA)

	VTD		FE		PTD		Numărul de pacienți
	VS	VD	VS	VD	VS	VD	
CMD	198.14	156.48	0.20	0.25	21.95	10.95	n = 75
MC	189.67	146.47	0.22	0.27	22.33	11.80	n = 75
P	NS	NS	NS	NS	NS	NS	

De remarcat, că la analiza comparativă a parametrilor hemodinamici, pe grupe de bolnavi cu CMD și CMI, în genere, au fost obținute anumite diferențe, condiționate într-o mare măsură de gradul diferit de gravitate a insuficienței cardiace. La gruparea bolnavilor cu CMD și CMI cu CF–III-IV (NYHA) de insuficiență cardiacă, valorile indicilor medii, practic, nu s-au deosebit (Tabelul 2). Dat fiind că, la aceleași clase funcționale de insuficiență cardiacă nu se relevă diferențe între indicii hemodinamicii, precum și ai gradului de exprimare a proceselor degenerative, metabolice și, remarcabil, prezența de elementele structurale morfologice și morfometrice indistincte între bolnavii cu CMD și CMI calculul și analiza rezultatelor pot fi făcute global, pe tot lotul de pacienți investigați, luând în considerare doar gravitatea insuficienței cardiace și a tulburărilor hemodinamice convergente.

Tabelul 2.

Diametrul (în sistolă și diastolă) și indicele de extensibilitate al segmentelor proximale ale arterelor coronare la bolnavii cu CMD și CMI

	CMD (n = 75)	CMI (n = 75)	Grupa de control (n = 24)	Exactitatea diferențelor p
PD CAD (mm)	3,5 ± 0,1	3,2 ± 0,1	2,6 ± 0,2	1-2 < 0,05 1-3 < 0,001 2-3 < 0,02
PS CAD (mm)	3,9 ± 0,1	3,7 ± 0,2	3,3 ± 0,2	1-3 < 0,05 1-2, 2-3 – NS
IE CAD (%)	9,3 ± 1,1	13,0 ± 1,9	20,3 ± 1,1	1-3 < 0,001 2-3 < 0,01 1-2 – NS
PD ACD (mm)	4,2 ± 0,2	3,7 ± 0,2	2,9 ± 0,2	1-3 < 0,001 2-3 < 0,01 1-2 – NS
PS ACD (mm)	4,5 ± 0,2	4,3 ± 0,2	3,5 ± 0,1	1-3 < 0,001 2-3 < 0,002 1-2 – NS
IE ACDA (%)	7, ± 1,7	13,3 ± 1,6	20,6 ± 1,5	1-2 < 0,01 1-3 < 0,001 2-3 < 0,002
Gradul (%) modificărilor PD ACDA la introducerea nitroglicerinei	8,0 ± 1,2	--	21,0 ± 1,2	< 0,001

Perfuzia miocardului VS, la tomografia computerizată cu emisie de pozitroni, cu TI-201, a arătat la majoritatea bolnavilor cu CMI, ample defecte plurifocale ale perfuziei în repaus, dar s-au întâlnit și zone ne semnificative, ca dimensiune, de acumulare redusă a taliului; defectele perfuziei miocardului VS au fost pentru CMD (81,1%) și de 100% din cazuri cu CMI, incidența defectelor perfuziei ocupând peste 20% din suprafața VS; la CMD a fost de 35,2%, la CMI – 69,5%.

În cardiomiopatiile dilatative și cele inflamatorii nu s-a evidențiat vreo relație între dimensiunile defectelor constatate și gravitatea insuficienței cardiace. Nivelul extracției de TI-201, de către miocardul în repaus, a fost de $4,5 \pm 0,5\%$ pentru CMI, și de $3,6 \pm 0,1\%$ pentru bolnavii cu CMD.

La efectuarea testului cu dipiradamol, la bolnavii cu CMI, s-a observat în 66,8 % din cazuri scăderea defectelor perfuziei; în 16,6 % – lipsa reacției la preparat, iar în 16,6% – mărirea defectelor perfuziei.

La bolnavii cu CMD, modificările pe scintigrame, ca răspuns la introducerea dipiridamolului, au fost variate: în 41,9 % din cazuri defectele perfuziei au dispărut, în 16,6 % au scăzut, în 13,8 % s-a remarcat mărirea, în 11,1 %, migrarea acestora în diferite segmente ale VS, în 8,3 % – apariția lor, în absență la repaus, și, în 8,3 % din cazuri – reapariția modificărilor de perfuzie alături de cele existente deja. Dispariția defectelor perfuziei miocardului VS, la bolnavii cardiomiopatici, ca răspuns la introducerea dipiridamolului, demonstrează, probabil, prezența, la aceștia, a arteriolospasmelor funcționale, ca urmare a hiperreactivității vaselor coronariene.

Studiul circulației sanguine coronariene și intramiocardice la bolnavii cu cardiomiopatii a evidențiat tulburări esențiale la toate nivelurile vascularizației miocardului: scăderea tonusului arterelor coronariene epicardice; prezența arteriolospasmelor funcționale; reducerea gradului de umplere cu sânge a capilarelor; creșterea intervalului capilaro-muscular. Totodată, dacă în repaus, curentul sanguin, de regulă, nu a fost modificat, la folosirea mijloacelor coronarodilatatoare, s-a depistat o rezistență ridicată și o reducere a gradului de dilatare a arterelor coronare, ceea ce indică sporirea tonusului vascular și reducerea rezervei coronariene. Modificările evocate arată existența hipoxiei cronice a miocardului și constituie unul dintre factorii determinanți ai lezării miocardului la bolnavii cu cardiomiopatii.

La bolnavii cu afecțiuni miocardice primare, în marea lor majoritate, se atestă modificări în circulația coronariană și intramiocardică. Perturbarea vascularizației miocardului la nivel microcirculator, a hemodinamicii intracardiace și a degenerării imunomorfologice, la pacienții cu boli miocardice intrinseci – cardiomiopatii, a complicațiilor insuficienței cardiace (IC), potrivit rezultatelor noastre, se află într-o interdependență cu îngroșarea intimei arterelor intramiocardice mici și al tonusului coronarian crescut, deopotrivă și cu scăderea circulației sanguine coronariene (extracția de TI-201 este crescută) și al diminuării lumenului arterelor coronare cu scăderea rezervei acestora. Datele prezentate sunt determinate, cel mai probabil de creșterea presiunii terminal diastolice al ventriculului stâng (PTDVS) și

elevarea tensiunii subendomiocardice și a tensiunii de perfuzie, dar de asemenea și de perturbările structurale și funcționale microvasculare al miocardului. La dezvoltarea și progresia insuficienței cardiace contribuie, în mod esențial, pierderea cardiomiocitelor ce se realizează cu precădere prin degenerare apoptotică și necroză [4, 5, 6], împietate de fibroza interstițială și substitutivă, tulburarea homeostaziei Ca^{2+} , proteinele de reglare a morfologiei mitochondriale potențialul energetic mitochondrial, ischemia, profilul molecular genetic consemnate într-o serie de cercetători [7-11, 15, 16].

Rezultatele studiului nostru arată, deslușit, transformările morfo-funcționale din vascularizația miocardului la bolnavii cu cardiomiopatii la toate nivelurile, ceea ce dovedește existența hipoxiei cronice a miocardului cu determinări lezionale cardiomiocitare. Prezența nucleilor imunoreactivi în eșantioanele de biopsii la bolnavii cu cardiomiopatii reprezentat prin indicele apoptotic este de $2,19 \pm 0,82\%$. Acesta din urmă indică un raport corelativ direct cu presiunea terminal diastolică (PTD) și volumul terminal diastolic (VTD) ale ventriculelor stâng și drept, și o relație inversă cu fracția de ejeție ($p < 0,001$); datele inserate supra coroborate cu funcția celulară mică a creatinkinazei mitochondriale (CrKmit.), a activității ATPazei miofibrilare redusă, cauzată de disfuncționalitățile căii electronice de transmitere a energiei urmată de creșterea excedentară a ADP-ului miofibrilar și disocierea punților transversale, acestea însumate, toate duc la dilatarea excesivă a inimii urmată de scăderea contractilității miocardului cu apariția și dezvoltarea insuficienței cardiace în cardiomiopatiile intrinseci analizate de noi și adaugă elemente noi, concludente cu privire la patogeneza insuficienței cardiace cronice la bolnavii cu patologiiile respective.

Concluzii: Datele investigării morfofuncționale, imunohistochimice și a metabolismului cardiomiocitar relevă elemente indistincte pentru ambele entități nozologice și indică posibilitatea transformării evolutive a cardiomiopatiilor inflamatorii în cardiomiopatii dilatative, fapt susținut și de circulația intramiocardică, de parametrii hemodinamicii intracardiace și ai contractilității regionale a miocardului.

Bibliografia

1. Amsallem E., Kasparian C., Haddour G., Boissel P., Nony P. Phosphodiesterase III inhibitors for heart failure (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews. 2005, 1, nr. CD002230.
2. Martin N, Manoharan K, Thomas J, Davies C, Lumbers RT. Beta-blockers and inhibitors of the renin-angiotensin aldosterone system for chronic heart failure with preserved ejection fraction. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2018, Issue 6. Art. No.: CD012721. DOI: 10.1002/14651858.CD012721.pub2.

3. Fisher A, Doree C, Mathur A, Taggart P, Martin-Rendon E. Stem cell therapy for chronic ischaemic heart disease and congestive heart failure (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews. 2016, Issue 12. Art. No.: CD007888. DOI: 10.1002/14651858.CD007888.pub3.
4. Long L, Mordi R, Bridges C, Sagar A, Davies J, Coats S, Dalal H, Rees K, Singh J, Taylor RS. Exercise-based cardiac rehabilitation for adults with heart failure (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews. 2019, Issue 1. Art. No.: CD003331. DOI: 10.1002/14651858.CD003331.pub5.
5. Madmani M., Solaiman A., Agha K., Madmani Y., Shahrour Y., Essali A., Kadro W. Coenzyme Q10 for heart failure (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews. 2014, 6, Art. No. CD008684.
6. Heran BS, Musini VM, Bassett K, Taylor RS, Wright JM. Angiotensin receptor blockers for heart failure. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2012, Issue 4. Art. No.: CD003040. DOI: 10.1002/14651858.CD003040.pub2.
7. G. Weintraub, C. Semsarian, P. Macdonald. Dilated cardiomyopathy. The Lancet. 2017, vol. 330, 400-414. 10082
8. K. Karatolios, V. Holzendorf, G. Hatzis et al., "Clinical predictors of outcome in patients with inflammatory dilated cardiomyopathy," PLoS One, vol. 12, no. 12, p. e0188491, 2017.
9. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2016 ACC/AHA/HFSA focused update on new pharmacological therapy for heart failure: an update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. J Am Coll Cardiol. 2016;68(13):1476-1488.
10. Pollack A, Kontorovich AR, Fuster V, Dec GW. Viral myocarditis--diagnosis, treatment options, and current controversies. Nat Rev Cardiol. 2015; 12: 670-680. Ref.: <http://bit.ly/323VPZ5>
11. Bracamonte-Baran W, Čiháková D. Cardiac Autoimmunity: Myocarditis. Adv Exp Med Biol. 2017; 1003: 187-221. Ref.: <http://bit.ly/2RMeJ1U>
12. Schultheiss HP, Fairweather D, Caforio ALP, Escher F, Hershberger RE, et al. Dilated cardiomyopathy. Nat Rev Dis Primers. 2019; 5: 32. Ref.: <http://bit.ly/2XktA90>
13. Carsten Tschöpe, Enrico Ammirati, Biykem Bozkurt, et al. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: current evidence and future directions, Circ Res. 2019;124:1568-1583. DOI:10.1161/CIRCRESA-HA.118.313578.
14. C. Hjalmarsen, J.-Å. Liljeqvist, M. Lindh et al., "Parvovirus B19 in endomyocardial biopsy of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy: foe or bystander?" Journal of Cardiac Failure, vol. 25, no. 1, pp. 60-63, 2019.
15. Distefano G., Standley RA., Zhang X., et al. Physical activity unveils the relationship between mitochondrial energetics, muscle quality, and physical function in older adults. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2018 Apr;9(2):279-294.
16. Gonzalez-Freire M1, Scalzo P1, D'Agostino J., et al. Skeletal muscle ex vivo mitochondrial respiration parallels decline in vivo oxidative capacity, cardiorespiratory fitness, and muscle strength: The Baltimore Longitudinal Study of Aging. Aging Cell. 2018 Apr;17(2).

CZU: 616.36-004.7+618.11-006.6

CIROZA BILIARĂ PRIMARĂ ASOCIATĂ CU CANCERUL OVARIAN - CAZ CLINIC

Bugai Rodica¹, Chişlaru Svetlana², Andruh Tavifa¹, Postoronica Svetlana², Cazacu Veronica²

¹USMF „Nicolae Testemiţanu”

²SCM „Sfântul Arhanghel Mihail”

Autor corespondent: Chişlaru Svetlana, e-mail: schislaru@gmail.com

Rezumat

Colangita biliară primară (CBP) cunoscută anterior sub numele de ciroză biliară primară este o boală importantă, dar mai puțin frecventă, care afectează predominant femeile de 50-60 de ani. CBP este considerată o boală autoimună multifactorială care apare, probabil, dintr-o combinație de factori de mediu și genetici. Boala este cronică și adesea progresivă, ducând la boala hepatică în stadiul final și la complicațiile asociate acesteia. Scopul terapiei pe tot parcursul vieții este de a preveni bolile hepatice progresive și de a ameliora simptomele asociate bolii, care reduc calitatea vieții pacientului. Cazul clinic dat prezintă interes din punct de vedere diagnostic și evolutiv. Inițial, cu 10 ani în urmă, diagnosticul s-a încadrat în tabloul clinico-paraclinic clasic al CBP, pentru care pacienta a fost monitorizată și a primit tratament. În 2017 oncomarkerul CEA-125 era majorat, dar IRM a bazinului mic a decelat numai modificări involutive ale organelor genitale interne. Ultimii 2 ani, din cauza pandemiei de COVID-19, pacienta a evitat vizita la medic și investigațiile, dar starea s-a agravat. În 2022 TC a bazinului mic a depistat o tumoră masivă malignă a ovarului drept, cu ciroza hepatică, ascită, splenomegalie, hipertensiune portală, limfadenopatie periportală, porto-cavală, varice esofagiene, varice periombilicale.

Cuvinte-cheie: colangită biliară primară, cancer ovarian

Summary

Primary biliary cirrhosis associated with ovarian cancer - clinical case

Primary biliary cholangitis (PBC) formerly known as primary biliary cirrhosis is an important but uncommon disease that predominantly affects women in their 50s and 60s. PBC is considered a multifactorial autoimmune disease that probably arises from a combination of environmental and genetic factors. The disease is chronic and often progressive, leading to end-stage liver disease and its associated complications. The goal of lifelong therapy is to prevent progressive liver disease and to relieve disease-related symptoms that reduce the patient's quality of life. The given clinical case is of diagnostic and evolutionary in-

terest. Initially, 10 years ago, the diagnosis fell within the classic clinical-paraclinical picture of PBC, for which the patient was monitored and received treatment. In 2017, the oncomarker CEA-125 was increased, but the MRI of the pelvis revealed only involutinal changes of the internal genital organs. For the last 2 years, due to the COVID-19 pandemic, the patient avoided visiting the doctor and investigations, the patient's condition worsened. In 2022 CT of the small pelvis detected a massive malignant tumor of the right ovary, with liver cirrhosis, ascites, splenomegaly, portal hypertension, periportal lymphadenopathy, esophageal varices, periumbilical varices.

Keywords: primary biliary cholangitis, ovarian cancer

Резюме

Первичный билиарный цирроз, ассоциированный с раком яичников - клинический случай

Первичный билиарный холангит (ПБХ), ранее известный как первичный билиарный цирроз, является важным, но редким заболеванием, которое преимущественно поражает женщин в возрасте от 50 до 60 лет. ПБХ считается многофакторным аутоиммунным заболеванием, которое, вероятно, возникает в результате сочетания экологических и генетических факторов. Заболевание является хроническим и часто прогрессирующим, что приводит к терминальной стадии заболевания печени и связанным с ним осложнениям. Целью пожизненной терапии является предотвращение прогрессирующего заболевания печени и облегчение симптомов, связанных с заболеванием, которые снижают качество жизни пациента. Приведенный клинический случай представляет диагностический и эволюционный интерес. Первоначально, 10 лет назад, диагноз укладывался в классическую клинико-параклиническую картину ПБХ, по поводу которой пациентка находилась под наблюдением и получала лечение. В 2017 году онкомаркер CEA-125 был повышен, но МРТ малого таза выявила только инволюционные изменения внутренних половых органов. Последние 2 года из-за пандемии COVID-19 пациентка избегала посещения врача и обследований, ее состояние ухудшилось. В 2022 г. при КТ малого таза выявлена массивная злокачественная опухоль правого яичника с циррозом печени, асцитом, спленомегалией, портальной гипертензией, перипортальной лимфаденопатией, portoкавальным, варикозным расширением вен пищевода, околопупочным варикозом.

Ключевые слова: первичный билиарный холангит, рак яичников

Introducere. Colangita biliară primară (CBP), denumită anterior ciroză biliară primară [1] este o afecțiune autoimună, care duce la distrugerea treptată a căilor biliare intrahepatice, cu inflamație periportală și colestază. Colestază hepatică prelungită duce ulterior la ciroză și hipertensiune portală. CBP afectează predominant femeile de 50-60 de ani și este cea mai frecventă boală colestatică la femeile de vârstă mijlocie din Statele Unite [2]. Datele din mai multe studii indică faptul că la nivel global, aproximativ 1 din 1.000 de femei cu vârsta peste 40 de ani trăiesc cu CBP [3]. Studiile epidemiologice prezintă faptul că la populațiile europene, incidența estimată este cuprinsă între 1-2 la 100.000 de populații pe an; intervalele frecvent citate de incidență și prevalență la 100.000 sunt 0,3-5,8 și respectiv 1,9-40,2 [4, 5].

Addison și Gull au descris pentru prima dată ciroza biliară primară în 1851 [6]. Eticheta „ciroză biliară primară” a fost adoptată în 1949, chiar dacă nu toți pacienții erau cirolici la diagnostic [7]. Descrierea „Colangitei distructive cronice nesupurative” [8], un termen mai potrivit pentru boală, suferă din cauza faptului că este prea lungă și, prin urmare, nu a fost niciodată adoptată.

CBP este considerată o boală autoimună multifactorială, care apare probabil dintr-o combinație de factori de mediu și genetici, cu moștenirea genetică sugerată în mare parte de apariția familială și rata de concordanță ridicată a gemenilor monozigoti. Prevalența bolii este de 100 de ori mai mare la rudele de gradul I ale pacientului, ceea ce sugerează o predispoziție genetică puternică. În ultimul deceniu, studii de asociere la nivel de genom, noi

date despre defectele și instabilitățile cromozomului sexual și dovezile inițiale privind rolul anomaliilor epigenetice au consolidat importanța crucială a factorilor genetici și epigenetici în determinarea susceptibilității PBC [9].

Diverse cercetări au indicat mai mulți factori, care pot fi implicați în CBP: infecția tractului urinar, lacul de unghii, fumul de țigară și xenobioticele, deșeurile toxice. Se crede că inflamația este rezultatul unei acțiuni directe a factorilor de mediu și a toxinelor.

Escherichia coli și mutații lor au fost raportate în exces în scaunele pacienților cu CBP; în plus, incidența infecțiilor tractului urinar este mare la pacienții cu CBP [10]. Recent, Novosphingobium aromaticivorans, un organism omniprezent care metabolizează compușii organici și estrogenii, a fost propus ca candidat pentru inducerea CBP [11]. Titrurile de anticorpi împotriva proteinelor bacteriene lipolizate ale N. aromaticivorans au fost de 1000 de ori mai mari decât cele pentru E. coli, la pacienții cu CBP, inclusiv la pacienții în stadiul incipient al bolii. Diverse alte bacterii, cum ar fi Chlamydia pneumoniae, Helicobacter pylori și Mycobacterium gordonae au fost, de asemenea, implicate ca agenți patogeni în CBP [12, 13, 14]. Recent, s-a raportat că infecția cu betaretrovirus uman (care are o omologie genetică marcată cu virusul tumorii mamare la șoarece) poate fi detectată la aproximativ 75% dintre pacienții cu CBP (prin reacție în lanț a polimerazei de transcripție inversă și imunochimie) [15]. Acest lucru a fost susținut de obiectivele histologice și biochimice atinse într-un studiu pilot al unui agent antiretroviral [16].

Un grup de cercetători a decelat, că acidul 2-octiloic, care este utilizat pe scară largă în fabricarea de parfumuri, ruj și multe arome alimentare comune, are potențialul de a modifica subunitatea E2 a PDC complexului de piruvat dehidrogenază (PDC-E2) in vivo, care se implică în patogeniza CBP [17]. Utilizarea frecventă a lacului de unghii a fost legată de riscul de a avea CBP [18].

Diagnosticul de CBP se bazează pe o combinație de caracteristici clinice, un model biochimic hepatic anormal (tablou colestatic cu sau fără tablou de hepatită) care persistă mai mult de șase luni și prezența AMA detectabilă în ser. Diagnosticul poate fi confirmat prin descoperirea caracteristicilor histologice. Un diagnostic „probabil” necesită prezența a două dintre aceste trei criterii, iar un diagnostic „cert” necesită toate trei. Toți pacienții cu AMA negativ cu boală hepatică colestatică necesită a fi evaluați cu atenție pentru prezența CBP prin colangiografie, precum și prin biopsie hepatică.

Diagnosticale diferențiale ale CBP includ toate bolile care au ca rezultat coleastă, prurit și profil hepatic modificat. Toate femeile de vârstă mijlocie care prezintă prurit și icter necesită a fi evaluate în contextul CBP.

Caz clinic

Pacienta V. C. a. n. 21.02.1957 (65 ani) a fost internată în mod planic, repetat, pe 21 septembrie 2022 în secția Gastroenterologie a SCM „Sfântul Arhanghel Mihail”.

Acuze la internare: mărirea considerabilă a abdomenului în volum, edeme pe membrele inferioare, slăbiciune generală, fatigabilitate, gingivoragii, disurie, inapetență, pierderea masei musculare, dureri abdominale difuze, grețuri, amărăciune în gură, palpitații cardiace.

Istoricul bolii: Suferă de ciroza biliară primară de mulți ani (aproximativ 10 ani) cu progresarea procesului ultimii 5-6 ani. Pe parcursul ultimilor 2 ani la medic nu s-a adresat. Ultima internare în staționar în iunie 2022, când a fost confirmată tumoarea ovarului drept masivă cu comprimarea uterului și veziicii urinare, imagistic caracteristic pentru proces malign (CT bazin mic și abdomen 21.05.22). Consultată de medicul oncolog cu recomandarea tratamentului simptomatic. La moment administrează Sol. Tramadol la fiecare 8 ore. Starea generală cu agravare de 2 săptămâni prin progresarea sindromului ascitic, encefalopatiei porto-hepatice. Se spitalizează pentru ajustarea tratamentului.

Boli suportate: Pancreatita cronică, cataracta la ambii ochii (operată), ulcer penetrant al corneei OS 2015, tumoarea ovarului drept, edem Quinke la detergent și înțepătură de viespe.

Examen obiectiv: Starea generală a pacientei – gravă. Tegumentele curate, cu nuanță subicterică.

Edeme marcate pe membrele inferioare, peretele abdominal. Tipul constituțional astenic. Musculatura slab dezvoltată. Ganglionii limfatici se palpează în regiunea inghinală bilateral – măriți, mobili, sensibili. **Sistemul respirator:** Auscultativ în plămâni – murmur vezicular, diminuat bazal bilateral. FR – 22/min. SpO2 – 96%. **Sistemul cardiovascular:** Auscultativ, zgomotele cordului aritmice, extrasistolie. FCC-82 b/min, TA -120/80 mmHg. **Sistemul digestiv:** limba umedă, roșietică, cu depuneri gălbui. Abdomenul mărit în volum din contul ascitei, tensionat. La palpate – sensibil difuz. Ficatul și splina – palpatele dificilă din cauza ascitei. Scaun oformat, regulat. **Sistem urogenital:** disurie, nicturie. Semnul Jordani – negativ bilateral.

Investigațiile de laborator și instrumentale în dinamică (pe parcursul internării și a ultimilor ani din 2017)

Tabelul 1.

Hemoleucograma

Data	Hb (g/l)	Ht	Eritr. (*10 ¹²)	Tromb. (*10 ⁹)	Leuc. (*10 ⁹)	Neutr. (%)	Limf. (%)	Monoc (%)	Eoz. (%)	Baz. (%)	VSH (mm/oră)
11.05.17	139	0,383	4,77	95	4,8	56,0	36,0	4	3	1	16
13.06.19	131	0,399	4,41	99	4,7	50,0	39,0	8	2	1	35
28.09.22	157	0,462	4,82	79	6,0	73,4	18,3	7,1	0,7	0,5	15

Coprograma: Oformat, culoarea cafenie, consistent. Fibre musculare cu striatie ++, fără striatie ++, celuloza vegetală digestibilă cant./moderat, amidon cant./mică, acizi grași ++, grăsime neutră ++, flora iodofilă -, mucozitate -, leucocite 6-8, eritrocite 0-1, ouă de helminți abs, protozoare abs, helminți abs.

Examenul lichidului ascitic: 22.09.22. Culoare – galben, transparența – turbure, reacția Rivalt – pozitivă, proteina – 14,7 g/l, glucoza 6,16 mmol/l, amilaza 15,1 mmol/l, eritrocite – cantitate mică, leucocite – 25-30, din ele neutrofile 11%, limfocite 89 %, celule mezoteliate cantitate mare, unice și în grupuri, dimensiuni diferite.

Oncomarkeri

27.11.2017 Antigen carbohidrat, CA 125 – 40,5 U/mL (norma 0,0-35,0)

24.06.2022 Antigen carbohidrat, CA 125 – 1896,8 U/mL (norma 0,0-35,0)

24.06.2022 Alfa –fetoproteina, AFP * 5,6 IU/mL (norma 0,0-7,29)

Markerii autoimuni: Anti-ANA, IgG - pozitiv (1:1000); Anti-AMA IgG – pozitiv (1:100); Anti-ASMA, IgG- negativ; Anti-AMA M2, IgG pozitiv(+) Anti-LC 1, IgG, Anti-LKM 1 IgG, AntiSLA IgG, Anti-gp210 IgG, Anti-Sp100, IgG – negativi

EKG: ritm sinusal cu FCC 78 b/min. AEC – intermediară. Schimbări difuze a proceselor de repolarizarea ale miocardului.

Tabelul 2.**Analiza biochimică a sângelui**

Data	03.05.17	13.06.19	28.09.22	Norma
Proteina	61,6	66,0	53,0	62-80 g/l
Albumina	29,7	24,5	18,1	38-54 g/l
Urea	3,74	7,8	12,4	2,5-8,3 mmol/l
Creatinina	81,4	74,0	95,9	53-115 mmol/l
Bilirubina totală	36,6	30,3	37,9	<17 mcmol/l
Bilirubina conjugată	22,1	17,8	18,3	<5,1 mcmol/l
Bilirubina liberă	14,5	12,5		<15 mcmol/l
Glucoza	4,19	4,13	4,25	3,89-5,84 mmol/l
Proba cu timol	11,9	11,6		
ALT	59,7	30,0	25	<49U/L
AST	89,3	46,0	58	<46 U/L
Amilaza	40,6	39,0	39,0	<86 U/L
Lipaza		110,0		8-78 U/L
FA	755,0	166,0	114,0	100-290 U/L
LDH			399,0	200-400 U/L
CK-MB			116,91	24-95 U/L
GGTP	243,0	74,0	41,0	5-55 U/L
Colesterol	7,35	4,36	4,74	3,87-5,2 mmol/l
Trigliceride	0,67	0,91	1,07	0,68-1,8 mmol/l
K	4,75	3,97	4,09	3,4-5,3 mmol/l
Na	141,8	138,6	136,7	135-148 mmol/l
Ca	2,16	2,18	2,02	
Cl		109,6		98-107 mmol/l
Fe	21,5	25,6	15,1	9,0-31,3 mmol/l
Protrombina	7,8	70,9	49,3	700-100 %
INR	1,32	1,44	1,55	2,0-3,0
Fibrinogen			1,37	2,0-4,0 g/l
PCR	++++	Negativ	+++	
ASLO		Negativ		
FR		+++		

Tabelul 3.**Markerii hepatitelor virale**

Data	AgHBs	Anti HBs	AntiHbcor sumar	Anti HCV
03.05.2017	negativ	pozitiv	pozitiv	negativ
13.06.2019	negativ	pozitiv	pozitiv	negativ
28.09.2022	negativ	pozitiv	pozitiv	pozitiv

Tabelul 4.**Urograma**

Data	Densitate	Reacția (pH)	Proteine	Glucosa	Leucocite	Hematii	Mucus
03.05.17	1010	7,0	neg	-	3-4	-	+
22.09.22	1030	5,0	neg	-	10-12	8-10	+++

USG organe interne 21.09.22: În cavitatea abdominală lichid liber cantitate mare. Ficată -14,5*7,8 cm, reflectivitate sporită, structura nodulară; Căile biliare intrahepatice nedilate; Vena portae 1,4 cm;

Vena splenică 0,9 cm; Colecist 6,40*3,2 cm, pereții 0,3 cm; Coledocul 0,4 cm; Pancreasul - contur regulat cu dimensiuni cefal 3,13 cm, corp 2,6 cm, coadă 3,5 cm; Splina 14,62*4,2 cm. Rinichi drept 10,50*4,5*1,3 cm; Rinichi stâng 10,67*4,9*1,4 cm; Sistemul calice-bazinet nedilatat. **Concluzie:** Structura nodulară hepatică. Hipertensiune portală. Splenomegalie. Ascită – cantitate mare.

Investigație prin rezonanță magnetică a BAZINULUI MIC (17.11.2017) – cu administrarea MultiHance (20 ml): Uterul în anteflexio – anteverio. Corp 3,2*2,5*3,9 cm (CC/AP/T); zonele anatomice bine detaliate cu corelare dimensională conform fiziologiei de vârstă. Endometrul cca 2,0 mm grosime. Cervix – 3,0*2,2 cm, prezentând structura omogenă. Ovarul drept cca 2,2*1,1 cm cu mic folicul cca 0,4 cm în polul inferior. Ovarul stâng cca 2,2*1,3 cm cu mic folicul cca 0,57 cm în 1/3 medie. Vasele parametrului nu sunt dilatate. Spațiul Douglas este liber. Vezica urinară cu aspect imagistic obișnuit. Ganglionii limfatici supracentimetrici sau lichid liber în bazinul mic – nu se determină. Post-contrast: prize patologice ale agentului de contrast nu se determină. **Concluzie:** Date RMN sugestive pentru modificări involutive ale organelor genitale interne.

Tomografie computerizată a bazinului mic cu substanța de contrast Ultracvist 300-80 ml + faza urografică (21.07.2022): La nivelul bazinului mic se atestă o formațiune de volum masivă, posibil ovariană pe dreapta, cu dimensiuni 15,4*10,0*11,2 cm, heterogenă cu component chistic și solid, bine delimitată de structurile adiacente, înconjurată de lichid ascitic. Formațiunea comprimă uterul și vezica urinară caudal și ureterele lateral. La a 6-a și 12-a minută după administrarea substanței de contrast, ureterele s-au contrastat integral și nu se atestă concreșterea cu formațiunea de volum. În fazele arterială și venoasă se atestă hipervascularizarea componentelor solide ale formațiunii. Ovarul stâng fără particularități. v. Porta 16,3 mm; v. Splenică 10,0 mm. Rinichi – forma și poziția obișnuită, dimensiuni obișnuite. Suprarenalele fără modificări. **Concluzie:** Aspect tomografic de formațiune de volum neoplazică, masivă a ovarului drept, cu component solid și chistic, cu comprimarea ureterelor lateral, a uterului și vezicii urinare caudal. Tabloul imagistic caracteristic pentru proces malign. În limitele protocolului se atestă: ciroză hepatică, ascită, splenomegalie, hipertensiune portală. Limfadenopatie periportală, porto-cavală. Varice esofagiene, varice periombilicale.

Radiografie pulmonară 21.09.22. Concluzie: Pneumofiboză bilaterală bazală.

Diagnosticul clinic: Ciroză biliară primară + virală C (antiHCV pozitiv), fază activă, evoluție progresivă, decompensată, st. C Child-Pugh (12 puncte). Hipesplenism. Insuficiență hepato-celulară cronică. Encefalopatie porto-hepatică. Ascită-peritonită. Tumoare malignă a ovarului drept cu comprimarea

rea ureterelor în lateral, a uterului și vezicii urinare caudal. Intoxicație canceroasă. Infecție ocultă cu VHB. Pancreatită cronică recidivantă cu dereglarea funcției excretorii.

Discuții. Cazul clinic dat prezintă interes din punct de vedere diagnostic și evolutiv. Inițial, cu 10 ani în urmă, diagnosticul s-a încadrat în tabloul clinico-paraclinic clasic al CBP, pentru care pacienta a fost monitorizată și a primit tratament. Ultimii 2 ani, din cauza pandemiei de COVID-19, pacienta a evitat vizita la medic și investigațiile. Oncomarkeii (CEA-125) erau majorați încă în 2017, cu toate că investigațiile instrumentale la acea etapă (IRM a bazinului mic) nu au decelat modificări sugestive pentru formațiune tumorală ovariană, ci numai modificări involutive ale organelor genitale interne; datele de tumoră malignă ovariană se detectează la TC al bazinului mic în 2022. În 2022, comparativ cu 2019, apare și hepatita virală C (antiHCV pozitiv), un factor infecțios, care ar fi putut contribui la accelerarea afectării hepatice, de rând cu modificările imune din cadrul CBP, cu dezvoltarea cirozei hepatice, hipertensiunii portale, ascitei, limfadenopatiei periportale, porto-cavale, a varicelor esofagiene, varicelor periombilicale. Patologia hepatică severă, decompensată, în asociere cu tumoarea malignă a ovarului drept au agravat starea pacientei.

Concluzii. Este necesară monitorizarea vigilentă și oportună a pacienților cu colangită biliară primară în vederea depistării precoce a complicațiilor specifice acestei maladii și a apariției altor patologii severe, care pot influența evoluția stării pacientului. Una dintre cele mai mari provocări ale medicinei oncologice actuale este depistarea cancerului în stadiu cât mai incipient pentru că, diagnosticat la debut, cancerul are cele mai mari șanse de vindecare. Markerii tumorali sunt analize de laborator care pot pune în evidență prezența unei tumori maligne, dar este necesară asocierea lor cu rezultatele altor teste, cum ar fi biopsiile sau imagistica (radiografie, TC, IRM), pentru a diagnostica o afecțiune malignă la o etapă cât mai precoce.

Declarație de conflict de interese: Autorii nu au potențiale conflicte de interese

Bibliografie

1. Beuers U, Gershwin ME, Gish RG, Invernizzi P, Jones DEJ, Lindor K, et al. Changing nomenclature for PBC: From 'cirrhosis' to 'cholangitis'. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2015;39(5):e57-e9.
2. Carey EJ, Ali AH, Lindor KD. Primary biliary cirrhosis. *Lancet*. 2015;386(10003):1565-75.
3. Jepsen P, Grønbaek L, Vilstrup H. Worldwide Incidence of Autoimmune Liver Disease. *Dig Dis*. 2015;33 Suppl 2:2-12.
4. Boonstra K, Kunst AE, Stadhouders PH, Tuynman HA, Poen AC, van Nieuwkerk KM, et al. Rising incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis: a large population-based study. *Liver Int*. 2014;34(6):e31-8.
5. Griffiths L, Dyson JK, Jones DE. The new epidemiology of primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis*. 2014;34(3):318-28.
6. Addison T, Gull W: On a certain affection of the skin-vitiligoidea- α -plana β -tuberosa. *Guys Hosp Rept*. 1851, 7: G265-277.
7. Ahrens EH, Kunkel HG: The relationship between serum lipids and skin xanthomata in 18 patients with primary biliary cirrhosis. *J Clin Invest*. 1949, 28: 1565-1574. 10.1172/JCI102222.
8. Rubin E, Schaffner F, Popper H: Primary biliary cirrhosis. Chronic non-suppurative destructive cholangitis. *Am J Pathol*. 1965, 46: 387-407.
9. Bianchi I, Carbone M, Lleo A, Invernizzi P. Genetics and epigenetics of primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis*. 2014;34(3):255-64.
10. Hopf U, Moller B, Stemerowicz R, Lobeck H, Rodloff A, Freudenberg M, Galanos C, Huhn D: Relation between *Escherichia coli* R(rough)-forms in gut, lipid A in liver, and primary biliary cirrhosis. *Lancet*. 1989, 2: 1419-1422. 10.1016/S0140-6736(89)92034-5.
11. Selmi C, Balkwill DL, Invernizzi P, Ansari AA, Coppel RL, Podda M, Leung PS, Kenny TP, Van De Water J, Nantz MH, Kurth MJ, Gershwin ME: Patients with primary biliary cirrhosis react against a ubiquitous xenobiotic-metabolizing bacterium. *Hepatology*. 2003, 38: 1250-1257. 10.1053/jhep.2003.50446.
12. Abdulkarim AS, Petrovic LM, Kim WR, Angulo P, Lloyd RV, Lindor KD: Primary biliary cirrhosis: an infectious disease caused by *Chlamydia pneumoniae*? *J Hepatol*. 2004, 40: 380-384. 10.1016/j.jhep.2003.11.033.
13. Dohmen K, Shigematsu H, Miyamoto Y, Yamasaki F, Irie K, Ishibashi H: Atrophic corpus gastritis and *Helicobacter pylori* infection in primary biliary cirrhosis. *Dig Dis Sci*. 2002, 47: 162-169. 10.1023/A:1013292210036.
14. Vilagut L, Vila J, Vinas O, Pares A, Gines A, Jimenez de Anta MT, Rodes J: Cross-reactivity of anti-*Mycobacterium gordonae* antibodies with the major mitochondrial autoantigens in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol*. 1994, 21: 673-677. 10.1016/S0168-8278(94)80117-7.
15. Xu L, Shen Z, Guo L, Fodera B, Keogh A, Joplin R, O'Donnell B, Aitken J, Carman W, Neuberger J, Mason A: Does a betaretrovirus infection trigger primary biliary cirrhosis? *Proc Natl Acad Sci*. 2003, 100: 8454-8459. 10.1073/pnas.1433063100.
16. Mason AL, Farr GH, Xu L, Hubscher SG, Neuberger JM: Pilot studies of single and combination antiretroviral therapy in patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2004, 99: 2348-2355. 10.1111/j.1572-0241.2004.40741.x.
17. Long SA, Quan C, Van de Water J, Nantz MH, Kurth MJ, Barsky D, Colvin ME, Lam KS, Coppel RL, Ansari A, Gershwin ME: Immunoreactivity of organic mimeotopes of the E2 component of pyruvate dehydrogenase: connecting xenobiotics with primary biliary cirrhosis. *J Immunol*. 2001, 167: 2956-2963.
18. Amano K, Leung PS, Rieger R, Quan C, Wang X, Marik J, Suen YF, Kurth MJ, Nantz MH, Ansari AA, Lam KS, Zeniya M, Matsuura E, Coppel RL, Gershwin ME: Chemical xenobiotics and mitochondrial autoantigens in primary biliary cirrhosis: identification of antibodies against a common environmental, cosmetic, and food additive, 2-octynoic acid. *J Immunol*. 2005, 174: 5874-5883.

CONEXIUNILE ÎNTRE DIABETUL ZAHARAT TIP II ȘI BOLILE CARDIOVASCULARE

Chiviriga Alina, Bugai Rodica, Chiviriga Eugen

USMF „Nicolae Testemițanu”

Autor corespondent: Chiviriga Alina, e-mail: alina.chiviriga@usmf.md

Rezumat

Diabetul zaharat, (în continuare - DZ) și patologiile cardiovasculare sunt condiții severe, care au la baza lor etiologică și patogenică un șir de factori comuni, care acționează complex. Studiul recent și-a propus să analizeze aspecte clinico-paraclinice ale pacienților cu DZ tip II asociat cu patologii cardiovasculare. Conform datelor obținute, majoritatea pacienților incluși în studiu erau cu vârsta peste 60 de ani, cu un istoric de DZ tip II cu o durată mai mare de 10 ani, cu predominarea DZ tip II decompensat, cu complicații cardiovasculare severe: sindrom coronarian acut, HTA, AVC suportat, fibrilație atrială, flutter atrial, tahicardie supraventriculară, stenoza de LAD, extrasistolie ventriculară, retinopatie diabetică, nefropatie diabetică, polineuropatie diabetică senzitiv simetrică distală. Atât bolile cardiovasculare cât și DZ pot și necesită a fi prevenite prin controlul factorilor de risc predispozanți. Modificarea obiceiurilor de viață (prevenirea sau tratarea obezității, promovarea activității fizice, alimentației sănătoase, excluderea tabagismului, diminuarea sau remodelarea atitudinii față de stresul cronic) se află în centrul strategiei de sănătate publică pentru prevenirea bolilor cardiovasculare și a DZ.

Cuvinte-cheie: diabetul zaharat tip II, boli cardiovasculare

Summary

Connections between type II DM and cardiovascular diseases

DM and cardiovascular pathologies are severe conditions, which have at their etiological and pathogenic basis a series of common factors that act in a complex manner. The recent study aimed to study clinical-paraclinical aspects of patients with DM type II associated with cardiovascular pathologies. According to the data obtained, most of the patients included in the study were over 60 years old, with a history of type II DM lasting more than 10 years, with the predominance of decompensated type II DM, with severe cardiovascular complications: acute coronary syndrome, arterial hypertension, sustained stroke, atrial fibrillation, atrial flutter, supraventricular tachycardia, LAD stenosis, ventricular extrasystole, diabetic retinopathy, diabetic nephropathy, distal symmetric sensitive diabetic polyneuropathy. Both cardiovascular disease and DM can and should be prevented by controlling predisposing risk factors. Changing lifestyle habits (preventing or treating obesity, promoting physical activity, healthy eating, excluding smoking, reducing or remodeling the attitude towards chronic stress) is at the heart of the public health strategy for the prevention of cardiovascular diseases and DM.

Keywords: type II diabetes, cardiovascular diseases

Резюме

Взаимосвязь СД II типа с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Сахарный диабет (СД) и сердечно-сосудистая патология являются тяжелыми состояниями, имеющими в своей этиолого-патогенетической основе ряд общих факторов, действующих комплексно. Недавнее исследование было направлено на изучение клинико-параклинических аспектов у больных СД II типа, ассоциированного с сердечно-сосудистой патологией. Согласно полученным данным, большинство больных, включенных в исследование, были старше 60 лет, с анамнезом СД II типа более 10 лет, с преобладанием декомпенсированного СД II типа, с тяжелыми сердечно-сосудистыми осложнениями: острый коронарный синдром АГ, устойчивый инсульт, мерцательная аритмия, трепетание предсердий, суправентрикулярная тахикардия, стеноз ПМЖВ, желудочковая экстрасистолия, диабетическая ретинопатия, диабетическая нефропатия, дистальная симметричная чувствительная диабетическая полинейропатия. Как сердечно-сосудистые заболевания, так и СД можно и нужно предотвращать, контролируя предрасполагающие факторы риска. Изменение привычек образа жизни (профилактика или лечение ожирения, физическая активность, здоровое питание, исключение курения, снижение или изменение отношения к хроническому стрессу) лежит в основе стратегии общественного здравоохранения по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний и СД.

Ключевые слова: сахарный диабет II типа, сердечно-сосудистые заболевания

Introducere. Diabetul zaharat (DZ) și patologiile cardiovasculare reprezintă o provocare a secolului XXI prin incidența, prevalența și gradul înalt de mortalitate. Există o serie de factori predispozanți, care predispun simultan la dezvoltarea DZ și a patologiilor cardiovasculare. Acești factori sunt ereditatea, sedentarismul, obezitatea, genul, vârsta înaintată. Deseori acești factori predispozanți sunt de durată și se suprapun și într-o oarecare măsură, exacerbează factorii majori de risc: dislipidemia, hipertensiunea arterială și intoleranța la glucoză; dar pot provoca boli cardiovasculare și DZ și prin alte căi [11].

Cea mai răspândită formă de DZ este diabetul de tip 2. Această tulburare își face de obicei apariția mai târziu în viață. Cauzele metabolice, care stau la baza DZ de tip 2 sunt combinația dintre afectarea eliminării glucozei mediată de insulină (rezistența la insulină) și secreția defectuoasă a insulinei de către celulele β pancreatice. Rezistența la insulină se dezvoltă din obezitate și inactivitate fizică, acționând pe un substrat al susceptibilității genetice [12].

Secreția de insulină scade odată cu înaintarea în vârstă și acest declin poate fi accelerat de factori genetici. Rezistența la insulină precede de obicei debutul DZ tip 2 și este frecvent însoțită de alți factori de risc cardiovascular: dislipidemie, hipertensiune arterială și factori protrombotici.

Este apreciat pe scară largă că diabetul accelerează aterogeneza și alături de hipertensiune și dislipidemie, este un factor cardinal de risc pentru bolile aterosclerotice coronariene, carotide, și altor artere sistemice [3, 6]. Pacienții cu DZ prezintă o tendință crescută de a dezvolta nenumărate boli cardiovasculare: infarctul miocardic, insuficiența cardiacă, accidentul vascular cerebral și moartea cardiovasculară [10].

Boala arterelor coronare este principală cauză de deces la pacienții cu diabet. DZ este asociat cu un risc crescut de două până la patru ori mai mare de boală coronariană și accident vascular cerebral și cu de 2-3 ori riscul unui infarct miocardic acut. Prevalența bolilor coronariene crește de la 2% la 4% în populația generală și până la 55% la pacienții diabetici [9].

Există mai multe mecanisme potențiale, prin care diabetul provoacă formarea accelerată a plăcilor aterosclerotice; factori precum hiperglicemia, dislipidemia și rezistența la insulină duc la disfuncții endoteliale și modificări ale funcției trombocitelor și ale coagulării [7]. Toate aceste mecanisme converg pentru a promova formarea plăcii și pentru a spori povara și complexitatea acesteia.

Cardiopatia ischemică cronică (CIC) este definită ca o boală care provoacă simptome de angină

pectorală legate de stres sau exerciții secundare stenozei arterelor coronare ($\geq 50\%$ în cazul tulpinii principale stângi și $\geq 70\%$ în una sau mai multe dintre cele mai importante arterele coronare) [8]. În prezent, „angină cu artere coronare normale”, cunoscută și sub denumirea de angină microvasculară și vasospasm coronarian, sunt de asemenea incluse în această definiție. De obicei, pacienții cu DZ cu CIC prezintă simptome atipice, cum ar fi dureri toracice neanginale sau dispnee inexplicabilă. Unii pacienți cu DZ pot avea „cardiopatie ischemică silențioasă” cu teste de ischemie pozitivă în absența simptomelor. Toți pacienții diabetici cu suspiciune de CIC ar trebui evaluați cu un test de probabilitate, care se bazează pe constatări clinice simple, cum ar fi caracteristicile durerii, sexul și vârsta. Ar trebui efectuate studii suplimentare în căutarea CIC la toți pacienții diabetici cu (1) simptome cardiace tipice sau atipice; (2) în prezența semnelor sau simptomelor bolii vasculare concomitente, cum ar fi murmur carotidian, atac ischemic tranzitor, accident vascular cerebral, claudicație sau boală arterială periferică; și (3) o electrocardiogramă anormală în repaus (ECG) cu unde Q patologice, modificări ale segmentului ST sau ale undelor T sugestive ale ischemiei miocardice. Studiul cel mai utilizat este ECG de exerciții; cu toate acestea, sensibilitatea sa este de numai 50%, deci sunt preferate în prezent alte studii neinvazive, care induc ischemie, cum ar fi exerciții sau tomografie computerizată cu emisie de foton unic (SPECT), exerciții fizice sau ecocardiografie de stres cu dobutamină sau vasodilatator, imagistică prin rezonanță magnetică cu dobutamină sau stres vasodilatator (RMN) și tomografia cu emisie de pozitroni de stres vasodilatator (PET).

Moartea cardiovasculară este principala cauză de deces printre pacienții cu DZ. Populația diabetică este la risc mai mare de a dezvolta insuficiență cardiacă (IC) comparativ cu populația nediabetică, astfel încât DZ este considerat un factor de risc independent pentru dezvoltarea IC, unde crește 1% hemoglobina glicozilată incidența insuficienței cardiace de la 8% la 16% [4].

Cheia dezvoltării IC este hiperglicemia, care duce la lipotoxicitate, oxidare liberă a acizilor grași, stres oxidativ și apoptoză (rata de apoptoză și necroza celulei miocardice sunt mai mare la pacientul diabetic decât la pacientul nondiabetic). Alți factori, care contribuie sunt activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron, sistemul nervos simetric patetic, activarea sistemului proinflamator și formarea de produse avansate de glicozilare. Toate acestea într-un grad mai mare sau mai mic duc la proliferarea fibroblastelor și depuneri de colagen, provocând în cele din urmă fibroză

interstițială și perivasculară, principalele caracteristici ale cardiomiopatiei diabetice [5].

Spectrul bolilor cardiace diabetice este larg și variază de la inima normală, disfuncție diastolică subclinică, disfuncție sistolică (detectabilă numai prin tehnici imagistice) până la insuficiență cardiacă simptomatică. Disfuncția sistolică este o afecțiune, care apare târziu; iar disfuncția diastolică este prezentă până la 50% din populația diabetică și are o relație strânsă cu nivelurile de hemoglobină glicozilată și microangiopatie diabetică. Acesta se explică prin ceea ce la mulți pacienți cu DZ și anume la prezentarea lor clinică tipică se depistează dispnee progresivă de efort și edem ușor la nivelul extremităților inferioare. Ecocardiograma transtoracică relevă de obicei hipertrofie moderată a ventricolului stîng, fracție de ejeție normală (45-50%), umplere diastolică pseudonormală și vena cavă inferioară dilatată. [4]

Scopul lucrării. Evaluarea aspectelor clinico-paraclinice ale pacienților cu DZ tip II asociat cu patologii cardiovasculare.

Materiale și metode. A fost realizat un studiu observațional prospectiv la 30 de pacienți cărora li s-a diagnosticat DZ tip II asociat cu patologii cardiovasculare. Cercetarea s-a realizat în perioada 2020-2021, cu obținerea acordului informat al pacienților și respectarea criteriilor de confidențialitate

Rezultate. Pacienții incluși în studiu au fost 50% bărbați și 50% femei, cu vârsta medie- de $67,13 \pm 1,74$ de ani.

Divizarea pacienților din lotul de studiu după vârstă conform clasificării propuse de OMS din 2012 a constat, că marea majoritate -22 de pacienți constituie categoria de vârstnici (60-74 ani), 4 pacienți- de vârstă medie (45-59 ani), 2- din categoria de bătrâni (75-90 ani) și câte unul din categoria de tineri (18-44 ani) și centenari (90+ ani) (Figura 1).

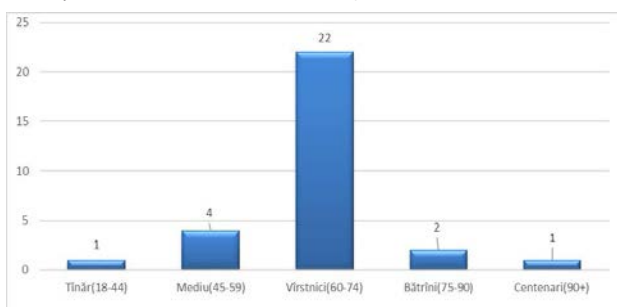


Figura 1 . Repartizarea pacienților după vârstă conform clasificării OMS 2012 (în ani)

Pacienții din lotul de studiu au fost repartizați după gradele de obezitate conform clasificării propuse de OMS 2004 și ca rezultat s-a constat că 10 pacienții (33%) au obezitate de gr.II, 8 pacienți (27%) - obezitate de gradul I, 6 pacienți (20%) - supraponderali, 4 pacienți (14%) - obezitate de gradul III și 2 (7%) sunt normoponderali (Figura 2).

derali, 4 pacienți (14%) - obezitate de gradul III și 2 (7%) sunt normoponderali (Figura 2).

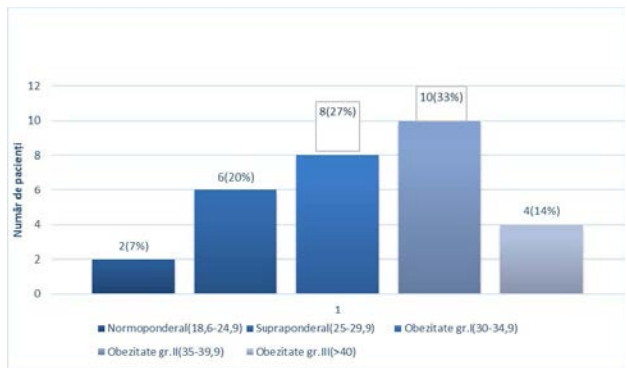


Figura 2. Repartizarea pacienților după gradul de obezitate (conform OMS 2004)

18 pacienți (60%) au fost diagnosticați cu DZ tip II cu o durată de 10-20 ani, 11 pacienți (37%) - 5-10 ani și numai 1 pacient (3%) - mai mult de 20 de ani (Figura 3).

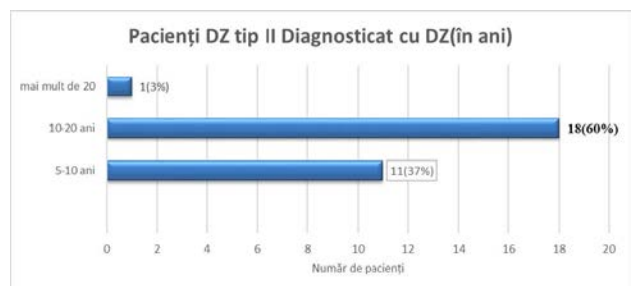


Figura 3. Durată DZ tip II la pacienți incluși în studiu

S-a constatat, că lotul de studiu este constituit în mare parte din pacienți cu DZ decompensat (20 pacienți - 67%) și numai 10 pacienți - 33% au forma compensată (Figura 4).

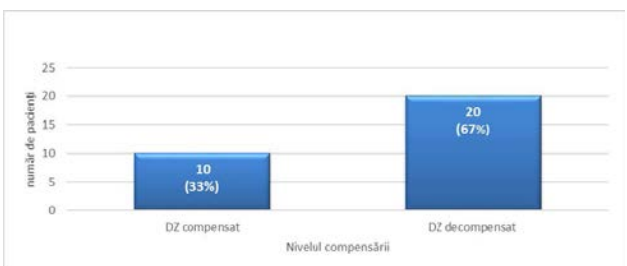


Figura 4. Repartizarea pacienților după nivelul de compensare al DZ

Glicemia bazală a fost în mediu de $9,06 \pm 0,6$ mmol/l, HbA1C- $6,75 \pm 0,28$ %, colesterolul- crescut la 8 pacienți (27%) - valoarea medie- $4,60 \pm 0,24$ mmol/l, LDL- crescut la 7 (21%) - $8,32 \pm 1,67$ mmol/l, fibrinogenul- crescut la 6 (20%) - $3,48 \pm 0,16$ g/l, Proteina C reactivă- majorată la 8 (27%) - $6,01 \pm 1,7$ un/l, D-dimerii- crescuți la 9 (30%) - $1,38 \pm 0,42$ mg/l, Creatinkinaza-MB- crescută la 12 (40%) - $14,55 \pm 3,08$ ng/ml, LDH- crescută la 12 (40%) - $491,26 \pm 29,53$ u/l.

Examenul electrocardiografic a depistat la 3 pacienți (10%) bradicardie sinusală, la 2 (7%) - bloc de ramură stângă a fascicului Hiss, la 5 (17%) hipertrofia ventricolului sting, la 2 (7%) - bloc AV grad II, Mobitz tip II, la 3 (10%) - fibrilație atrială,

la un pacient-3%-tahicardie sinusală, la 4 (13%) - flutter atrial, la 4 (13%) - hipertrofia atrială stângă, la 2 (7%) - tahicardie supraventriculară, la 4 (13%) - semne de infarct miocardic vechi (Figura 5).

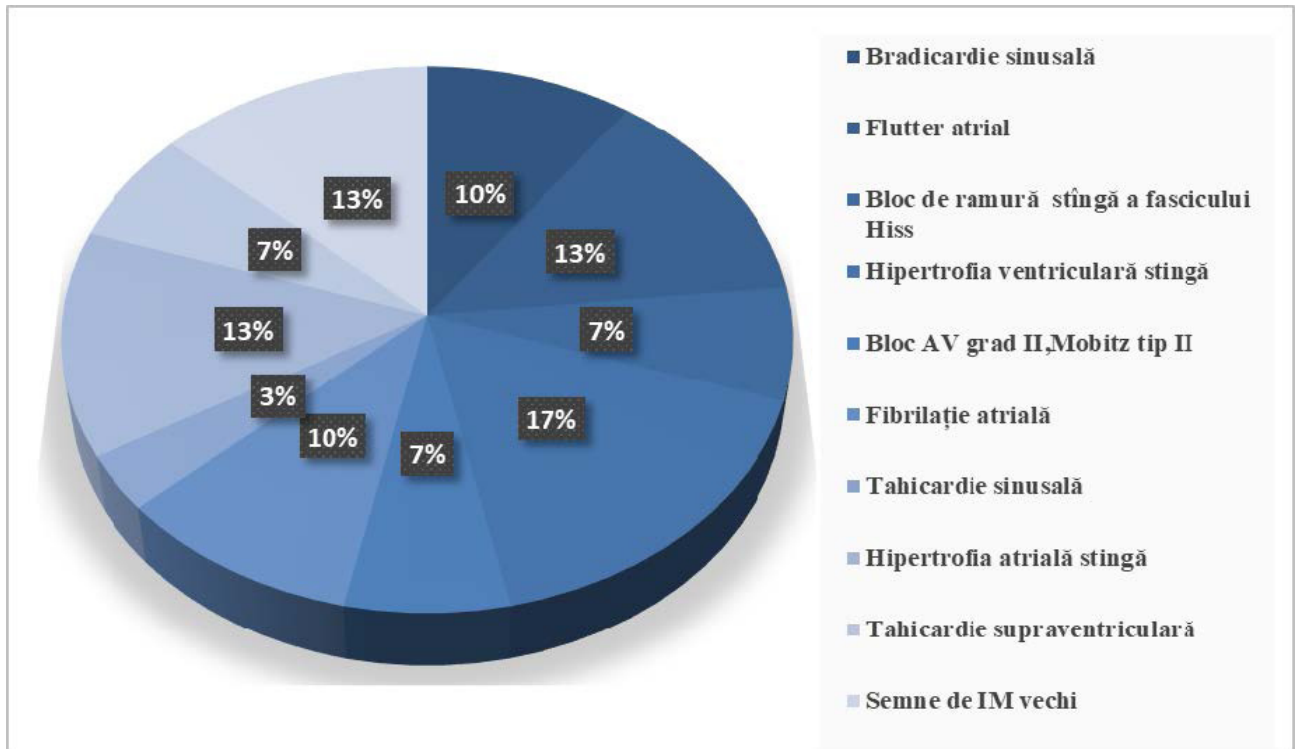


Figura 5. Modificări ECG la pacienții cu DZ tip II

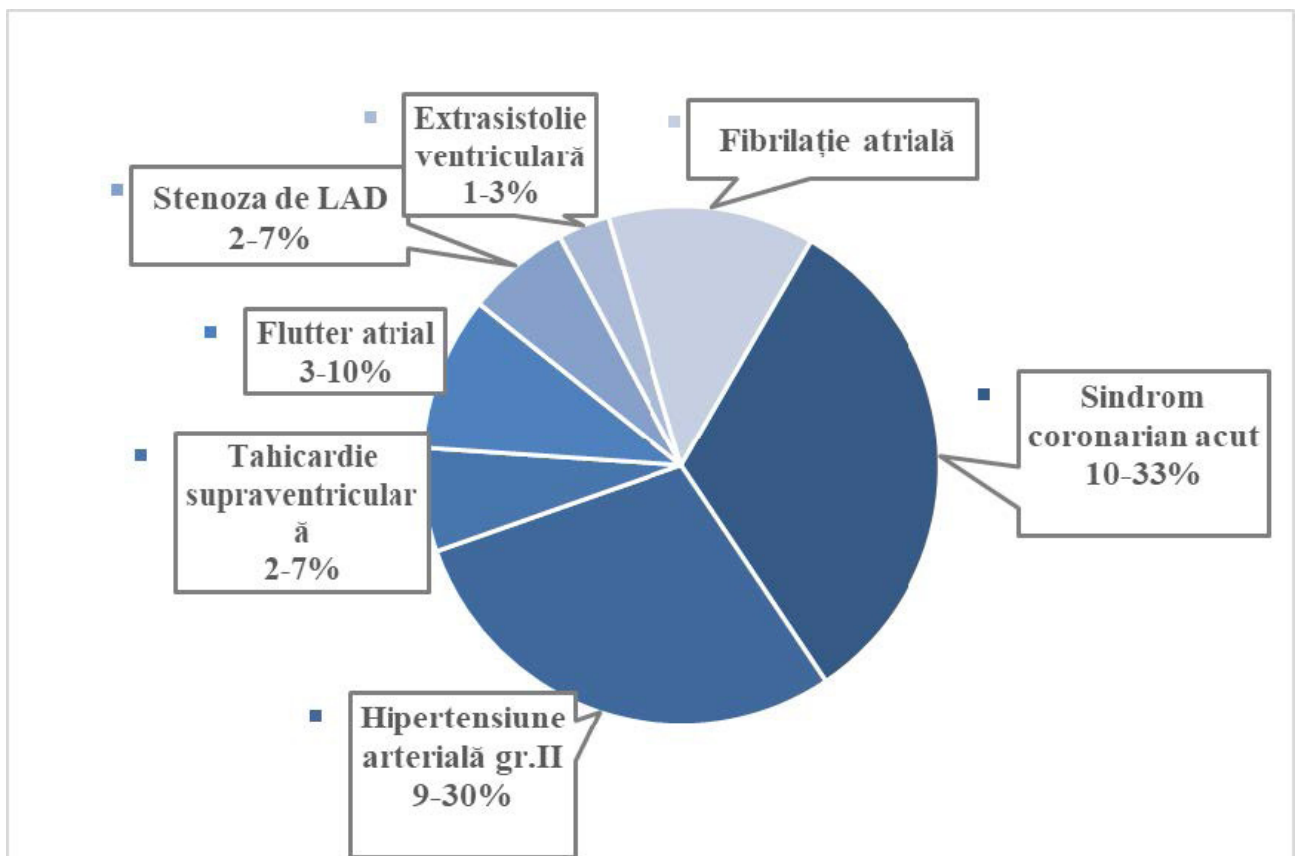


Figura 6. Patologii cardiovasculare la pacienții cu DZ tip II

Patologiile cardiovasculare, depistate la pacienții cu DZ tip II incluși în studiu: la 9 pacienți 9 (30%) - hipertensiune arterială gr.II, la 10 (33%) - sindrom coronarian acut, la 2 (7%) - tahicardie supraventriculară, la 3 (10%) - fibrilație atrială, la alți 3 (10%) - flutter atrial, la 2 (7%) - stenoza de LAD (left anterior descending artery) și la un pacient (3%) - extrasistolie ventriculară (Figura 6).

În afară de patologiile cardiovasculare sus numite, pacienții din lotul de studiu aveau următoarele complicații ale DZ: la 9 pacienți (30%) era prezentă nefropatie diabetică, la 7 (23%) - polineuropatie diabetică senzitiv simetrică distală, la 3 (10%) - AVC suportat, la alți 6 (20%) - retinopatie diabetică, la 5 (17%) - pneumonia comunitară.

Concluzii. Conform datelor obținute, majoritatea pacienților incluși în studiu erau cu vârsta peste 60 de ani, cu un istoric de DZ tip II cu o durată mai mare de 10 ani, cu predominarea DZ tip II decompensat, cu complicații cardiovasculare severe: sindrom coronarian acut (33%), HTA (30%), AVC suportat (10%), fibrilație atrială (10%), flutter atrial (10%), tahicardie supraventriculară (7%), stenoza de LAD (7%), extrasistolie ventriculară (3%), retinopatie diabetică (20%), nefropatie diabetică (30%), polineuropatie diabetică senzitiv simetrică distală (23%).

Mai mulți factori predispozanți afectează simultan dezvoltarea bolilor cardiovasculare și a DZ. Printre acești factori concomitenți se numără obezitatea, inactivitatea fizică, ereditatea, sexul și înaintarea în vârstă.

Atât bolile cardiovasculare cât și DZ pot și necesită a fi prevenite prin controlul factorilor de risc predispozanți. Modificarea obiceiurilor de viață (prevenirea sau tratarea obezității, promovarea activității fizice, alimentației sănătoase, excluderea tabagismului, diminuarea sau remodelarea atitudinii față de stresul cronic) se află în centrul strategiei de sănătate publică pentru prevenirea bolilor cardiovasculare și a DZ. Tratamentul medicamentos este necesar a fi utilizat pentru a controla factorii de risc metabolici, în special, ca rezultat al modificărilor genetice și de vârstă.

Declarație de conflict de interese. Autorii nu au potențiale conflicte de interese.

Bibliografie

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas - 8th Edition. <http://diabetesatlas.org/resources/2017-atlas.html> (June 14 2019)
2. Al-Nozha, M. M., Ismail, H. M., & Al Nozha, O. M. (2016). Coronary artery disease and diabetes mellitus. *Journal of Taibah University Medical Sciences*, 2016; 11(4), 330–338. doi:10.1016/j.jtumed.2016.03.005
3. Chaurasia B, Summers SA. Ceramides - lipotoxic inducers of metabolic disorders. *Trends Endocrinol Metab.* 2015;26(10):538–50.
4. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, Siami FS, Dangas G, Mack M, et al. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med.* 2012;367:2375–84.
5. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(24):2564-603. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.07.013>.
6. Kartha CC, Pillai Radhakrishna M, Ramachandran S.- Mechanisms of Vascular Defects in Diabetes Mellitus -08.03.2017
7. Martín-Timón, I. Type 2 diabetes and cardiovascular disease: Have all risk factors the same strength? *World Journal of Diabetes*, 2014;5(4), 444. doi:10.4239/wjcd.v5.i4.444
8. Mueller C. Biomarkers and acute coronary syndromes: an update. *Eur Heart J.* 2014;35:552–6.
9. Paneni, Francesco & Cosentino, Francesco. *Diabetes and Cardiovascular Disease: A Guide to Clinical Management.* 2015:10.
10. Rajbhandari J, Fernandez CJ, Agarwal M, Yeap BXY, Pappachan JM. Diabetic heart disease: A clinical update. *World J Diabetes* 2021; 12(4): 383-406.
11. Scott M. Grundy AM., et al. Diabetes and Cardiovascular Disease. A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart. *Circulation.* 1999;100:1134–1146
12. Unger RH, Foster DW. Diabetes mellitus. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR, eds. *Williams Textbook of Endocrinology.* Philadelphia, Pa: WB Saunders Co; 1998:973–1059.

CZU: 616.149.66:616.342-002.44

DEBITUL SANGUIN VOLUMETRIC HEPATIC LA BOLNAVII CU ULCER DUODENAL

Cobileanschi Eugen¹, Cobileanscaia Liubovi²

¹Departamentul Medicină internă, Disciplina Geriatrie și Medicina muncii, USMF „Nicolae Testemițanu”

²Policlinica de Stat

Autor corespondent: Eugen Cobileanschi; e-mail: eugen.cobileanschi@usmf.md

Rezumat

Modificările semnificative ale circuitului hepatic s-au evidențiat în decurgerea severă a ulcerului duodenal, când pe fundalul stagnerii circuitului în regiunea portală, s-a observat majorarea vascularizării arteriale. Acest indice al debitului de volum circulant și indică care anume tip al hemodinamicii prevalează – hepatopetal sau hepatofugal.

Cuvinte-cheie: circuit hepatic, ulcer duodenal, hepatopetal, hepatofugal

Summary**Volumetric hepatic blood flow in patients with duodenal ulcer**

Pronounced changes in hepatic blood flow were determined in the aggravated course of duodenal ulcers, when, against the background of stagnation of blood flow in the portal section, an increase in arterial vascularization was revealed. It is the indicator of the volumetric flow rate of blood flow that indicates which type of hemodynamics prevails – hepatopetal or hepatofugal.

Keywords: liver circuit, duodenal ulcer, hepatopetal, hepatofugal

Резюме**Объемный печеночный кровоток у больных язвой двенадцатиперстной кишки**

Выраженные изменения печеночного кровотока определялись при отягощенном течении язвы двенадцатиперстной кишки, когда на фоне застоя кровотока в портальном отделе, было выявлено повышение артериальной васкуляризации. Именно показатель объемного дебита кровотока и указывает какой тип гемодинамики превалирует – гепатопетальный или гепатофугальный.

Ключевые слова: печеночный кровоток, язва двенадцатиперстной кишки, гепатопетальный, гепатофугальный

Introducere. În baza studiilor acumulate despre existența conexiunii vitale directe a organelor tractului digestiv în normă și patologice [3,5], se confirmă dereglarea hemodinamicii ficatului la bolnavii cu ulcer duodenal, preponderent, în venele ficatului - evacuarea anevoioasă a sîngelui din ficat, propulsarea retrogradă a sîngelui prin venele hepatice, diminuarea gradului de predominare a circuitului arterial în timpul sistolei, față de refluxul venos în timpul diastolei, reducerea elasticității și tonusului arterelor mari, dereglarea hemodinamicii în rețelele arteriale mari, cu diminuarea umplerii arterelor de calibru mic și mediu ale ficatului [2,3]. Se presupune, că parțial evacuarea sîngelui arterial se produce prin arterele gastrice [1,5].

Un rol important în aprecierea hemodinamicii hepatice o are ecografia Doppler, care, în afară de identificarea structurilor vasculare, poate identifica inversarea fluxului la nivel hepatic în mai multe patologii, inclusiv ulcerul duodenal (din hepatopetal devine hepatofugal) [1,2,4]. Prezintă o metodă accesibilă, non-invazivă, repetabilă, poate fi efectuată la patul pacientului, astfel încât mulți clinicieni o consideră o „prelungire” a examenului obiectiv [5]. Este dependentă însă de performanțele aparatului utilizat și, nu în ultimul rînd, de experiența examinatorului.

În această ordine de idei, se impune necesitatea explorării complexe ale modificărilor indicelui cantitativ (viteza medie de volum) al circuitului sanguin hepatic în ulcerul duodenal în acutizare.

Scopul publicației. Aprecierea tipului hemodinamicii hepatice prin studierea indicelui debitului volumetric circulant.

Material și metodă. În studiu au fost incluși 46 pacienți cu ulcer duodenal în acutizare internată în staționar în incinta secțiilor de profil terapeutic al SCMS RM cît și pacienți din serviciul ambulator al Policlinicii de Stat - 32 bărbați, 14 femei, vîrsta medie constituie $39 \pm 0,21$ ani.

Lotul I (lotul martor) – constituit din 23 paci-

enți cu vîrsta oscilînd între 20-40 ani, vîrsta medie constituind $24,9 \pm 0,56$ ani, marcat prin depistarea endoscopică a pacienților cu UD în acutizare, succesiv prezentați în seveciul de ultrasonografie al CREPOR.

Lotul II (lotul de bază): caracterizat prin confirmare endoscopică a suspiciunilor de ulcer duodenal acut la 23 pacienți cu vîrsta trecută de 40 ani, vîrsta medie constituind $54,5 \pm 0,21$ ani, cu modificări ale mucoasei și structurii peretelui duodenal stabiliți la examenul Videoendoscopic. Indicii hemodinamici au fost studiați prin intermediul Doppler-color vaselor hepatice. Parametrii liniari s-au calculat în vena portă și vena lienală, vena mezenterică superioară, dar de asemenea în artera hepatică.

Rezultate și discuții. Analiza cantitativă a fluxului sanguin în vena portă cuprinde determinarea volumului vitezei acestuia. Debitul volumetric în vena portă la pacienții lotului I variază între 578 ± 312 ml/min și $426 \pm 24,0$ ml/min. Analiza acestui parametru la bolnavii lotului II a evidențiat următoarele: volumul vitezei fluxului sanguin s-a instalat de la $426 \pm 24,0$ ml/min la $324 \pm 15,6$ ml/min. Pe parcursul următoarelor 10 zile, valorile acestor parametri revin în mod normal, la valoarea inițială. S-a stabilit că volumul de stopare a fluxului sanguin la persoanele sănătoase variază în limite largi - $605-1173$ cm³/min. Mai mult decît atît, volumul de vîrf a fluxului sanguin se datorează modificării venei porte în intervalul de 10-15% și 14-20%, respectiv pe loturi.

Prin evaluarea fluxului sanguin portal la indivizii lotului I, înainte și după alimentație, s-a constatat că, în vena portă și vena lienală, în 5-10 minute, se atestă o creștere liniară a fluxului sanguin cu 90% în vena portă și 70% - în vena lienală. În paralel, modificarea înregistrată în debitul de volum, atingînd o creștere maximă de 110-120% după 30 de minute în vena portă și 40 de minute - în vena lienală. La bărbați, debitul volumetric în vena portă constituie aproximativ 1000-1200 ml/min.

Viteza de volum a fluxului sanguin portal în ulcerul duodenal la pacienții lotului I a crescut și a avansat la 990 ± 69 ml/min. Indicele dat la pacienții cu ulcer duodenal din lotul II a fost respectiv cu 18-20% mai mic comparativ cu pacienții lotului I.

Diametrul venelor lienale și mezenterice superioare, de asemenea, se extind considerabil; au fost observate oscilațiile diametrului acestora în timpul inspirației. Curba spectografică din vena lienală a crescut mai mult de 1,6 ori. Viteza de volum a constituit – $157 \pm 0,4$ și 366 ± 12 ml/min respectiv. Indicele venos porto-splenic a diminuat semnificativ cu 43 % comparativ cu indicele normei, ceea ce indică o redistribuire a fluxului sanguin în venele sistemului portal în direcția splinei. În mod normal, volumul fluxului sanguin în vena lienală la bolnavii lotului I a fost de aproximativ 30% din volumul sanguin portal pe minut, iar în lotul II – practic 45% .

Diametrul interior în artera hepatică constituie în medie 4,4 mm. În mod normal, volumul vitezei fluxului sanguin constituie 269 ± 115 ml/min.

În studiul fluxului sanguin arterial la 65% dintre pacienți s-a stabilit dilatarea diametrului arterei hepatice, care era asociată cu scăderea diastolică (cu 38%) și accelerarea vitezei de volum a fluxului sanguin - (cu 57%).

Pentru vena mezenterică superioară triajele sunt următoarele: volumul debitului normal e aproximativ 194 ± 25 ml/min. Pe măsura progresării patologiei, crește și volumul debitului: la bolnavii lotului I acest indice a constituit $785 \pm 0,5$ ml/min, la pacienții lotului II constituind - 979 ± 138 ml/min.

Concluzii:

1. Modificări pronunțate în fluxul sanguin hepatic s-au manifestat în UD sever, când pe fondalul fluxului sanguin stagnant în sistemul portal, s-a stabilit o creștere a vascularizației arteriale la nivelul ficatului.
2. Anume debitul volumetric este indicele care ne sugerează care flux sanguin predomină – cel hepatopetal sau hepatofugal (spre ficat sau de la ficat).
3. Rezultatele primite indică existența unei relații reciproce dintre hemodinamica gastro-duodenală și cea hepatică.

Bibliografie

1. BADEA, Radu, DUDEA, Sorin, MIRCEA, Petru Adrian, STAMATE, Mircea. Ficatul. Tratat de ultrasonografie clinică. *București: Editura Medicală*, 2009, p. 105-175.
2. GATMAN, Dorina, COBÎLEANSCHII, Eugen. „Hemodinamica hepatică în ulcerogeneza duodenală”. *Teza de diplomă, USMF „N. Testemițanu”*, Chișinău, 2017, 29 p.
3. COBÎLEANSCHII, Eugen, BUTOROV, Ivan, COȘCIUG, Irina. Modificările circului hepatic în ulcer duodenal. *Al XIV-lea congres național de hepatologie /22–23 octombrie 2004 București, România*, p. 97-99.
4. COBÎLEANSCHII, Eugen, COBÎLEANSCAIA, Liubovi. Modificările hemodinamicii hepatice în hepatita virală B complicată cu anemie. *Materialele Conferinței anuale dedicate zilelor USMF „N. Testemițanu”*. Chișinău, 16-18 octombrie 2015, p. 265-267. ISSN 1729-8687
5. SPOREA, Ioan, CIJEVSCHI PRELIPCEAN, Cristina. Ecografia abdominală în practica clinică. *Timișoara: Editura Mirton*, 2010. ISSN 1875-0666

CZU: 616.89-008.441:[616.34-022.7:579.852.13]

DEPRESIA ȘI ANXIETATEA LA PACIENȚII CU INFECȚIE DETERMINATĂ DE CLOSTRIDIODES DIFFICILE

Platon Valentina¹, Țurcan Svetlana¹, Odobescu Stela², Negru Iulian¹

¹ Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie Nicolae Testemițanu, Chișinău

² Institutul de Neurologie și Neurochirurgie ”Diomid Gherman”, Chișinău

Autor corespondent: Svetlana Țurcan, e-mail: veisa@mail.ru

Rezumat

Este binecunoscut faptul că există o corelație între tulburările funcționale intestinale, bolile intestinale organice și starea psiho-emoțională a pacienților. Dar starea psiho-emoțională a pacienților cu infecție determinată de Clostridioides difficile (ICD), în special în cazurile de reconveniență după infecția Covid-19, nu este studiată suficient. Scopul studiului a fost evaluarea anxietății și depresiei la bolnavii cu ICD în perioada de recuperare după Covid-19. În studiul nostru au fost incluși 28 de pacienți cu ICD confirmată prin analiza enzimatică la glutamat dehidrogenaza și toxinele A și B din masele fecale a pacienților cu diaree nosocomială. Depresia a fost evaluată prin scala Hamilton (17 itemi), iar anxietatea a fost diagnosticată prin scala Spielberg (40 itemi) care include analiza anxietății reactive (AR) și anxietății de personalitate (AP). Rezultatele studiului arată că doar în 14,29% nu este depresie. Depresie ușoară a fost determinată în 75% cazuri, preponderent în rândul femeilor. Depresie moderată a fost determinată la 10,71% dintre pacienți. S-a determinat afectarea mai frecventă a pacienților de vârstă medie aceasta fiind de $57 \pm 10,1$ ani. AR a fost diagnosticată în 42,7% cazuri: AR majorată în 28,5% și AR foarte exprimată în 14,2% cazuri. Toți participanții din studiu posedă AP: 57,1% posedă AP majorată și 42,3% - PA foarte exprimată. Rezul-

tatele studiului confirmă prezența anxietății și a depresiei la un număr extrem de mare de pacienți cu ICD după infectarea cu COVID-19. Acești pacienți trebuie monitorizați pentru diagnosticarea precoce a depresiei și anxietății.

Cuvinte cheie: Clostridioides difficile, Covid-19, depresie, anxietate.

Summary

Depression and anxiety in patients with Clostridioides difficile infection

The correlation between functional bowel disorders, some organic intestinal disease and psychiatric implication is well known. However, the psycho-emotional state of patients with Clostridioides difficile infection (CDI), particularly in the cases after Covid-19 is not studied enough. The aim of the study was to evaluate depression and anxiety in patients with CDI during the recovery period after Covid-19. Our study included 28 patients with CDI confirmed by enzymatic analysis of glutamate dehydrogenase and toxins A and B in the faeces of patients with nosocomial diarrhea. Depression was assessed on the Hamilton scale (17 points), and anxiety was diagnosed on the Spielberger scale (40 points), including the analysis of reactive anxiety (RA) and personal anxiety (PA). The results of the study show that only 14.3% did not have depression. Mild depression was determined in 75% cases and was significantly more frequent among women. Moderate depression was determined in 10.7% of patients. The most frequent impairment was observed in relatively young people, with a mean age of 57 ± 10.1 years. RA was diagnosed in 42.7% of cases: increased RA - in 28.5%, and highly expressed RA - in 14.2% cases. All patients from the study group had PA: 57.1% had increased PA, and 42.3% - highly expressed PA. Study results confirm the presence of anxiety and depression in an extremely large number of patients with CDI after COVID-19 infection. Such patients should be monitored for early diagnosis of depression and anxiety.

Keywords: Clostridioides difficile, Covid-19, depression, anxiety

Резюме

Депрессия и тревожность у пациентов с инфекцией Clostridioides difficile

Корреляция между функциональными расстройствами кишечника, некоторыми органическими заболеваниями ЖКТ и психиатрическими расстройствами хорошо известна. Однако психоэмоциональное состояние пациентов с инфекцией Clostridioides difficile (CD), особенно в случаях после Covid-19, изучено недостаточно. Целью исследования было оценить степень депрессии и тревожности у пациентов с инфекцией CD в период выздоровления после Covid-19. В наше исследование были включены 28 пациентов с инфекцией CD, подтвержденной иммуноферментным анализом глутаматдегидрогеназы и токсинов А и В в фекалиях больных с внутрибольничной диареей. Депрессия оценивалась по шкале Гамильтона (17 баллов), а тревожность диагностировалась по шкале Spielbergera (40 баллов), включая анализ реактивной тревожности (РТ) и личностной тревожности (ЛТ). Результаты исследования показывают, что только у 14,3% не было депрессии. Легкая депрессия определялась в 75% случаев и достоверно чаще встречалась у женщин. Умеренная депрессия определялась у 10,7% больных. Наиболее часто нарушения наблюдались у относительно молодых людей, средний возраст $57 \pm 10,1$ года. РТ диагностирована в 42,7% случаев: умеренная РТ - в 28,5%, выраженная РТ - в 14,2% случаев. Все пациенты основной группы имели ЛТ: 57,1% - повышенная ЛТ, 42,3% - выраженная ЛТ. Результаты исследования подтверждают наличие тревожности и депрессии у чрезвычайно большого числа пациентов с инфекцией CD после COVID-19. Такие пациенты должны находиться под наблюдением для ранней диагностики депрессии и тревожности.

Ключевые слова: Clostridioides difficile, Covid-19, депрессия, тревожность

Introducere. Pandemia Covid-19 a adus cu sine o multitudine de provocări pentru populația generală, dar mai ales pentru sistemul de sănătate. Dacă la început infecția Covid-19 se considera una caracteristică preponderent sistemului respirator, experiența medicală a ultimilor ani, demonstrează că virusul SARS Cov-2 este capabil de a afecta multiple sisteme de organe, inclusiv sistemul digestiv și sistemul nervos. Lumea științifică a pus în discuție diverse teorii ale comorbidităților și complicațiilor bolii Covid-19 una din ele fiind dezechilibrul microbiotei intestinale. Astfel, se consideră că are loc o creștere a raportului dintre bacteriile potențial patogene și flora normală.

Clostridioides difficile (CD) reprezintă o bacterie gram pozitivă, anaerobă, sporulată, potențial patogenă care se află în cantități mici în intestinul

omului sănătos. Acesta reprezintă cea mai frecventă cauză de infecție digestivă căpătată în mediul spitalicesc. Printre factorii de risc implicați se enumeră antibioticoterapia agresivă, imunosupresia, vârsta înaintată, bolile inflamatorii intestinale, spitalizarea îndelungată. CD este cunoscută a fi un agent patogen multirezistent și o cauză majoră a diareei induse de antibiotice. Tabloul clinic clasic al infecției este caracterizat prin dureri abdominale și dereglări de scaun, dar intensitatea simptomelor poate varia de la o diaree ușoară până la forme foarte severe de colită fulminantă. Un lucru îngrijorător este că în ultimii ani s-a constatat o creștere a incidenței ICD și a formelor severe de boală, o creștere a frecvenței recăderilor și o creștere a ratei mortalității. Datele statistice au arătat că, în pofida terapiei ICD disponibile la moment, până

la 15-35% dintre pacienți recidivează după un episod inițial de boală [5].

În acest context, tratamentul antibacterian specific contra ICD rămâne a fi primul pas necesar de aplicat instant, în vederea ameliorării tabloului clinico-paraclinic, cât și a prevenirii complicațiilor.

Însă de rând cu manifestările clinice menționate s-a observat afectarea sistemului nervos prin modificări comportamentale, de dispoziție chiar până la instalarea depresiei sau a unui anumit grad de anxietate. mai mult decât atât, literatura de specialitate menționează dereglările psihogene, drept un factor de risc suplimentar care poate agrava evoluția bolilor organice [2].

Scopul studiului a fost evaluarea anxietății și depresiei la bolnavii cu ICD în perioada de recuperare după Covid-19.

Material și metode. Pentru evaluarea depresiei la pacienții cu ICD post infecție Covid-19 a fost utilizată scala de depresie Hamilton (17 itemi) - una dintre cele mai utilizate instrumente la nivel mondial folosit în acest scop. Conform punctajului de calcul, acesta scală împarte pacienții în patru categorii: fără depresie, depresie slabă, moderată și severă.

Anxietatea la pacienții cu ICD post Infecție Covid-19 a fost evaluată prin scala Spielberger (40 itemi). Scala Spielberger, la ora actuală, este una dintre cele mai utilizate instrumente pentru evaluarea anxietății. Acesta scală analizează anxietatea reactivă (AR) și anxietatea de personalitate (AP) și clasifică rezultatele în 3 categorii: fără anxietate, anxietate majorată și anxietate foarte exprimată. AR se referă la starea actuală de frică, îngrijorare, tensiune, nervozitate precum și dereglări din partea sistemului nervos vegetativ („cum te simți acum”). Corectitudinea și validitatea acestei scale este demonstrată la oamenii sănătoși, care în situații stresante, ca de exemplu examenele, obțin un scor mai mare, decât în afara acestor situații [6]. AP reprezintă o trăsătură de caracter stabil în timp, ce caracterizează capacitatea de a reacționa prin frică, îngrijorare, tensiune, nervozitate la factorii de mediu, precum și dereglări din partea sistemului nervos vegetativ („cum te simți în general”). Pacienții care suferă de tulburări de anxietate prezintă scoruri ridicate ale AP [6].

Infecția cu CD a fost confirmată prin analiza enzimatică la glutamat dehidrogenaza și toxina A și B din masele fecale ale pacienților cu diaree nosocomială.

Rezultate. Conform calculului statistice din lotul total de 28 pacienți, 57,1% (16) nu au AR. AR majorată a fost identificată în 28,5% (8) cazuri, iar AR foarte exprimată în 14,2% (4) cazuri, (Figura 1). Din totalul de 28 participanți, la 57,1% (16) cazuri posedă AP majorată, iar 42,3% (12) cazuri AP foarte exprimată. Fără AP nu a fost identificat niciun participant, (Figura 2).

Cât despre depresie, rezultatele studiului demonstrează că 14,3% (4) nu prezintă depresie. În 75%

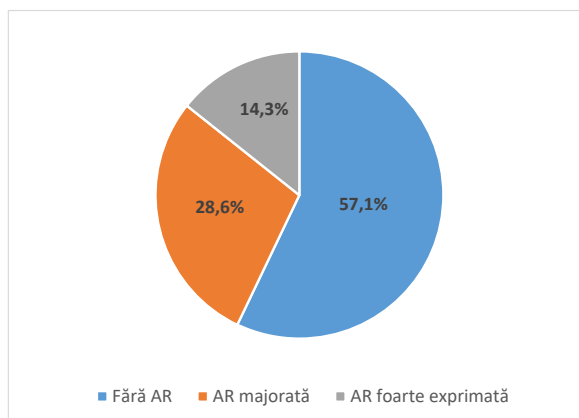


Figura 1. Anxietatea reactivă la pacienții cu ICD în perioada de recuperare post Covid-19

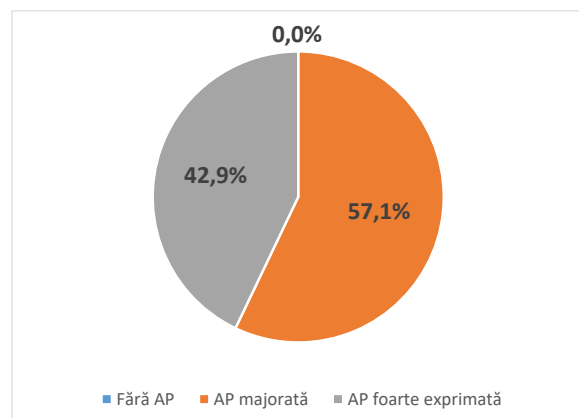


Figura 2. Anxietatea de personalitate la pacienții cu ICD în perioada de recuperare post Covid-19

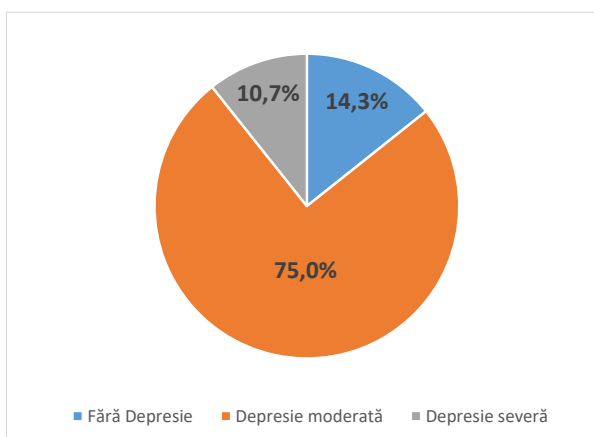


Figura 3. Depresia la pacienții cu ICD în perioada de recuperare post Covid-19

(21) cazuri a fost determinată depresie slabă. Dintre pacienții cu depresie slabă se observă o predilecție în rândul femeilor de 71,4% (15). Depresie moderată a fost determinată la 10,7% (3) dintre pacienți, (Figura 3). S-a determinat afectarea mai frecventă pacienții de vârstă medie aceasta fiind de $57 \pm 10,1$ ani.

Discuții. În acest studiu, ne-am propus să determinăm gradul de anxietate și depresie la pacienții

diagnosticați cu ICD. Am arătat că la aproximativ 75% dintre participanți se determină depresie slabă, cu predilecție în rândul femeilor, iar 11% dintre participanți prezintă depresie moderată. La fel, a fost determinat că 100% dintre participanți suferă de AP și 42,7% din participanți suferă de AR. Aceste rezultate indică o corelație puternică între afectarea psiho-emoțională și prezența ICD la pacienții care se aflau în perioada de recuperare post infecție Covid-19. Frecvența anxietății și depresiei la pacienții examinați este mult mai mare în comparație cu alte patologii cum ar fi, de exemplu, în cazul sindromul de intestin iritabil (aproximativ 30%).

La ora actuală, literatura de specialitate, prin multiplele studii de la nivel mondial, demonstrează prezența simptomelor psihiatrice la pacienții reconvașcenți infecției Covid-19 [4]. Consecințele psihiatrice la infecția prin SARS CoV-2 se datorează atât răspunsului imun al macroorganismului la virus, cât și din cauza izolării, spitalizării îndelungate sau pur și simplu ca impact psihologic la prezența unei maladii „noi” cu potențial fatal [2]. În aproximativ 55% dintre persoanele care se află în perioada de recuperare post Covid-19 a fost determinată cel puțin o tulburare mintală [1]. În plus, dereglările psihoemoționale prezintă un factor de risc adițional pentru agravarea bolilor organice [2].

O altă provocare însă care a venit odată cu pandemia Covid-19, a fost și infecția prin *Clostridioides difficile*. Astfel, pacienții infectați cu Covid-19, cu unul sau mai mulți factori de risc, precum: antibioticoterapia agresivă, imunosupresia, spitalizarea îndelungată, ș.a., la scurt timp au dezvoltat infecție clostridiană - aceasta fiind o altă cauză a dezvoltării depresiei sau a unui anumit grad de anxietate.

Depresia reprezintă o tulburare mintală răspândită în întreaga lume, care afectează nu doar persoana bolnavă, dar și pe cei din jur. Se estimează ca aproximativ 5% dintre maturi, suferă de depresie și afectează mai frecvent femeile [7]. Dacă este de lungă durată, netratată, aceasta poate duce la complicații grave până la sinucidere. Iată de ce este important de a fi detectată în stadiile incipiente, pentru a fi tratată la timp.

Neuroinflamația, dereglarea barierei hemoencefalice, invazia celulelor imune periferice în sistemul nervos central, afectarea neurotransmisiei, disfuncția axei hipotalamo-hipofizare suprarenale, activarea microgliei și inducerea indoleamin-2,3-dioxigenazei, toate sunt căi etiopatogenetice de interacțiune între sistemul imun și mecanismele psihopatologice, care stau la baza tulburărilor psihice instalate [3]. Aceste sugestii ar fi o premisă pentru

aprofundarea cercetărilor asupra biomarkerilor neuroinflamației în cazurile de inflamație persistentă, cu grad scăzut și tulburările de dispoziție, valabile într-un număr larg de afecțiuni, inclusiv patologia funcțională. Astfel, s-ar putea identifica noi ținte terapeutice în tratamentul afecțiunilor funcționale, inflamatorii sau chiar neuropsihiatrice.

Conform datelor statistice obținute, rezultă că în 45% cazuri de ICD a pacienților aflați în perioada de recuperare post Covid-19, este prezentă AR și în 100% cazuri pacienții prezintă AP. Aceste date demonstrează că suprainfecția prin CD și Covid-19 posedă un potențial stresogen enorm. Având în vedere influența îngrijorătoare a infecției cu COVID-19 asupra sănătății mintale, dar mai ales în asociere cu infecția prin CD, este necesară studierea psihopatologiei supraviețuitorilor, pentru a diagnostica și trata maladiile funcționale, psihiatrice și/sau organice, studierea modificărilor acestora în timp, pentru a ameliora povara bolii. În plus, depresia, spre exemplu, prezintă cu sine un risc major de mortalitate, pe lângă maladia organică pe care o însoțește [2].

Concluzii. Rezultatele studiului confirmă prezența anxietății și a depresiei la un număr extrem de mare de pacienți cu ICD după infectarea cu COVID-19. Acești pacienți trebuie monitorizați pentru diagnosticarea precoce și tratament a depresiei și anxietății.

Bibliografie

1. CAMERON, M. J., et al. Human immunopathogenesis of severe acute respiratory syndrome (SARS). In: *Virus Research*. 2008, no. 133 (1), pp. 13-19.
2. CUIJPERS, N., et al. Is excess mortality in depression generic or specific? A comprehensive meta-analysis of community and patient studies. In: *Am. J. Psychiatry*, 2014, vol.171 (14), pp.453-462.
3. DANZE, R., et al. Neuroimmune Interactions: From the brain to the immune system and vice versa. In: *Physiological reviews*. 2018, no. 98, pp. 477-504.
4. MAZZA, M.G., et al. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors. In: *Brain, Behavior, and Immunity*. 2020, vol. 89, pp. 594-600.
5. SINGH, T., et al. Updates in Treatment of Recurrent *Clostridium difficile* Infection. In: *J. Clin. Med. Res*. 2019, no. 11, pp.465-471.
6. SPIELBERGER, C. D., SYDEMAN S. J., et al. State-Trait Anxiety Inventory and State-Trait Anger Expression Inventory. M. E. Maruish (Ed.), *The Use of Psychological Testing for Treatment Planning and Outcome Assessment*, 1994, pp. 292-321.
7. WHO Homepage <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>

DIAREEA CRONICĂ LA PACIENȚII CU INFECȚIA CLOSTRIDIUM DIFFICILE ÎN ASOCIERE CU COVID-19

Peltec Angela¹, Bersan Alina²

¹ Disciplina de gastroenterologie, Departamentul Medicina Internă, USMF „Nicolae Testemițanu”

² Studenta anul VI, Facultatea Medicină 1. USMF ”Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

Autor corespondent: Alina Bersan; e-mail: alina.matievici99@gmail.com

Rezumat

Infecția Clostridium difficile (ICD) este o complicație a infecției COVID-19, cauzată de alterarea microbiomului în cadrul administrării pe termen lung a antibioticelor cu spectru larg. Au fost analizate studiile contemporane privind influența și interacțiunea pandemiei COVID-19 asupra diareei cronice cauzate de Clostridium difficile (C. difficile). Administrarea excesivă a antibioticelor la pacienții cu COVID-19 provoacă modificarea eubiozei microbiotei din tractul respirator și gastrointestinal. Alterarea compoziției microbiotei fecale la pacienții cu COVID-19 este asociată cu creșterea numărului agenților patogeni oportuniști și diminuarea comensalelor benefice. C. difficile este un organism patogen care este responsabil pentru majoritatea cazurilor de diaree asociată antibioticelor. Administrarea empirică a preparatelor antibacteriene și antiinflamatorii nesteroidiene, istoric recent de expunerea la asistență medicală, prezența comorbidităților precum boli cardiovasculare sau diabet asociate cu vârsta peste 65 de ani sunt factori predispozanți pentru ICD la pacienții cu COVID-19.

Cuvinte-cheie: COVID-19, SARS-CoV-2, infecția C.difficile, diareea cronică, factori de risc

Summary

Chronic diarrhea in patients with Clostridium difficile infection in association with COVID-19.

Clostridium difficile infection (CDI) is a complication of COVID-19 infection, caused by alteration of the microbiome during long-term administration of broad-spectrum antibiotics. Excessive administration of antibiotics in patients with COVID-19 causes a change in the eubiosis of the microbiota in the respiratory and gastrointestinal tract. Alteration of the fecal microbiota composition in patients with COVID-19 is associated with an increase in the number of opportunistic pathogens and a decrease in beneficial diners. C. difficile is a pathogenic organism that is responsible for most cases of antibiotic-associated diarrhea. Empirical administration of antibiotics and non-steroidal anti-inflammatory drugs, recent history of healthcare exposure, the presence of comorbidities such as cardiovascular disease or diabetes associated with age over 65 years are predisposing factors for CDI in patients with COVID-19.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, C.difficile infection, chronic diarrhea, risk factors

Резюме

Хроническая диарея у больных с Клостридиальной инфекцией в ассоциации с Ковид-19.

Инфекция Clostridium difficile (ИКД) — это одно из осложнений инфекции COVID-19, вызванное изменением микробиома кишечника при длительном приеме антибиотиков широкого спектра действия. Чрезмерное назначение антибиотиков у пациентов с COVID-19 вызывает изменение микробиоты в респираторном и желудочно-кишечном тракте. Изменение состава фекальной микробиоты у пациентов с COVID-19 связано с увеличением количества условно-патогенных микроорганизмов и снижением числа кишечных комменсалов. C. difficile представляет собой патогенный микроорганизм, ответственный за большинство случаев антибиотикоассоциированной диареи. Наличие в анамнезе назначения антибиотиков и нестероидных противовоспалительных препаратов, недавнее обращение за медицинской помощью, наличие сопутствующих заболеваний (сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет), возраст старше 65 лет, являются predisposing факторами для ИКД у пациентов с COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, инфекция Clostridium difficile, хроническая диарея, факторы риска

Introducere. Tractul respirator și gastrointestinal sunt habitate primare ale microbiotei umane și în același timp ținte pentru infecția cu Coronavirus de tip nou (COVID - 19), care este cauza al Sindromului Acut Respirator Sever cauzat de Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) [9]. SARS-CoV-2 este un Betacoronavirus, încadrat în subgenul Sarbecovirus, care a fost identificat în ianuarie 2020, din lavaj bronhoalveolar provenit de la pacienți diagnosticați cu pneumonie severă în Wuhan, China. COVID-19 include predominant simptome pulmonare; cu toate acestea, <10% din cazuri includ și evenimente gastro-intestinale, inclu-

siv dureri abdominale, diaree și vărsături [1–4]. Mai multe studii au colectat date despre utilizarea concomitentă a antibioticelor la pacienții cu COVID-19. Chen T. și al. au analizat în perioada 13 ianuarie-12 februarie 2020 o cohortă de 799 de pacienți cu COVID-19 cu evoluție moderată – severă, din care 113 pacienți au decedat. Tratament antibacterian empiric (moxifloxacină, cefoperazonă sau azitromicină) au administrat 105 (93%) pacienți decedați și 144 (89%) din 161 supraviețuitori [6]. Antibiotice folosite sunt puternic asociate cu infecția cu Clostridium difficile (ICD) [7]. Pacienții care primesc terapia antibacteria-

na au un risc de dezvoltarea diareii-asociate cu ICD.

Infecția *Clostridium difficile* este o boală infecțioasă globală cauzată de un organism anaerob obligatoriu [8]. În anul 1978, *George și alt.* au descoperit că *Clostridium difficile* (*C. difficile*) este un organism patogen care este responsabil pentru majoritatea cazurilor de diaree asociată antibioticelor. *C. difficile* produce două exotoxine majore, toxina A (TcdA) și toxina B (TcdB), care sunt responsabile pentru simptomele ICD, inclusiv leziuni intestinale și inflamația mucoasei. Spectrul manifestărilor clinice la ICD variază de la forma asimptomatică, diaree ușoară și moderată la colită pseudomembranoasă, colită fulminantă severă, megacolon toxic și deces, în special la pacienții vârstnici [11]. Rata anuală de mortalitate a ICD este ridicată în Europa (8.382 decese pe an) și Statele Unite (29.000 de decese pe an) [12]. Tot odată, infecțiile bacteriene secundare pot crește rata mortalității bolilor respiratorii.

Cu toate acestea, un număr limitat de studii au discutat despre ICD ca o co-apariție sau o consecință a suprasolicitării antibioticelor la pacienții cu COVID-19. Acest lucru a dus la neglijarea sau subestimarea rolului bacteriilor în cazul pacienților cu COVID-19 din cauza complexității simptomelor provocate de virus [13].

Scopul acestei publicații a fost analiza literaturii contemporane privind influența și interacțiunea pandemiei COVID-19 asupra diareii cronice cauzate de *Clostridioides difficile*.

Material și metode. Prin intermediul platformei Pub Med în perioada 2020-2022 au fost identificate 160 de studii, folosind cuvintele-cheie: infecția SARS-CoV-2 și infecția *C.difficile*. În care 50 de studii cu text complet evaluate ca eligibile și calitative. Criteriile de includere: studiile ce vizează epidemiologia, fiziopatologia, tabloul clinic, factori de risc.

Rezultate.

1. Mecanismele patogene al SARS-Cov-2

Virusul SARS-CoV-2 codifică membrana (M), nucleocapsid (N), spike (S), și proteine structurale a învelișului (E), precum și multiple proteine ne-structurale SARS-CoV-2 necesită în mod obligatoriu proteina S pentru pătrunderea în celulele gazdei [14]. Pe virion, proteina S cuprinde subunitățile S1 și S2. Primul leagă enzimă de conversie a angiotensinei-2 (ACE2), și contribuie la fuziunea membranei [15]. Virusul deturbează proteazele de la suprafața celulei gazdei, cum ar fi proteaza transmembranară serina 2 (TMPRSS2) care, la rândul său, activează proteina S virală, scindează receptorii ACE2, și facilitează legarea virală de membrana celulei gazdei [16].

În plus față de intrarea mediată de ACE2 și TMPRSS2, SARS-Cov-2 poate utiliza, de asemenea, funcția de fagocitoză sau endocitoză a celulelor

gazdei pentru a invada anumite tipuri de celule imune, cum ar fi macrofagele. ACE2 și TMPRSS2 sunt puternic exprimate în celulele tractului respirator gastrointestinal. Acești tipuri de celule comunică cu mediul extern și rezultând sunt țintele principale pentru invazia virusului SARS-CoV-2 [17].

2. Căile de transmitere

Principală calea de transmitere a SARS-CoV-2 este aerogenă prin picături și aerosoli. Cu toate acestea, un studiu recent a sugerat că SARS-CoV-2 se poate răspândi și pe cale fecal-orală [18]. Deoarece ACE2 și TMPRSS2 sunt foarte bine exprimate în tractul gastrointestinal, putem presupune că SARS-CoV-2 afectează și intestinul uman [17]. Mai multe studii au raportat că probele de scaun de la pacienții cu COVID-19 au fost pozitive pentru ARN viral SARS-CoV-2. Investigațiile endoscopice au evidențiat leziuni ale colonului la acești pacienți [19]. Un studiu bazat pe populație efectuat în China a arătat că ARN-ul viral a fost detectat în probele de scaun la ≤53% din toți pacienții COVID-19 [20]. O biopsie efectuată pe un eșantion de pacient COVID-19 a dezvăluit învelișul proteic al SARS-CoV-2 în stomac, duoden și rect [20].

3. Manifestările clinice al SARS-CoV-2

Manifestările clinice ale COVID-19 sunt foarte variabile, dar includ în mod obișnuit dificultăți de respirație (53-80%), producerea de spută (34,3%), tuse uscată (60-86%) și durere în gât (13,9%) [5]. Mai multe studii clinice au raportat că 11-39% din toate cazurile de COVID-19 pacienții prezintă simptome gastrointestinale, inclusiv greață, vărsături, diaree și dureri abdominale [21]. Simptomele gastrointestinale sunt asociate cu o risc relativ mai mare de spitalizare și/sau un risc mai mare la dezvoltarea formei severe a infecției. La pacienții gravi și/sau critici boala progresează și provoacă complicații, precum detresa respiratorie acută, sepsis, pneumonie cu agenți patogeni secundari și insuficiență organică în stadiu terminal. Întrucât microbiota menține homeostaza în sistemul respirator și sistemul gastro-intestinal, putem să facem concluzie că există o legătură între microbiota și infecția SARS-CoV-2.

4. Microbiota intestinală și COVID -19

Microflora intestinală este mai abundentă și mai diversă decât cea din tractul respirator Bacteriile intestinale au un rol important în modularea sistemului imunitar al gazdei. În timpul infecției cu COVID-19 la pacienți cu evoluția severă, citokinele proinflamatoare interleukin-6, interferon și factor de necroză tumorală (TNF- α) sunt crescute [22]. Se cunoaște că severitatea COVID-19 este consecință a „furtunii de citokine” [22]. Este de remarcat faptul că mai multe dintre citokinele de mai sus sunt corelate cu populația bacteriană intestinală și au un rol în inițierea furtunii de citokine. În plus, prin asocierea

sa cu Toll receptorii, bacteriile intestinale sunt factori importanți în dezvoltarea furtunii de citokine.

La pacienții cu COVID-19 eubioza microbiotei din tractul respirator și gastrointestinal sunt modificate. Alterarea compoziției microbiotei fecale la pacienții cu COVID-19 este asociată cu creșterea numărului agenților patogeni oportuniști și diminuarea ponderii comensalelor benefice. La pacienții cu COVID-19, numărul bacteriile comensale intestinale (*Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium rectale* și *Bifidobacteriile*), cu un potențial imunomodulator cunoscut, a fost diminuat și, ce este important de subliniat, că a rămas scăzut în eșantioane colectate până la 30 de zile după rezoluția COVID-19 [23]. Modificările microbiomului au mai fost asociate cu scăderea semnificativă a cantității bacteriilor producătoare de butirat (*Faecalibacterium prausnitzii*, *Clostridium butyricum*, *Clostridium leptum* și *Eubacterium*) [24]. La fel, cazurile de Covid-19 s-au caracterizat prin epuizarea comensalelor benefice precum *Eubacterium ventriosum*, *Faecalibacterium prausnitzii*, taxoni *Lachnospiraceae*, *Roseburia* și a *Bacteriodelor spp.* precum *Bacteroides dorei*, *Bacteroides massiliensis*, *Bacteroides ovatus* și *Bacteroides thetaiotaomicron* care, iarăși, corela cu severitatea bolii [25].

Disbioza florei intestinale în timpul infecției cu COVID-19 are ca rezultat creșterea populației bacteriilor de specii patogene. De exemplu, niveluri superioare de *Klebsiella*, *Streptococcus* și *Ruminococcus gnavus* la pacienții cu COVID-19 au fost corelate cu o creștere a citokinelor proinflamatorii (IFN- γ , TNF- α), conducând la furtuna de citokine și activarea celulelor T helper (Th1). Cantitatea de agenți patogeni oportuniști (*Streptococcus*, *Rothia*, *Veillonella*, *Erisipelatoclostridium* și *Actinomyces*) împreună cu bacterii proinflamatorii (*Coprobacillus*, *Clostridium ramosum*, *Clostridium hathewayi*) de asemenea, au fost crescute în probele fecale pe parcursul COVID-19 [26]. Numărul agenților patogeni oportuniști comuni din genul *Enterococcus*, *Filum Firmicutes* ca *E. faecalis* și din familia *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli* și *Klebsiella pneumoniae*) la fel au fost crescute la pacienți cu evoluția severă a COVID-19 și prognosticul nefavorabil. [24]. Zuo și colab. au rapărtat că pacienții spitalizați cu COVID-19 pot avea o disbioză prelungită al microbiomul intestinal, asociată cu prezența de SARS-CoV-2 în fecale și severitatea bolii [26]. Acest studiu arată creșterea numărului bacteriilor oportuniste (*Coprobacillus*, *Clostridium ramosum* și *Clostridium hathewayi*) în microbiomul intestinal a pacienților cu COVID-19. De asemenea, prevalența *Clostridium hathewayi* a fost asociat cu severitatea COVID-19. Cu toate acestea, de-a lungul spitalizării, existența unor comensali benefice (*Bacteroides dorei*, *Bacteroides thetaiotaomicron*,

Bacteroides massiliensis și *Bacteroides ovatus*) a avut o corelație inversă cu numărul de viruși SARS-CoV-2 în probele fecale ale pacienților.

În special, un recent studiu a arătat că probele fecale pacienților cu COVID-19 au fost testați pozitiv pentru coronavirus până la 6 zile după eliminarea SARS-CoV-2 din căile respiratorii [27]. Mai mult, probele fecale au arătat abundența de specii bacteriene patogene *Collinsella aerofaciens*, *Collinsella tanakaei*, *Streptococcus infantis* și *Morganella morganii* [27]. Printre acestea specii, *Collinsella aerofaciens* provoacă pierderea integrității epitelului intestinal prin creșterea expresiei citokinei proinflamatorii IL-17 și a chemokinelor CXCL1 și CXCL5 de către celulele epiteliale intestinale. S-a observat că pacienții cu COVID-19 au mai multe specii de *Ruminococcus gnavus* (asociat cu boala Crohn), *Ruminococcus torques* (asociat cu proteina C reactive (CRP) + boala Crohn) și *Bacteroides dorei* (predomină în microbiomul intestinal la pacienții cu risc crescut de diabet de tip I), indiferent dacă pacienții au primit sau nu medicamente [23].

Datele din studii recente indică faptul că rezoluția infecției SARS-CoV-2 poate duce la disfuncție gastro-intestinală persistentă, care este similară cu anumite aspecte ale tulburărilor post-inflamatorii de interacțiune intestin-creier (GBID) și tulburări funcționale gastrointestinale. Acest lucru este cauzat de persistență inflamației intestinale de grad scăzut, permeabilitatea crescută, disbioza intestinală și stresul psihologic [29].

Astfel, simptomele gastrointestinale ar putea fi legate de modificările microbiomului intestinal în timpul COVID-19 [26]. Acest lucru sugerează că compoziția bacteriană intestinală și infecția intestinală poate juca un rol în reglarea răspunsului imune în timpul COVID-19.

Compoziția bacteriilor intestinale este modificată în timpul infecției cu COVID-19, care crește susceptibilitatea gazdei față de infecții bacteriene. Prevalența *C.difficile* depinde de echilibrul microbiotei intestinale. Recent, s-a demonstrat că tulburarea echilibrului microbiomului intestinal numită „disbioză intestinală” este direct asociată cu un risc crescut de infecție cu *C. difficile*, care, la rândul său, duce la dezvoltarea de boli intestinale. Mai mult de cât atât, a fost documentat că administrarea de lungă durată a antibioticelor (clindamicina, cefalosporinele, penicilina și fluorochinolonele) afectează compoziția și funcția microbiotei intestinale și reduce capacitatea de rezistență împotriva agenților patogeni oportuniști, cum ar fi *C. difficile* [32].

Simptome gastrointestinale similare, inclusiv diaree, greață, vărsături și durerile abdominale observate în cele două boli ar crește importanța

coinfecției bacteriene la pacienții cu COVID-19. Citokinele eliberate de sistemul imunitar în timpul ICD sunt aproape asemănătoare cu cei produse la pacienții cu forma severă de COVID-19.

5. Impactul pandemiei COVID -19 asupra prevalenței infecției cu *Clostridium difficile*

Pacienții cu COVID-19 sunt mai des testați pozitiv pentru *C. difficile* în cursul infecției cu COVID-19 în comparație cu pacienții COVID-19 negativi [33]. Aceste observații sunt îngrijorătoare, deoarece impactul infecției intestinale asupra răspunsului imun și axei intestin-creier au influențat eficiența recuperării după COVID-19 și pot duce la complicații de sănătate pe termen lung (34). Pe baza acestora, este nevoie de a explora rolul și impactul SARS-CoV-2 asupra microbiomului gazdei în intestinul în timpul și după COVID-19.

O analiză retrospectivă a cohortei din New York, în care a fost comparată o cohortă pacienților adulți diagnosticați cu ICD pre-COVID-19 și în timpul pandemiei de COVID-19. S-a constatat în era pre-Covid și în timpul pandemiei Covid-19 nu s-a schimbat semnificativ rata ICD, chiar în pofida creșterii utilizării antibioticelor. Acest fenomen a fost explicat de autori prin faptul diminuării volumului testărilor pentru *C. difficile* și atribuirea diareei și altor manifestări digestive către Covid-19 [28]. O posibilă explicație ar putea fi mărirea și îmbunătățirea măsurilor de control al infecțiilor în instituțiile medicale în timpul pandemiei de COVID-19. Bentivegna și colab. [35] au arătat că, în cursul anului 2020, utilizarea măsurilor de prevenire și control al infecțiilor a provocat o scădere semnificativă a acestui tip de infecții în cadrul instituțiilor medicale. Un alt studiu descrie pacienții cu co-infecție SARS-CoV-2 și *C. difficile* și arată că din perioada ianuarie - februarie 2020 până martie-aprilie 2020 rata de ICD a crescut ușor de la 3,32 până la 3,6 la 10.000 de pacienți-zile [36]. Masoumeh A. și al. a raportat că datele statistice în timpul pandemiei COVID-19 arată creșterea numărului cazurilor de ICD și alte infecții bacteriene nosocomiale multirezistente la medicamente. Unii autori, au sugerat că alterarea florei intestinale în cazul COVID-19 este o cauză posibilă pentru creșterea incidenței ICD. Alte posibile interpretări sugerează utilizarea pe scară largă de antibiotice cu spectru larg la pacienții COVID-19 ca cauză posibilă a răspândirii bacteriilor MDR [37]. Sistemul imunitar deficitar, alte particularități ale pacienților care dezvoltă forme severe de COVID-19 și care necesită spitalizare (38), ar putea fi un alt factor de risc important pentru dezvoltarea ICD. Alți factori care sunt predispozanți pentru coinfecția cu *C. difficile* în timpul COVID-19 sunt comorbidități pluriorganice și mai multe spitalizări anterioare care ar fi putut duce la colonizarea cu bacterii MDR.

6. Factori de risc pentru dezvoltarea ICD în contextul pandemiei Covid-19.

Au fost raportați diverși factori de risc pentru ICD, cum ar fi consum de preparate antibacteriene, vârsta înaintată (>65 ani), spitalizări pe termen lung, chimioterapie, consumul de antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), comorbidități și tulburări cronice renale și gastrointestinale. În același timp, și severitatea COVID-19 este sub influența unor factori precum vârsta peste 65 de ani și comorbidități, inclusiv boli respiratorii cronice, hipertensiune arterială, diabet zaharat, malignitate și boli cardiovasculare [26]. Trebuie remarcat faptul că factori de risc asemănători pot explica cauzalitatea apariției coinfecției. Unele studii au sugerat că COVID-19 poate fi prezentat ca un factor de risc pentru dezvoltarea infecțiilor nosocomiale, așa ca *C. difficile* și alte bacterii multirezistente la medicamente.

6.1 Terapie antibacteriană. Răspândirea rapidă a SARS-CoV-2 a crescut necesitatea de dezvoltare a agenților antivirali eficienți împotriva COVID-19. Luând în considerație, că nu existau medicamente disponibile, aprobate clinic, pentru infecția cu SARS-CoV-2, clinicienii luau în considerare peptidele antivirale (remdesivir, ribavirină și favipiravir), antibiotice (azitromicină, doxiciclină, clindamicină, cefalosporine și fluorochinolonă) și terapia transfuzională cu plasmă convalescentă, heparină pentru ameliorarea hipoxiei și corticosteroizi pentru modularea răspunsului infamator [39]. Pacienții cu COVID-19 se prezintă cu manifestări clinice ce includ febră, tuse și infiltrate pulmonare, care seamănă cu infiltrate din cadrul pneumoniei bacteriene. Din moment ce tusea, febra și infiltratele radiologice sunt simptome comune de pneumonie, poate fi necesară terapia antimicrobiană adecvată în timpul spitalizării [40]. Cu toate acestea, rata de coinfecții bacteriene la internare la pacienții cu COVID-19 este extrem de scăzut, astfel utilizarea pe scară largă a antibioticelor este nejustificativă. Prin urmare, antibioticele ar trebui se administrează numai dacă există suspiciunea de pneumonie bacteriană, nu din cauza febrei și a infiltrațiilor radiologice în timpul COVID-19. Una dintre principalele cauze ale coinfecției bacteriene este tulburarea echilibrului microbial al tractului gastro-intestinal din cauza creșterii agenților patogeni oportuniști, cum ar fi *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* și *Pseudomonas aeruginosa* în urma administrării necontrolate a antibioticelor [41].

În general, menținerea echilibrului microbial al tractului gastro-intestinal joacă un rol important în menținerea sănătății al fiecăruia individ. În plus, utilizarea fără indicații stricte a antibioticelor modifică diversitatea generală și compoziția

microbiotei intestinale și perturbă echilibrul microbial. Perturbarea microbiotei intestinale cauzate de antibiotice reprezintă un factor de risc pentru ICD. Examinarea pacienților cu coinfectia *C. difficile* și COVID-19 a arătat că ambele infecții pot provoca simptome gastrointestinale, prin urmare, se recomandă screeningul pacienții cu diaree pentru ICD în timpul pandemiei de coronavirus. Mai mult, s-a raportat că ICD complică starea pacienților cu COVID-19, în principal la cei cu prezența comorbidităților și spitalizările anterioare [40]. Aceste constatări evidențiază încă o dată valoarea măsurilor de prevenire și control al infecțiilor, și, de asemenea, indică importanța administrării corecte a antibioticelor, în special în managementul crizei COVID-19.

6.2 Vârsta înaintată. Studiile epidemiologice actuale denotă că comorbiditățile sunt asociate cu o susceptibilitate crescută pentru COVID-19 [43]. Pondere comorbidităților crește odată cu îmbătrânirea, pacienții vârstnici sunt mai sensibili la COVID-19 (vârsta medie la deces 75 de ani) și dezvoltă forma mai severă a bolii. Pacienții peste 65 de ani reprezintă aproximativ 80% din spitalizări cu o rată de 23 de ori mai mare de deces în comparație cu persoanele mai tinere [42]. Conform datelor epidemiologice actuale, riscul de deces în rândul pacienților peste 80 de ani, infectați cu SARS-CoV-2 și comorbidități prezente, a fost mai mare decât în grupurile de vârstă mai tânără [40]. Un studiu din China a raportat că rata mortalității cauzată de COVID-19 la pacienții peste 60 de ani a fost semnificativ mai mare decât cei mai tineri (5,3 vs. 1,4%) [44]. Studiile anterioare au sugerat că o posibilă scădere a expresiei ACE2 indusă de infecția SARS-CoV-2 la pacienți vârstnici, în special la cei cu hipertensiune arterială, poate duce la schimbarea reglării angiotensinei II și la exacerbarea proceselor proinflamatorii, ceea ce duce la o severitate și o mortalitate mai mare cauzată de COVID-19 [45]. Expunere la antibiotice și vârsta înaintată (vârsta >65 ani) reprezintă factori de risc stabiliți pentru dezvoltarea ICD [46]. Este bine cunoscut faptul că ICD, este cea mai importantă cauză a diareii acute la toate grupele de vârstă, dar ICD afectează în mod disproporționat persoanele în vârstă, rezultând un risc crescut de morbiditate și mortalitate în rândul acestei populații compromise [46]. Factorii de risc predispozanți care pot fi specifici pentru adulții în vârstă sunt multifactoriale și includ spitalizări frecvente, scăderea imunității și alterarea microbiotei intestinale [47].

6.3 Consumul de AINS. Medicamente AINS, cum ar fi aspirina, ibuprofenul, celecoxibul și indometacina sunt utilizate pe scară largă pentru

micșorarea durerii, a inflamației și a febrei [48]. La debut COVID-19, AINS reduc febra, fiind cel mai frecvent simptom al pacienților infectați. Utilizarea medicamentelor antiinflamatoare și imunomodulatorii pot crește potențial prevalența bacteriilor oportuniste și predispun la dezvoltarea coinfectiei [49]. În plus, persoanele în vârstă peste 65 de ani, ca o populație țintă pentru ICD, consumă mai multe medicamente AINS. Aceste medicamente realizează efectele farmacologice prin reducerea producției de prostaglandine (PG), prin inhibarea ciclooxygenazei (COX-1 și COX-2) și modularea răspunsului inflamator al gazdei [50]. Savanții au ajuns la concluzie că AINS pot avea un impact negativ asupra ICD asociate cu tratament antibacterian și au propus o abordare promițătoare pentru ameliorare severitatea ICD prin țintirea căilor de biosinteză a prostaglandinei. Mesada și al. atestă prezența efectelor indometacinei ce provoacă creșterea alterării microbiotei intestinale și exacerbarea colitei induse de infecția cu *C. difficile* Noori et al. formulează că indometacina este capabilă să inducă expresia enzimei de inactivare a prostaglandinei E2 (PGE2) numită 15 - hidroxiprostaglandin dehidrogenaza (Hpgd, 15-PGDH), care poate duce la creșterea producției de PGE2. Pe de altă parte, AINS pot provoca disbioză intestinală. În plus, a fost raportată o posibilă asociere între AINS, în special diclofenac, și diaree în rândul pacienților cu boală asociată cu *C. difficile*, care nu au fost spitalizați sau expuși la agenți antimicrobieni. Suissa și al. constată că administrarea de diclofenac este asociat cu 35% creșterea riscului de a dezvolta boală asociată cu infecția *C. difficile*.

Concluzie. Administrarea empirică a preparatelor antibacteriene și AINS, istoric recent de expunerea la asistență medicală, prezența comorbidităților precum boli cardiovasculare sau diabet asociate cu vârsta peste 65 de ani sunt factori predispozanți pentru ICD la pacienții cu COVID-19.

Lista abrevierilor

Covid-19=Coronavirus de tip nou
ICD=Infecția cu *Clostridium difficile*
AINS=Antiinflamatoare nesteroidiene
C. Difficile= *Clostridium difficile*

TcdA = Toxina A

TcdB = Toxina B

TMPRSS2 = transmembrana serina 2

ACE-2= angiotensina 2

MDR= Rezistența multiplă la medicamente.

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

Declarație de finanțare. Autorii declară lipsa de finanțare.

Bibliografie:

- US Centers for Disease Control and Prevention. Interim clinical guidance for management of patients with confirmed coronavirus disease (COVID-19) [cited 2020 May 1]. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management>
- GUAN, WJ. et al. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. In: *N Engl J Med*. 2020, 382, pp.1708–20.
- CHEN, N. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. In: *Lancet*. 2020, 395, pp.507–13.
- WANG, D. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. In: *JAMA*. 2020, 323, pp.1061–9.
- MAO, R. et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. In: *Lancet Gastroenterol. Hepatol*. 2020, 5, pp. 667–678.
- CHEN, T. et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. In: *BMJ*. 2020, nr.368.
- BROWN, KA. et al., Meta-analysis of antibiotics and the risk of community-associated *Clostridium difficile* infection. In: *Antimicrob Agents Chemother*. 2013, 57, pp. 2326–32.
- AZIMIRAD, M. et al. Clostridioides difficile ribotypes 001 and 126 were predominant in Tehran healthcare settings from 2004 to 2018: a 14-year-long cross-sectional study. In: *Emerg Microbes Infect*. 2020 Dec;9(1), pp. 1432-1443.
- LU, R. et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. In: *Lancet*. 2020, 395, pp. 565–574.
- GEORGE, WL. et al. Aetiology of antimicrobial-agent-associated colitis. In: *Lancet*. 1978 15 aprilie.
- SMITH, AB., SOTO, OCANA, J., ZACKULAR, JP. From Nursery to Nursing Home: Emerging Concepts in Clostridioides difficile Pathogenesis. In: *Infect Immun*. 2020, 22 iunie, p. 88.
- LESSA, FC. et al. Burden of Clostridium difficile Infection in the United States. In: *N Eng J Med*. 2015, 372, pp. 825–834.
- HENDAUS, MA., JOMHA, FA. Covid-19 induced superimposed bacterial infection. In: *J Biomol Struct Dyn*. 2021, pp: 4185-4191.
- WU, A. et al. Genome composition and divergence of the novel coronavirus (2019-nCoV) originating in China. In: *Cell Host Microbe*. 2020, 27, pp. 325–328.
- LETKO, M., MARZI, A., MUNSTER, V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. In: *Nat Microbiol*. 2020, pp. 562-569.
- SHANG, J. et al. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. In: *Nature* 2020, 581, pp. 221–224.
- OU, T. et al. Hydroxychloroquine-mediated inhibition of SARS-CoV-2 entry is attenuated by TMPRSS2. In: *PLoS Pathog*. 2020, nr.17. e1009212
- WEIBEL, E. R. Morphometry of the human lung: the state of the art after two decades. In: *Bull Eur Physiother Respir*. 1979, nr. 15, pp. 999–1013.
- SUÁREZ-FARIÑAS, M. et al. Intestinal inflammation modulates the expression of ACE2 and TMPRSS2 and potentially overlaps with the pathogenesis of SARS-CoV-2-related disease. In: *Gastroenterology*. 2021, nr.160, pp. 287–301.
- GUO, M. et al. Potential intestinal infection and faecaloral transmission of SARS-CoV-2. In: *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2021, nr.18, pp. 269–283.
- LIN, W. et al. Association between detectable SARS-CoV-2 RNA in anal swabs and disease severity in patients with coronavirus disease 2019. In: *J. Med. Virol*. 2021, nr.93, pp.794–802.
- XIAO, F. et al. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. In: *Gastroenterology*. 2020, nr.158, pp.1831–1833.
- LIN, L. et al. Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS-CoV-2 infection. In: *Gut*. 2020, nr.69, pp.997–1001.
- GUARNER, F. & MALAGELADA, J. R. Gut flora in health and disease. In: *Lancet*. 2003, nr.361, pp. 512–519.
- BELKAID, Y., HAND, T. Role of the microbiota in immunity and inflammation. In: *Cell*. 2015, nr.157(1), pp.121–141.
- COSTELA-RUIZ, VJ. et al. SARS-CoV-2 infection: the role of cytokines in COVID-19 disease. In: *Cytokine Growth Factor Rev*. 2020. nr.54, pp.62-75
- WEAVER, LK. et al. Microbiota-dependent signals are required to sustain TLR-mediated immune responses. In: *JCI Insight*. 2019, nr.4(1), pp.1–9.
- YEOH, YK. et al. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. In: *Gut*. 2021. nr.70(4), pp.698-706.
- TANG, L. et al. Clinical significance of the correlation between changes in the major intestinal bacteria species and COVID-19 severity. In: *Engineering*. 2020. nr.6(10), pp.1178-1184.
- KHATIWADA, S., SUBEDI, A. Lung microbiome and coronavirus disease 2019 (COVID-19): possible link and implications. In: *Hum Microb J*. 2020, nr.17.
- VAN DER LELIE, D., TAGHAVI, S. COVID-19 and the Gut Microbiome: More than a Gut Feeling. In: *mSystems*. 2020, 21 iulie, nr. 5(4), e00453-20
- ZUO, T. et al. Alterations in gut Microbiota of patients with COVID-19 during time of hospitalization. In: *Gastroenterology*. 2020, nr.159, pp.944–55.
- ZUO, T. et al. Depicting SARS-CoV-2 faecal viral activity in association with gut microbiota composition in patients with COVID-19. In: *Gut*. 2020. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-322294>.
- LUO, Y., GRINSPAN, LT., FU, Y. et al. Hospital-onset Clostridioides difficile infections during the COVID-19 pandemic. In: *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2020, Sep, nr.42(9), pp.1165-1166.
- KALINKOVICH, A., LIVSHITS, G. A cross talk between dysbiosis and gut-associated immune system governs the development of inflammatory arthropathies. In: *Semin Arthritis Rheum*. 2019. Dec, nr.49(3), pp.474-484.
- SCHMULSON, M., GHOSHAL, UC., BARBARA, G. Managing the inevitable surge of post-COVID-19 functional gastrointestinal disorders. In: *Am J Gastroenterol*. 2021. nr. 116(1), pp.4–7.
- YOON, MY, YOON, SS. Disruption of the gut ecosystem by antibiotics. In: *Yonsei Med J*. 2018. nr. 59, pp.4–12.
- HORVAT, S., RUPNIK, M. Interactions between clostridioides difficile and fecal microbiota in in vitro batch model: growth, sporulation, and microbiota changes. *Front Microbiol*. 2018, nr.9, p.1633.
- LASZKOWSKA, M. et al. Prevalence of Clostridioides difficile and other gastrointestinal pathogens in patients with COVID-19. In: *Dig Dis Sci*. 2021. Dec, nr.66(12), pp.

- 4398-4405
40. CHUNXI, LI. et al. The gut microbiota and respiratory diseases: new evidence. In: *J Immunol Res*. 2020.31 iulie.
 41. BENTIVEGNA, E. et al. Reduction of multidrug-resistant (MDR) bacterial infections during the COVID-19 pandemic: a retrospective study. In: *Int J Environ Res Public Health*. 2021, nr.18, p.1003.
 42. SANDHU, A. et al. Clostridioides difficile in COVID-19 Patients, Detroit, Michigan, USA, March-April 2020. In: *Emerg. Infect. Dis*. 2020, 26(9), pp. 2299–2300.
 43. LUCIANI, M. et al. Coinfection of tuberculosis pneumonia and COVID-19 in a patient vaccinated with Bacille Calmette-Guérin (BCG): case report. In: *SN Compr Clin Med*. 2020, nr.2, pp.2419–2422.
 44. LUCIANI, M. et al. Recurrent COVID-19 pneumonia in the course of chemotherapy: consequence of a weakened immune system. In: *J Med Virol*. 2021, nr.93, pp.1882–1884.
 45. LOPETUSO, LR. et al. The impact of COVID-19 pandemic on IBD endoscopic procedures in a high-volume IBD Center. In: *Endosc Int Open*. 2020, nr.8, pp.980–84.
 46. YACOUBA, A., OLOWO-OKERE, A., YUNUSA, I. Repurposing of antibiotics for clinical management of COVID-19: a narrative review. In: *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2021, nr. 20, p.37.
 47. HUTTNER, BD. et al. COVID-19: don't neglect antimicrobial stewardship principles. In: *Clin Microbiol Infect*. 2020, nr.26, pp.808–810.
 48. FERREIRA, EO., PENNA, B., YATES, EA. Should we be worried about Clostridioides difficile during the SARS-CoV2 pandemic? In: *Front Microbiol*. 2020, 29 sep. nr.11:581343.
 49. LIBERTINI, G. et al. Age-related dysfunctions: evidence and relationship with some risk factors and protective drugs. In: *Biochemistry*. 2019, nr. 84, pp.1442–1450.
 50. KANG, SJ., JUNG, SI. Age-related morbidity and mortality among patients with COVID-19. In: *Infect Chemother*. 2020, nr. 52, pp.154–64.
 51. WANG, W., TANG, J., WEI, F. Updated understanding of the outbreak of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in Wuhan, China. In: *J Med Virol*. 2020, nr.92, pp.441–447.
 52. GRANATA, G. et al. The burden of clostridioides difficile infection during the COVID-19 pandemic: a retrospective case-control study in Italian hospitals (CloVid). In: *J Clin Med*. 2020, nr.9, p.3855.
 53. ALGHATRIF M, CINGOLANI O, LAKATTA EG. The dilemma of coronavirus disease 2019, aging, and cardiovascular disease: insights from cardiovascular aging science. In: *JAMA Cardiol*. 2020, nr.5, pp.747–8.
 54. LOO, VG. et al. Host and pathogen factors for Clostridium difficile infection and colonization. In: *N Engl J Med*. 2011, nr.365, pp.1693–1703.
 55. DONSKEY, CJ. Clostridium difficile in older adults. In: *Infect Dis Clin North Am*. 2017 nr.31, pp.743–756.
 56. MICALLES, J., SOEIRO, T., ANNIE-PIERRE, JB. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, pharmacology, and COVID-19 infection. In: *Therapie*. 2020, nr.75, pp.355–362.
 57. WONGRAKPANICH, S. et al. A comprehensive review of non-steroidal anti-inflammatory drug use in the elderly. In: *Aging Dis*. 2018, nr. 9, pp.143–150.
 58. ESBA, LCA. et al. Ibuprofen and NSAID use in COVID-19 infected patients is not associated with worse outcomes: a prospective cohort study. In: *Infect Dis Ther*. 2021, nr. 10, pp. 253–268.
 59. MASEDA, D. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs alter the microbiota and exacerbate clostridium difficile colitis while dysregulating the inflammatory response. In: *mBio*. (2019) vol. 10:e02282–18.
 60. NOORI, M., YADEGAR, A., ZALI, MR. A complex scenario of nonsteroidal anti-inflammatory drugs induced prostaglandin E2 production and gut microbiota alteration in clostridium difficile-infected mice. In: *mBio*. 2020. vol.11:e02596–19.
 61. SUISSA, D. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of Clostridium difficile-associated 375.

CZU: 616.24-002.5+616-097

DINAMICA MORTALITĂȚII ÎN TUBERCULOZA PULMONARĂ

Ustian Aurelia¹, Malic Alina¹, Popa Vasile², Kulcițkaia Stela¹, Niguleanu Adriana¹, Osipov Tatiana¹, Ivanov Igor¹

¹Disciplina de Pneumologie și Alergologie,

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,

²Spitalul Clinic Municipal de Ftiziopneumologie

Autor corespondent: Malic, Alina; e-mail: alina.malic@usmf.md

Rezumat

Mortalitatea prin tuberculoză este unul din principalii indicatori utilizați pentru a evalua situația epidemiologică a tuberculozei și “povara tuberculozei”. Planificarea activităților antituberculoase și organizarea serviciului de tuberculoză se bazează în mare măsură pe indicatorii epidemiologici (incidență, prevalență, mortalitate). A fost efectuată o analiză comparativă, retrospectivă a 818 cazuri de deces prin tuberculoză în mun. Chișinău în 2 perioade: perioada I (2001-2003)-621(75,9%) și perioada II (2018-2020) – 197(24,1%) de decese. Datele privind pacienții cu tuberculoză au fost obținute din fișele din staționar și din Sistemul Informațional de Monitorizare și Evaluare a Tuberculozei (SIME-TB). În perioada I au decedat 430(69,2%) cazuri noi, în perioada II - 117 (59,3%) cazuri noi; din ei prin progresarea tuberculozei au decedat 202(47,0%) în perioada I și 64(54,7%) pacienți în perioada II. Tuberculoza pulmonară a fost diagnosticată post-mortem la 99(23,3%) persoana în perioada I și la 16(13,7%) - în perioada II. Bolnavii de tuberculoză și boli asociate au decedat în I perioadă 129(30,0%) și 37(31,6%) în perioada II. Bolnavii aflați în tratament repetat au decedat în I perioadă 191(30,7%) cazuri, în perioada II - 80 (12,9%) cazuri. Din ei prin progresarea procesului tuberculos în perioada I au fost înregistrate 163(85,4%) decese, în perioada II - 52(65,0%) decese, iar prin boli asociate au decedat 28(14,6%) bolnavi în perioada I și 28(35,0%) în perioada II. În concluzii, în perioada II numărul pacienților decedați a scăzut de 3 ori, comparativ cu perioada I.

Cuvinte-cheie: mortalitate, tuberculoza, caz nou, retratament.

Summary**Dynamics of mortality in pulmonary tuberculosis**

Tuberculosis mortality is one of the main indicators used to assess the epidemiological situation of tuberculosis and the „burden of tuberculosis”. It is important to study mortality in dynamics, as well as the factors influencing the level of this indicator. A comparative, retrospective analysis was carried out of 818 cases of death from tuberculosis in Chisinau in 2 periods: period I (2001-2003) - 621 (75.9%) and period II (2018-2020) - 197 (24,1%) of deaths. Data on tuberculosis patients were obtained from inpatient records and from the Tuberculosis Monitoring and Evaluation Information System (SIME-TB). New cases were identified in 430 (69.2%) deceased in period I and 117 (59.3%) in period II; of them 202 (47.0%) in period I and 64 (54.7%) died due to the progression of the tuberculous process. Pulmonary tuberculosis was diagnosed postmortem in 99(23.3%) in the period I and in 16(13.7%) in period II. Patients with tuberculosis and related diseases died in the first period 129 (30.0%) and 37 (31.6%) in the second period. 191 (30.7%) patients undergoing retreatment died in the first and 80 (12.9%) in the second period. Of them, 163 (85.4%) died in period I and 52 (65.0%) in period II due to the tuberculous progression and 28 (14.6%) in period I and 28(35.0%) due to associated diseases % in period II. In conclusion, in period II the number of deceased patients decreased 3 times, compared to the period I.

Keywords: mortality, tuberculosis, new case, retreatment

Резюме**Динамика смертности от туберкулеза легких**

Смертность от туберкулеза является одним из основных показателей, используемых для оценки эпидемиологической ситуации по туберкулезу и «бремени туберкулеза». Важно изучить смертность в динамике, а также факторы, влияющие на уровень этого показателя. Был проведен сравнительный ретроспективный анализ 818 случаев смерти от туберкулеза в мун. Кишинэу в 2х периодах: I период (2001-2003 гг.) - 621 (75,9%) случаев и II период (2018-2020 гг.) - 197 (24,1%) смертей. Данные о больных туберкулезом были получены из историй болезни стационарных больных и из Информационной системы мониторинга и оценки туберкулеза (SIME-TB). Новыми случаями являлись 430 (69,2%) умерших в I периоде и 117 (59,3%) - во II периоде; из них 202 (47,0%) пациента в I периоде и 64 (54,7%) больных умерли в связи с прогрессированием туберкулезного процесса. Туберкулез легких был диагностирован посмертно в 99 (23,3%) случаях в I периоде и в 16 (13,7%) - во II периоде. С сопутствующими заболеваниями умерло в I периоде 129 (30,0%) больных туберкулезом, во II периоде - 37 (31,6%) пациентов. Среди получавших повторное лечение в I периоде умер 191 (30,7%) больной, во II - 80 (12,9%). Из них вследствие прогрессирования туберкулезного процесса в I периоде умерли 163 (85,4%) пациента, во II периоде - 52 (65,0%); от сопутствующих заболеваний в I периоде было зарегистрировано 28 (14,6%) умерших, во II периоде - 28 (35,0%). Таким образом, во II периоде количество умерших больных уменьшилось в 3 раза по сравнению с I периодом.

Ключевые слова: смертность, туберкулез, новый случай, повторное лечение

Introducere. Mortalitatea prin tuberculoză este unul din principalii indicatori utilizați pentru a evalua situația epidemiologică a tuberculozei și „povara tuberculozei”. Planificarea activităților antituberculoase și organizarea serviciului de tuberculoză se bazează în mare măsură pe indicatorii epidemiologici (incidența, prevalența, mortalitatea). Este importantă studierea mortalității în dinamică, precum și factorii care influențează nivelul acestui indicator [9]. Tuberculoza este a doua cauză de deces prin boli infecțioase după COVID-19 [1]. Potrivit OMS, tuberculoza rămâne una dintre cele zece boli infecțioase cu o rată ridicată a mortalității în lume. Toate țările lumii luptă împotriva tuberculozei, ghidate de recomandările OMS și de programele și planurile naționale. La nivel global, în cadrul sistemului ONU, OMS, se realizează un set de măsuri de combatere a tuberculozei, care în general dau rezultate pozitive, mortalitatea prin tuberculoză scade anual cu circa 3%, iar în perioada 2000-2017 a scăzut cu un total de 42%. Dintre toate regiunile OMS, cea mai rapidă rată de scădere a mortalității în perioada de cinci ani 2013-2017 au fost observate în Regiunea Europeană a OMS (11% pe an) [13]. Conform datelor OMS, pandemia de COVID-19 a subminat serios succesele obținute în lupta împotriva acestei boli la nivel mondial, pentru prima dată în mai bine de zece ani, rata mortalității prin tuberculoză au crescut [2]. În

2020, pandemia COVID-19 a afectat negativ accesul la diagnosticul și tratamentul tuberculozei la nivel mondial, numărul deceselor a crescut până la 1,5 milioane (inclusiv 214.000 infectați cu HIV), în 2019 au decedat 1,4 milioane (inclusiv 208.000 cu HIV) pacienți [12]. Problemele comorbidității infecției HIV și tuberculozei devin din ce în ce mai relevante prin creșterea rezultatelor letale [3,4,6,8]. În anul 2001, în Moldova a fost introdusă strategia Directly Observed Treatment Short (DOTS), când rata mortalității prin tuberculoză era de 20,1 la 100.000 populație, care a persistat până în 2013, după care s-a înregistrat o scădere a acesteia. În timpul pandemiei de COVID-19 (2020), mortalitatea prin tuberculoză a scăzut până la 5,1 la 100.000 populație [11]. Potrivit experților principali al serviciului antituberculos, în perioada post COVID-19 se așteaptă o înrăutățire a situației epidemiologice în tuberculoză, care va fi influențată de creșterea infecției HIV și a rezistenței multiple și extensive la preparatele antituberculoase [5, 7,10].

Scopul cercetării. Studiarea dinamicii mortalității prin tuberculoză în diferite perioade ale organizării serviciului antituberculos.

Material și metode. A fost efectuată o analiză comparativă, retrospectivă a 818 cazuri de deces prin tuberculoză în mun. Chișinău în 2 perioade: perioada I (2001-2003) - 621(75,9%) și perioada II (2018-2020) - 197(24,1%) de decese. Materialul primar al studiului

a fost colectat din fișele de observație clinică a bolnavilor decedați, datele din Sistemul Informațional de Monitorizare și Evaluare a Tuberculozei (SIME-TB), registrele statistice ale IMPS Spitalului Clinic Municipal de Ftiziopneumologie și fișele medicale de ambulatoriu conform chestionarului elaborat. Prelucrarea statistică a fost efectuată utilizând registrul de calcul Microsoft Office Excel și programul Statistica 7.0, folosind testul t Student, ipoteza nulă a lipsei diferențelor a fost respinsă la $p < 0,05$.

Rezultate. În urma analizei retrospective a deceselor cauzate de tuberculoză în mun. Chișinău în funcție de situația epidemiologică bolnavii decedați au fost repartizați în 2 perioade: perioada I (2001-2003) - implementarea strategiei DOTS și perioada II (2018-2020) - implementarea strategiei globale de eliminare a tuberculozei (The END TB). În perioadele observate au decedat 818 pacienți: în perioada I - 621 (75,9%), în perioada II - 197 (24,1%) cazuri.

După tipul pacienților decedați de tuberculoză cazuri noi au fost identificate 430 (69,2%) cazuri în perioada I și 117 (59,3%) în perioada II.

Tabelul 1.

Mortalitatea bolnavilor de tuberculoză în cazurile noi

Cauzele decesului	Perioada I (430)		Perioada II (117)		p
	N	M±m	N	M±m	
Progresarea TB	202	47,0±2,4	64	54,7±4,6	p>0.05
Tuberculoză diagnosticată post-mortem	99	23,0±2,0	16	13,7±3,2	p<0.05
TB și boli asociate	129	30,0±2,2	37	31,6±4,3	p>0.05

Conform datelor din Tabelul 1, majoritatea bolnavilor de tuberculoză au decedat prin progresarea procesului în ambele perioade. Numărul cazurilor cu diagnosticul stabilit post-mortem a scăzut statistic semnificativ ($p < 0,05$) în perioada a II-a. Aproximativ 1/3 dintre pacienții cu tuberculoză au decedat din cauza bolilor asociate în ambele perioade.

Din cazurile de retratament, 191 (30,8%) pacienți au decedat în I perioadă și 80 (40,7%) pacienți au decedat în a II-a perioadă.

Tabelul 2.

Mortalitatea bolnavilor de TB din retratament

Cauzele decesului	Perioada I (191)		Perioada II (80)		P
	N	M±m	N	M±m	
Progresia TB	163	85,4±2,6	52	65,0±5,3	p<0.05
De la alte boli	28	14,6±2,6	28	35,0±5,3	p<0.05

Numărul pacienților decedați din retratament prin progresarea procesului tuberculos și prin boli asociate a scăzut semnificativ în perioada II ($p < 0,05$).

Tabelul 3.

Distribuția cazurilor conform locului de deces

Locul decesului	Perioada I (621)		Perioada II (197)		P
	N	M±m	N	M±m	
Staționar	341	54,9±2,0	147	74,6±3,1	p<0.05
Ambulatoriu	280	45,1±2,0	50	25,4±3,1	p<0.05

Majoritatea bolnavilor au decedat în staționar (tabelul 3) în ambele perioade, însă în perioada II s-au înregistrat mai multe cazuri comparativ cu perioada I ($p < 0,05$). Numărul cazurilor de deces în ambulatoriu a fost mai mic perioada II, datele sunt statistic semnificative ($p < 0,05$).

Tabelul 4.

Mortalitatea pacienților în funcție de locul de reședință

Locul decesului	Perioada I (621)		Perioada II (197)		P
	N	M±m	N	M±m	
Chișinău	409	65,9±1,9	97	49,2±3,6	p<0.05
Suburbie	108	17,4±1,5	54	27,4±3,2	p<0.05
FLT	104	16,7±1,5	46	23,4±3,0	p<0.05

În perioada II, comparativ cu perioada I (tabelul 4), numărul pacienților care au decedat în oraș a scăzut semnificativ ($p < 0,05$), iar numărul pacienților care au decedat în suburbii și în rândul persoanelor fără adăpost a crescut ($p < 0,05$).

Raportul de sex este următorul: în perioada I au fost înregistrați 506 bărbați și 115 femei. Raportul B/F a fost de 4,4/1. În perioada II au fost 156 bărbați și 41 femei, raportul B/F a fost de 3,8/1. Astfel, au decedat de tuberculoză mai multe femei în perioada II comparativ cu perioada I.

Tabelul 5.

Distribuția cazurilor de deces pe grupe de vârstă

Vârsta	Perioada I (621)		Perioada II (197)		P
	N	M±m	N	M±m	
<25	33	5,2±0,9	4	2,0±1,0	p<0.05
25-34	104	16,7±1,5	17	8,6±2,0	p<0.05
35-44	171	27,5±1,8	33	16,9±2,7	p<0.05
45-54	168	27,2±1,8	55	27,9±3,2	p<0.05
55-64	96	15,5±1,5	58	29,4±3,2	p<0.05
65+	49	7,9±1,1	30	15,2±2,6	p<0.05

Numărul deceselor la grupele de vârstă sub 25; 25-34 și 35-44 de ani în perioada II a scăzut statistic semnificativ ($p < 0,05$), iar numărul deceselor peste 55 de ani a crescut ($p < 0,05$). Prin urmare, în perioada a II-a se constată o deviere a numărului de pacienți decedați către grupele de vârstă mai înaintate.

Tabelul 6.*Distribuția decedaților în funcție de statutul social*

Statutul social	Perioada I (522)		Perioada II (181)		P
	N	M±m	N	M±m	
Angajat	77	14,8±1,6	14	7,7±2,0	p <0.05
Neangajat	381	73,0±1,9	123	68,0±3,5	p >0.05
Invalid	45	8,6±1,2	19	10,5±2,3	p <0.05
Pensionar	19	3,6±0,8	25	13,8±2,6	p <0.05

Majoritatea pacienților din ambele perioade (tabelul 6) nu au fost angajați în câmpul muncii cu o scădere semnificativă a celor angajați în perioada II ($p > 0.05$). Numărul invalizilor și pensionarilor a crescut semnificativ în perioada II, comparativ cu perioada I ($p < 0,05$).

Tabelul 7.*Forme clinice de tuberculoză.*

Forma clinică a tuberculozei	I. perioadă (184)		II. perioadă (107)		p
	N	M±m	N	M±m	
Infiltrativă	19	10,3±2,2	19	17,8±3,7	p >0.05
Pneumonie cazeoasă	57	31±3,4	28	26,2±4,2	p >0.05
Diseminată	17	9,2±2,1	9	8,4±2,7	p <0.05
Generalizată	1	0,5±0,5	36	33,6±4,6	p <0.05
Fibro-cavitară	90	49±3,7	15	14±3,4	p <0.05

În ambele perioade (tabelul 7) s-a constatat că fiecare al 4-lea bolnav a decedat de pneumonie cazeoasă și semnificativ a crescut în perioada a II-a tuberculoza generalizată din cauza creșterii cazurilor pacienților care trăiesc cu HIV (PTH). Tuberculoza fibro-cavitară a fost în scădere semnificativă în perioada II ($p < 0,05$).

Rezultatul microscopiei sputei la BAAR a fost pozitiv la peste o jumătate de bolnavi în ambele perioade.

În perioada II se atestă o creștere a bolnavilor cu coinfecția TB/HIV de 5 ori, cu alcoolism cronic și patologia tractului digestiv de 2 ori și cu diabet zaharat de 1,5 ori. În 2020 au decedat 2 bolnavi cu diagnosticul COVID19.

Tabelul 8.*Rezultatele analizei sputei prin metoda molecular-genetică*

Rezultate	Perioada II.	
	N	%
Xpert MBT/Rif. sensibil	58	32
Xpert MBT/Rif. rezistent	48	26,6
XDR	11	6,1
Negativ	41	22,6
Neexaminat	23	12,7

Studiu comparativ al datelor examenului molecular-genetic între perioade nu a fost efectuat din motive tehnice. Conform datelor din tabelul 8, fiecare al 4-lea

bolnav decedat a avut multidrog rezistență (MDR), iar 6,1 % - tuberculoză cu rezistență extinsă (XDR).

Discuții. Studiul comparativ a deceselor prin tuberculoză efectuat în 2 perioade de timp cu interval de 20 ani a evidențiat, că numărul deceselor în perioada II a scăzut comparativ cu I perioadă, însă în perioada II-a a crescut numărul bolnavilor de tuberculoză cu cazuri noi prin progresarea tuberculozei. A scăzut numărul decedaților cu diagnosticul stabilit post-mortem și a rămas la același nivel numărul deceselor prin tuberculoză și alte boli.

În cazurile de retratament au scăzut decesele prin progresarea tuberculozei și au crescut numărul deceselor prin tuberculoză și alte boli. Din cauza creșterii deceselor bolnavilor cu HIV s-a înregistrat un număr mare de cazuri generalizate de tuberculoză. Rezistența primară sa atestă la ¼ din bolnavi, au apărut cazuri de tuberculoză cu rezistență extinsă (XDR).

Concluzii. În perioada a II-a se atestă o creștere a bolnavilor decedați cu vârstă înaintată. În perioada a II-a comparativ cu perioada a I-a a scăzut numărul deceselor în oraș de 1,3 ori, a crescut în suburbii de 1,6 ori; a persoanelor fără loc de trai de 1,4 ori și a invalizilor. În perioada a II-a numărul pacienților care au decedat în spital a crescut, iar a celor care au decedat în ambulatoriu a scăzut comparativ cu perioada a I-a.

În cazurile noi de tuberculoză în perioada a II-a comparativ cu perioada a I-a se atestă o tendință de creștere a pacienților decedați prin progresarea tuberculozei, o scădere a bolnavilor decedați cu diagnosticul stabilit post-mortem. În cazurile de retratament numărul deceselor prin progresarea tuberculozei a fost de 1,3 ori mai mare în perioada a II-a și au crescut cazurile de deces de 2,4 ori prin tuberculoză și boli asociate.

Din formele de tuberculoză în perioada a II-a au crescut semnificativ formele generalizate și a scăzut forma fibro-cavitară.

Rezistența primară a fost înregistrată la ¼ din bolnavi, iar 6,1 % au avut tuberculoză cu rezistență extinsă. Printre comorbidități în perioada a II-a a crescut numărul persoanelor cu infecția HIV, alcoolism cronic, patologie gastrointestinală și diabet zaharat, au apărut cazuri de COVID-19.

Declarație de conflict de interese. Autorii declară lipsa conflictului de interese.

Bibliografie

- CHAKAYA, J., HARRIES, A., Guy B. MARKS, G. Ending tuberculosis by 2030—Pipe dream or reality? In: International Journal of Infectious Diseases VOLUME 92, SUPPLEMENT, S51-S54, 2020.
- PIMENTA DE OLIVEIRA, S., PESSOA DA SILVEIRA, J., BERARDI-MAGALHÃES, F. Early death by tuberculosis as the underlying cause in a state of Southern Brazil: Profile, comorbidities and associated vulnerabilities.

- In: International Journal of Infectious Diseases VOLUME 80, SUPPLEMENT, S50-S57, 2019.
- RANZANI, O., RODRIGUES, L., BOMBARDA, S. Long-term survival and cause-specific mortality of patients newly diagnosed with tuberculosis in São Paulo state, Brazil, 2010–15: a population-based, longitudinal study. In: *The Lancet Infect Disease*, 2020, p. 123-132.
 - БОРОДУЛИНА, Е., ВДОУШКИНА, Е., КУЗНЕЦОВА, А., ГЛАДУНОВА, Е. Особенности коморбидной патологии (ВИЧ/туберкулез) при летальных исходах. В: *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2019. № 4. С. 70–78.
 - ВАСИЛЬЕВА, И., БЕЛИЛОВСКИЙ, Е., БОРИСОВ, С., СТЕРЛИКОВ, С. Заболеваемость, смертность и распространенность как показатели бремени туберкулеза в регионах воз, странах мира и в российской федерации. Часть 2. Смертность от туберкулеза. В: *Туберкулез и болезни легких*. 2017;95(7):8-16.
 - Глобальный отчет о туберкулезе, 2020 г. Женева: Всемирная организация здравоохранения, 2020 г. стр. 208.
 - КОПЫЛОВА, И., КОБЕЛЕВА, Г., ПРИМКУЛОВА, М. Медико-социальные характеристики умерших в 2017-2018 гг. в стационаре больных туберкулезом (по данным Кемеровской области). В: *Туберкулез и болезни лёгких*. – 2020. – Т. 98, No 2. – С. 15-19.
 - НЕЧАЕВА, О. Состояние и перспективы противотуберкулезной службы России в период COVID-19. В: *Туберкулез и болезни лёгких*. – 2020. – Т. 98, No 12. – С. 7-19.
 - ПОПА, В., УСТИЯН, А., ЯВОРСКИЙ, К., МАЛИК, А., НИГУЛЯНУ, А., КУЛЬЧИЦКАЯ, С. Летальность впервые выявленных больных туберкулезом в г. Кишиневе в разные временные промежутки. В: *„Вестник ЦНИИТ” №2 (3)*, 2018, с. 44-54.
 - СТАРШИНОВА, А., ДОВГАЛЮК, И. Туберкулез в структуре коморбидной патологии у больных COVID-19. В: *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2021;1:10–4.
 - СЮНЯКОВА, Д. Особенности эпидемиологии туберкулеза в мире и в России в период 2015-2020 гг. Аналитический обзор. В: *Социальные аспекты здоровья населения [сетевое издание] 2021; 67(3):11*. URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/1273/30/lang,ru/>. DOI: 10.21045/2071-5021-2021-67-3-11.
 - ЦЫБИКОВА, Э., СОН, И., ВЛАДИМИРОВ, А. Смертность от туберкулеза и ВИЧ-инфекции в России. В: *Туберкулез и болезни лёгких*. – 2020. – Т. 98, No 6. – С. 15-2.
 - ШИЛОВА, М. Туберкулез в России. Смертность населения от туберкулеза. В: *Медицинский алфавит*. 2018;1(10):42-50.

CZU-616.36-089.843-06:616.98:578.834.1

DISFUNȚIA GREFEI HEPATICE CAUZATĂ DE INFECȚIA VIRALĂ COVID-19, PREZENTARE DE CAZ

Taran Natalia¹, Hotineanu Adrian¹, Lupașco Iulianna¹, Cojocar Victor¹, Tcaciuc Eugen¹, Peltec Angela¹, Gutium Corina¹, Ouș Mariana²

¹USMF „Nicolae Testemițanu” Chișinău, Republica Moldova

²IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”

Autor correspondent: Taran Natalia; e-mail: natalia.taran@usmf.md

Rezumat

La pacienții cu infecția virală COVID-19, leziunile hepatocelulare atestă 14-53% cazuri, rareori cu dezvoltarea hepatitelor acute. Pacienții cu COVID-19 și citoliză >5 N prezintă risc crescut de deces cu dezvoltarea infecțiilor, disfuncției imune preexistente. Material și metode: Femeie 52 ani, cu ciroză hepatică (CH) VHD, MELD Na 21, transplantată cu hemificat LD, cu donator viu. În ziua 14 post-TH dezvoltă infecție virală SARS CoV2. Rezultate: Se atestă creșterea semnificativă ale enzimelor hepatice din ziua 14 post TH, diaree (Ag. Cl. Difficile - pozitiv, inițiat tratament corespunzător). Evoluția bolii cu agravare continuă prin citoliză marcată (>20N), creșterea markerilor de inflamație, prezența infiltratelor pulmonare hilo-bazale, revarsat pleural pe dreapta. Tratamentul efectuat în funcție de culturile primite, imunosupresia (tacrolimus) menținută la nivel suboptim. Saturația păstrată pe parcursul infecției. Enzimele hepatice stagnante, cu scăderea treptată din ziua 27. După 39 zile de la debut, starea clinico-biochimică ameliorată, tacrolimus ajustat conform protocolului, reluat MMF. Concluzii: Factorii care au influențat evoluția grefei hepatice: patologia hepatică pre-existentă, hiponatriemie, infecția virală SARS COV 2, infecția Cl. Difficile, dereglările hemodinamice vasculare, complicațiile biliare, durata prelungită în unitatea de terapie intensivă, perioada de spitalizare îndelungată, complicațiile biliare. Tratamentul imunosupresor asociat infecției cu SARS COV 2 necesită monitorizat, echilibrat în funcție de starea clinico-biologică a pacientului, ținând cont de doză, tipul de imunosupresie, perioada post TH.

Cuvinte cheie: Transplant hepatic (TH), hepatita virală acută, Covid-19, grefă hepatică

Summary

Liver graft dysfunction caused by viral covid-19 infection, case report

In patients with the viral infection COVID-19, hepatocellular lesions could be found in 14-53% of cases, rarely with the development of acute hepatitis. Patients with COVID-19 and cytolysis >5 N have an increased risk of death with the development of infections, pre-existing immune dysfunction. Material and methods: Female 52 years old, with liver cirrhosis (LC) HDV,

MELD Na 21, Living donor liver transplantation (LDLT). On day 14 post-LT develops SARS CoV2 viral infection. Results: A significant increase in liver enzymes from day 14 post LT, diarrhea (Ag. Cl. Difficile - positive, initiated treatment resulted). The evolution of the aggravating disease continues with marked cytolysis, the increase of inflammatory indices, with the development of hilo-basal pulmonary infiltration with pleural effusion on the right. Treatment performed according to the cultures received, immunosuppression (tacrolimus) maintained at a suboptimal level. Saturation kept during the infection period. Stagnant liver enzymes, gradual decrease from day 27. After 39 days from onset, clinical-biochemical status improved, tacrolimus adjusted according to protocol, MMF resumed. Conclusions: The factors that influenced the evolution of the liver transplant: pre-existing liver disease, hiponatriemia, SARS COV 2 viral infection, C. difficile infection, vascular hemodynamic disorders, biliary complications, prolonged duration in the intensive care unit, long hospital stay. The immunosuppressive treatment associated with SARS COV 2 infection needs to be monitored, balanced according to the clinical-biological state of the patient, taking into account the dose, and type of immunosuppression, the post-LT period.

Keywords: Liver transplantation (LT), acute viral hepatitis, Covid-19, liver graft

Резюме

Дисфункция трансплантата печени, вызванная вирусной инфекцией covid-19, Клинический случай

У больных вирусной инфекцией COVID-19 гепатоцеллюлярное поражение наблюдается в 14-53% случаев, иногда с развитием острого гепатита. Пациенты с COVID-19 и цитолизом >5 N имеют повышенный риск смертности с развитием инфекций, ранее существующей иммунной дисфункцией. Материал и методы: Женщина 52 лет, с циррозом печени (ЦП) HDV, MELD Na 21, трансплантирована от живого донора (LDLT). На 14-е сутки после ТП выявлено развитие вирусной инфекции SARS CoV2. Результаты: Наблюдается значительное повышение активности печеночных ферментов с 14-го дня после ТП, диарея (Ag. Cl. Difficile - положительный результат, начато лечение согласно протоколу). В ходе лечения продолжается негативная динамика: цитолиз > 20 N, значительное повышение маркеров воспаления, с развитием хило-базальной воспалительной инфильтрацией легких, с плевральным выпотом справа. Сатурация сохранялась на уровне весь период инфекции. Лечение проведено согласно полученных культур, иммуносупрессия (такролимус) поддерживается на субоптимальном уровне. Застой печеночных ферментов, постепенное снижение с 27-го дня. Через 39 дней от начала заболевания улучшился клинико-биохимический статус, такролимус откорректирован согласно протоколу, возобновлен ММФ. Выводы: Факторы, повлиявшие на эволюцию донорского трансплантата печени: изначальная патология печени, гипонатриемия, вирусная инфекция SARS COV 2, Cl Difficile, нарушение гемодинамики, гепато-билиарные осложнения, длительное пребывание в отделении интенсивной терапии, длительное пребывание в стационаре, гепатобилиарные осложнения. Иммуносупрессивное лечение, сочетанное с инфекцией SARS COV 2, необходимо мониторизировать, взвешивать по клинико-биологическому состоянию больного с учетом дозы, вида иммуносупрессии, периода пост-ТП.

Ключевые слова: трансплантация печени (ТП), острый вирусный гепатит, Covid-19, донорский трансплант печени

Introducere. Transplantul hepatic este o intervenție chirurgicală complexă și extinsă, cu risc ridicat de complicații [10, 11] care implică creșterea mortalității și pierderea grefei [12]. Complicațiile legate de grefă: biliare, chirurgicale, sistemice, infecțioase, cardiovasculare, pulmonare și renale sunt asociate cu risc crescut de mortalitate a primitorului sau pierderea grefei. Importanța prognostică a complicațiilor postoperatorii în post-transplant hepatic rămâne pînă în prezent neclară. Înțelegerea relației dintre factorii de risc, complicațiile și mortalitatea primitorului sau pierderea grefei se consideră crucială în lupta pentru ameliorarea prognosticului la primitorii hepatici. [1].

De menționat, că ischemia hepatică în timpul TH este inevitabilă. Întreruperea fluxului sanguin, precum și traumatismul chirurgical, implică disfuncții celulare multifactoriale și inflamatorii, cu eliberarea mediatorilor de inflamație, aceștea fiind mai accentuați în faza de revascularizare/reperfuzie cauzată de stresul oxidativ. Acest fenomen clinic este cunoscut sub numele de sindrom de postre-

perfuzie (PRS) [2, 3]. În timpul intervenției chirurgicale de TH, atât traumatismul chirurgical, cât și PRS produc reacții inflamatorii care influențează funcția grefei hepatice pe termen lung [2]. Aproximativ toți pacienții prezintă un anumit grad de PRS, legat de explantarea ficatului de la donator, refacerea anastomozei (perioada de ischemie caldă) și faza de reperfuzie hepatică, acestea fiind influențate de generarea speciilor reactive de oxigen și azot, cu inițierea procesului inflamator și stresului oxidativ, afectarea și disfuncția mitocondrială [2, 3].

Transplantul hepatic de la donator viu are două avantaje majore versus transplantul cadaveric. În primul rând, donatorul viu are funcția hepatică normală, este stabil hemodinamic, iar în al doilea rând, timpul de ischemie a grefei poate fi redus la mai puțin de câteva ore [4, 5].

Pandemia COVID-19 a afectat profund TH. La nivel mondial, se atestă o scădere al activității de TH în toate centrele de transplant. În SUA, suspendarea transplantului cu donatori vii a atins 68% în martie 2020, în timp ce restricțiile/suspendarea de

transplant cu donator în moarte cerebrală a ajuns la 73% [6]. Reeșind din aceste considerente, mai multe studii au avut ca scop investigarea rezultatului clinic și susceptibilitatea la SARS-CoV-2, inclusiv infectarea primitorilor de TH [7]. Într-unul dintre cele mai mari studii multicentrice despre TH și COVID-19, Mansoor și colab. [6, 8] au confirmat, că pacienții cu TH și COVID-19 prezintă un risc semnificativ mai mare pentru spitalizare, dar nu și mortalitate, tromboză sau ICU (unitatea de terapie intensivă) comparativ cu pacienții fără TH și COVID-19 [5, 8, 9].

Studiile clinice timpurii au susținut că infecția SARS-CoV-2 este însoțită de o leziune hepatică acută (LHA), manifestată prin creșterile enzimelor hepatice: aspartat aminotransferazei (AST) și mai puțin alanin aminotransferazei (ALT) [6–9]. Creșterea enzimelor hepatice se atestă la 50% printre subiecții infectați, fiind direct corelată cu severitatea bolii [7]. Creșterea enzimelor hepatice în COVID-19 este în cea mai mare parte ușoară și reversibilă, acestea fiind de obicei <5N de la limita superioară a normalului, și se atestă pînă la 80% printre pacienții infectați [6]. LHA severă (>20N de la limita superioară ale nivelurilor transaminazelor) este mai puțin frecventă, fiind diagnosticată pînă la <0,1% dintre pacienții infectați [8]. LHA, manifestată prin creșterea concomitentă a enzimelor hepatice și bilirubinei este legată de severitatea bolii și rezultatul infecției de COVID-19 [9]. Creșterile gamma glutamil transferazei (γGT) și fosfatazei alcaline (FA) sunt observate mai rar și se dezvoltă mai mult în cursul ulterior al bolii, pe cînd creșterile moderate de AST, ALT, bilirubinei sunt considerate o caracteristică comună în infecția COVID-19 [8, 9], tot odată fiind raportate cazuri rare de insuficiență hepatică acută cauzată de SARS-CoV-2 [7, 8, 9]. Alte afecțiuni clinice, întîlnite mai rar în infecția cu Covid, sunt colecistita acută, [8, 9] tromboza de arteră hepatică, [9] sau o entitate numită colangiopatia post-COVID-19, caracterizată prin colestază severă și modificări structurale ale căilor biliare care pun viața în pericol [6–9].

Scopul studiului. Evaluarea funcției și supraviețuirii grefei în cazul infectării cu SARS COV – 2, și importanța conduitei tratamentului primitorului, cu evitarea complicațiilor în post transplant hepatic.

Material și metode. Se prezintă cazul unei paciente de 52 ani, diagnosticată cu **Ciroză hepatică** de etiologie virală mixtă (HVB/HVD), decompensată portal și parenchimos, st. Child-Pugh C (11p). MELD Na 21. Hipersplenism gr.III. CID sindrom. Insuficiență hepatică cronică. Hiponatriemie. **Tromboza venei porte (Tromb parietal v. porte segmentul extrahepatic).** Varice esofagiene gr II. Gastropatie portal-hipertenzivă. Pacienta a fost evaluată biochimic și instrumental, conform protocolului pentru

transplant hepatic. Au fost examinate funcțiile respiratorii (R-grafia pulmonară, spirometria pulmonară cu body-pletismografia), cardiace (ECG, ECO-CG, Holter monitoring), testați markerii virali (VHB, VHC, VHD), inclusiv ADN VHB, ARN VHD, excluse alte infecții virale (CMV, EBV, HSV), toxoplasmoză. S-au exclus procesele inflamatorii active, autoimune și de volum, prin testarea markerilor autoimuni (ANA, ANCA, Anti ds DNA, Anti LKM, Anti Mitochondriali) tumorali (AFP, CEA, CA-19-9, CA125), excluse alte procese de volum extrahepatice (ecografia bazinului mic, angio CT abdominală, mamografia), efectuate consultații la specialiștii de profil (cardiolog, ginecolog, neurolog, ORL, mamolog). Luînd în vedere perioada pandemică de Covid și lipsa donatorilor în moarte cerebrală, procedura de transplant hepatic a fost realizată cu donator viu. În calitate de donator viu a fost examinat fiul pacientei, fiind evaluat conform protocolului de transplant hepatic: biochimic, excluse hepatitele virale, alte infecții virale (CMV, EBV, HSV), toxoplasmoză, examinate funcțiile respiratorii, cardiace, testați markerii autoimuni, tumorali, apreciată volumetria hepatică prin examinare angio CT ale arterelor hepatice și pancreatice, studiat arborele biliar, prin efectuarea RMN abdominală regim colangiopancreatografic. Rezultatele examinărilor, atît al donatorului, cît și primitorului, au fost evaluate prin Consiliu multidisciplinar (chirurg de transplant, anesteziolog, hepatolog) și acceptată procedura de transplant hepatic cu donator viu, LD. Primitorul și donatorul, cu 12 ore înainte de TH, au fost testați la SARS COV – 2, prin aprecierea testului PCR SARS COV-2.

Rezultate și discuții. Perioada postoperatorie a primitorului a decurs obișnuit. Din ziua 14 post-transplant, s-a constatat o creștere semnificativă ale enzimelor hepatice (ALT 665 U/l, AST 174 U/l), scaune moi semioformate, însoțite de mucus, pînă la 4-5 ori/zi, disconfort abdominal. Examinările biochimice și imunologice efectuate exclud hepatita virală acută, reactivarea infecției virale (VHB, CMV, EBV, VHE). Testată la PCR SARS COV -2 – rezultat negativ, Ag. fecal *Cl. Difficile*, toxina A și B – confirmat pozitiv. În legătură cu prezența colitei pseudomembranoase, s-a inițiat tratamentul corespunzător cu Vancomicina. Evoluția bolii în continuă agravare: ALT 1250 U/l, AST 277,0 U/l, bilirubina 123,0-86,0 mmol/l, FA – N, GTP- 157 U/l, Feritina – 1274,0 ng/ml, D-dimeri – 2,91 mgFEU/l, PCR – 70,0-24,7 mg/l, testarea repetată la PCR SARS COV -2 confirmă prezența infecției virale. R-grafia pulmonară – *Scorul Brixia 8 (30%) Infiltratie inflamatorie pulmonară hilo-bazală, revarsat pleural la baza toracelui drept.* Starea pacientei hemodinamic stabilă, saturația păstrată pe parcursul infecției virale. Pacienta monitorizată în dinamică, enzimele hepatice se mențin constant crescute, necătînd la

tratamentul efectuat. Testate culturile (urocultura, hemocultura, nasofaringe) pentru excluderea unei suprapopulări bacteriene, indicat tratament etiopatogenetic și imunosupresor, ținând cont de infecția virală SARS CoV-2 și riscul respingerii grefei hepatice.

S-a demonstrat, că patogenia infecției COVID-19 este determinată de 2 procese principale. La debutul bolii, procesul este declanșat în principal de replicarea SARS CoV-2, pe când mai târziu, evoluția bolii este declanșată de un răspuns imun/inflamator dereglat care dezvoltă leziuni tisulare. Unul dintre scopurile terapiei imunomodulatorii și antiinflamatorii la acești pacienți este reducerea riscului unei furtuni citochinice în faza 2 a bolii COVID-19. Corticosteroizii sistemici (spre exemplu, dexametazona) formează piatra de temelie ale acestei abordări terapeutice. Tratamentul cu corticosteroizi sistemici (dexametazonă 6 mg/ zi sau echivalentul acesteia) poate crește riscul de reactivare a hepatitei virale B la primitorii cu HBsAg-pozitivi, chiar dacă sunt administrați pentru doar câteva zile. Acest risc crește concomitent cu creșterea dozei și timpul de expunere [10, 11, 16]. Reieșind din aceste afirmații, pacienta evaluată la markerii virali, ADN VHB, este continuat tratamentul antiviral (AN), și de substituție cu administrarea Ig anti hepatita B, în funcție de anticorpilor anti HBs. Coagulopatia este o altă complicație frecventă la pacienții cu COVID-19, fiind stabilit un risc crescut al morbidității și mortalității, cu creșterea riscului de tromboze vasculare, în special în perioada post-transplant imediată [12 – 16]. Prin urmare, doza terapeutică de anticoagulare, de preferință cu greutate moleculară mică sau heparină nefracționată, trebuie luată în considerare la pacienții internați cu COVID-19, fiind crescut riscul venotromboembolic (D-dimeri >2 mg/L), ținând cont de funcția renală și riscul de sângerare [13, 15, 16].

Prin urmare, tratamentul pacientului în perioada post TH imediată trebuie foarte atent monitorizat. Deoarece medicamentele imunosupresoare la primitorii de TH pot crește susceptibilitatea la infecția cu SARS-CoV-2, acestea necesită individual echilibrate, în funcție de starea clinico-biologică a pacientei, ținând cont de potențialul lor de a influența pozitiv evoluția bolii COVID-19, cu suprimarea inflamației în stadiile ulterioare ale bolii. S-a constatat, că IS (imunosupresia) care conține MMF este considerată un predictor independent de COVID-19 sever [6, 7]. Tot odată, rolul protector al tacrolimusului (TAC) a fost menționat în experiența europeană a lui Belli et al, [7, 8] unde utilizarea TAC (tacrolimus) în regimul IS are un efect pozitiv asupra supraviețuirii grefei. O meta-analiză asupra literaturii disponibile a concluzionat o retragere completă a IS la beneficiarii cu TH și COVID-19, care administrează MMF prin înlocuirea cu alte regimuri IS

în funcție de severitatea bolii [7, 17, 18]. De menționat, că dozele și tipul de imunosupresie necesită ajustate în perioada infecției cu SARS-CoV-2, trebuie personalizate în funcție de severitatea infecției cu COVID-19, regimul specific utilizat, perioada post-transplant, și riscul respingerii alogrefei. Cu acest scop, la pacientă MMF a fost temporar sistat, imunosupresia fiind (tacrolimus) menținută la nivel suboptim.

În ciuda îmbunătățirii tehnicilor chirurgicale de transplant hepatic și a managementului postoperator, există complicații semnificative care pun viața în pericol, inclusiv prin eșecul grefei, cu creșterea morbidității și mortalității pacientului. Examenul imagistic este foarte important în diagnosticul precoce și managementul complicațiilor prezente [16, 17]. Ecografia abdominală cu Doppler sistemului portal este considerată o modalitate imagistică de bază în evaluarea vascularizării hepatice. Evoluția bolii cu dinamică negativă, prezența disfuncției grefei, implică efectuarea tomografiei abdominale computerizate (CT), care atestă o colecție lichidiană masivă (6,6x5,9x10,5 cm) la nivelulul conturului medial hepatic, suspect pentru biliom supurat în segmentul S5 hepatic. Colecția lichidiană a fost rezolvată prin efectuarea puncției transparietohepatice cu drenare. Evaluarea pacientei în dinamică atestă o dinamică pozitivă, prin diminuarea formațiunii, confirmată ecografic cu Doppler portal. Enzimele hepatice stagnante, cu scăderea treptată din ziua 27 (ALT 665 U/l, AST 174 U/l). Complicațiile biliare în post transplant hepatic sunt frecvente și cresc morbiditatea și mortalitatea postoperatorie [9, 13, 14]. Incidenta crescută ale acestor complicații este legată de vascularizarea tractului biliar care este furnizată exclusiv de vasele provenite din artera hepatică [19, 20]. Astfel, tromboza arterei hepatice cauzează ischemie cu afectarea ireversibilă al arborelui biliar intra și extrahepatic [16, 17]. Recent, Nemes et al. au raportat o corelație directă între complicațiile biliare și scorul MELD crescut (>25), nivelul scăzut de sodiu plasmatic în pre-transplant, prezența carcinomului hepatocelular, vârsta înaintată a donatorului (>60 ani), timpul prelungit al fazei anehepatice, timpul prelungit de ischemie rece (>12 h) și durata prelungită în unitatea de terapie intensivă [20]. Printre cei mai mulți factori de risc potențiali evaluați, tromboza de arteră hepatică a fost unica care a fost asociată cu creșterea incidenței complicațiilor biliare. Prin urmare, prezența complicațiilor biliare, probabil sunt datorate mai multor factori de risc:

- Patologia de bază pre-existentă cu tromboza de v.portae, hiponatriemie
- Traumatismul operator pe fondal de patologia hepatică, care au favorizat și influențat evoluția bolii.

- Infecția virală cu SARS COV 2, cu dezvoltarea hepatitei virale acute,
- Asocierea infecției concomitente (colita pseudomembranoasă cu *Cl. Difficile*) [19, 20].

După 39 zile de la debut, starea clinică, enzimele hepatice ameliorate, tacrolimus ajustat conform protocolului, cu reluarea MMF. Examinările ulterioare pun în evidență absența fluxului de arteră hepatică, dar cu dezvoltarea colateralelor pancreato-duodenale, sugestiv pentru ocluzia arterei hepatice comune cu colateralizarea fluxului în ramificația dreaptă, dereglări hemodinamice minore, scor Eco Doppler I (12 puncte).

Pacienta evaluată în dinamică, în condiții de ambulator (biochimic, ecografic; imagistic). La 12 luni post TH, starea pacientei satisfăcătoare, restabilită forța fizică și musculară, normalizată funcția de sinteza hepatică, continuă tratamentul imunosupresor și etiopatogenetic conform protocolului de transplant hepatic.

Concluzii:

1. Factorii, care au contribuit la evoluția grefei hepatice sunt patologia de bază pre-existentă, infecția virală SARS COV 2, colita pseudomembranoasă cu *Cl. Difficile*, dereglările hemodinamice vasculare, complicațiile biliare, durata prelungită în unitatea de terapie intensivă și perioada de spitalizare îndelungată.
2. Tratamentul medicamentos imunosupresor, asociat infecției cu SARS COV 2, în perioada post TH imediată necesită atent monitorizat, deoarece terapia imunosupresoare trebuie individualizată și echilibrată în funcție de starea clinico-biologică a pacientului, ținând cont de doză, tipul de imunosupresie, severitatea COVID-19, perioada post-transplant, și riscul respingerii alogrefei.

Declarație de conflict de interese. Autorul nu raportează niciun conflict de interese în această lucrare.

Declarație de finanțare. Lucrarea a fost realizată în cadrul Programului de Stat „Bolile cronice hepatice și pancreatice: aspecte nutriționale și chirurgicale” 20.80009.8007.37.

Bibliografie

1. Thomas R. Daugaard, Hans-Christian Pommergaard, Andreas A. Rostved *et al.* Postoperative complications as a predictor for survival after liver transplantation – proposition of a prognostic score. *International Hepato-Pancreato-Biliary Association Inc.* Published by Elsevier Ltd. All rights reserved., <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2018.03.001> HPB 2018, 20, 815–822
2. Emad Hamdy Gad, Ayman Alsebaey, Maha Lotfy, *et al.* Complications and mortality after adult to adult living donor liver transplantation: A retrospective cohort study. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amsu.2015.04.021> *Ann Med Surg (Lond)*. 2015; 4: 162-171
3. Beatriz Amaral, Madalena Vicente, Carla Sofia Maravilha Pereira, *et al.* Approach to the liver transplant early postoperative period: an institutional standpoint. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2019;31(4):561-570
4. O'Connor ME, Prowle JR. Fluid overload. *Crit Care Clin*. 2015; 31 (4):803–821. [PubMed] [Google Scholar] doi: 10.1016/j.ccc.2015.06.013. Epub 2015 Jul 29.
5. Maged T. Elghannam, Moataz H. Hassanien, Yosry A. Ameen, Gamal M. ELattar, *et al.* COVID-19 and liver diseases. *Egyptian Liver Journal (2022) 12:43* <https://doi.org/10.1186/s43066-022-00202-2>
6. Dongxiao Li, Xiangming Ding, Meng Xie, *et al.* COVID-19-associated liver injury: from bedside to bench. *J Gastroenterol (2021) 56:218–230* <https://doi.org/10.1007/s00535-021-01760-9>
7. Jean-Francois, Dufour, Thomas Marjot, Chiara Becchetti, Herbert Tilg. COVID-19 and liver disease. *Gut* 2022; 0:1–13. doi:10.1136/gutjnl-2021-326792
8. Di Maira T, Berenguer M. COVID-19 and liver transplantation. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020; 17:526–528. doi: 10.1038/s41575-020-0347-z. [PMC free article][PubMed] [CrossRef][Google Scholar]
9. Thomas Marjot, Christiane S. Eberhardt, Tobias Boettler, Luca S. Belli, *et al.* Impact of COVID-19 on the liver and on the care of patients with chronic liver disease, hepatobiliary cancer, and liver transplantation: An updated EASL position paper. *Journal of Hepatology* 2022 vol. 77 j 1161–1197
10. Chiara Becchetti, Sarah Gabriela Gschwend, Jean-François Dufour, and Vanessa Banz. COVID-19 in liver transplant recipients: a systematic review. *J Clin Med*. 2021; 10:4015. doi: 10.3390/jcm10174015. [PMC free article][PubMed] [CrossRef][Google Scholar]
11. Gwilym J. Webb, Andrew M. Moon, Eleanor Barnes, A. Sidney Barritt, *et al.* Age and comorbidity are central to the risk of death from COVID-19 in liver transplant recipients. *Journal of Hepatology*. 2021; 75: 226–228. doi:10.1016/j.jhep.2021.01.036. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef][Google Scholar]
12. Shui-Sheng Zhang, Li Dong, Gao-Ming Wang *et al.* Progressive liver injury and increased mortality risk in COVID-19 patients: a retrospective cohort study in China. *World J Gastroenterol* 2021; 27: 835–53. doi:10.3748/wjg.v27.i9.835
13. Antunes de Brito CA, de Oliveira Filho JRB, Marques DT, *et al.* COVID-19 and hepatic artery thrombosis: a case report. *Am J Case Rep* 2021; 22: e932531. doi:10.12659/AJCR.932531 pmid:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34333508
14. Roth NC, Kim A, Vitkovski T, *et al.* Post-COVID-19 cholangiopathy: a novel entity. *Am J Gastroenterol* 2021; 116: 1077 – 1082. doi:10.14309/ajg.0000000000001154 mid:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33464757
15. Nardo AD, Schneeweiss-Gleixner M, Bakail M, *et al.* Pathophysiological mechanisms of liver injury in COVID-19. *Liver Int* 2021; 41: 20–32. doi:10.1111/liv.14730
16. Webb G.J., Marjot T., Cook J.A., *et al.* Outcomes following SARS-CoV-2 infection in liver transplant recipients: an international registry study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020; 5: 1008–1016. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30271-5. [PMC free article][PubMed] [Cross-Ref][Google Scholar]
17. Becchetti C., Gschwend S.G., Dufour J.-F., Banz V.

COVID-19 in liver transplant recipients: a systematic review. *J Clin Med.* 2021;10: 4015. doi: 10.3390/jcm10174015.[PMC free article][PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

18. Belli L.S., Fondevila C., Cortesi P.A., et al. Protective role of tacrolimus, deleterious role of age and comorbidities in liver transplant recipients with Covid-19: results from the ELITA/ELTR multi-center European study. *Gastroenterology.* 2021; 160:1151–1163.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2020.11.045.[PMC free article][PubMed] [CrossRef][Google Scholar]

19. Vincent J.-L., Levi M., Hunt B.J. Prevention and management of thrombosis in hospitalised patients with COVID-19 pneumonia. *Lancet Respir Med.* 2022; 10:214–220. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00455-0. [PMC free article][PubMed] [CrossRef][Google Scholar]

20. Mary Y. Tadros, Amir L. Louka. Postoperative imaging of living donor liver transplantation complications. *Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine (Online)*; ISSN 2090-4762; v. 49(1); p. 4-11. Egypt <https://doi.org/10.1016/j.ejnm.2017.10.009>

CZU: 614.253.8:616.24-002.5

EVALUAREA SATISFACTIEI PACIENȚILOR DIN STAȚIONARUL FTIZIOPNEUMOLOGIC: ASPECTE MEDICO-SOCIALE ȘI JURIDICE

Pisarenco Serghei¹, Manea Mihaela¹, Pisarenco Constantin²

¹Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”

²Universitatea Liberă Internațională din Moldova

Autor corespondent. Serghei PISARENCO; e-mail: pisarenco.sv2@gmail.com

Rezumatul

Pentru a studia gradul de satisfacție al pacienților față de calitatea îngrijirilor medicale oferite de personalul medical, a fost realizat un sondaj pe pacienții Spitalului ftiziopneumologic. Au fost analizate datele extrase din chestionarele a 189 de respondenți care caracterizează satisfacția față de condițiile de îngrijire, calitatea și disponibilitatea îngrijirilor medicale, informarea pacienților pe durata șederii în Spital etc. Sondajul a arătat că marea majoritate a respondenților au fost mulțumiți cu calitatea asistenței medicale oferite și doar câțiva pacienți au exprimat comentarii critice. Se concluzionează că rezultatele analizei satisfacției pacientului pot și trebuie luate în considerare la identificarea problemelor și la elaborarea măsurilor de îmbunătățire a calității îngrijirilor medicale acordate.

Cuvinte-cheie: satisfacție, pacient, drepturi, îngrijire medicală, tuberculoză, staționar

Summary

Assessment of satisfaction of patients in a phthisiopneumology hoSpital: medico-social and legal aspects

In order to study patient satisfaction with the quality of medical care provided by the medical staff, a questionnaire was administered to patients of the phthisiopneumological hoSpital. We analyzed data extracted from questionnaires of 189 respondents describing satisfaction with conditions of care, quality and accessibility of medical care, informing patients during their stay in the hoSpital, etc. The survey showed that the vast majority of respondents were satisfied with the quality of care provided and only a few patients had critical comments. It is concluded that the results of the analysis of patient satisfaction can and should be taken into account when identifying problems and developing measures to improve the quality of medical care.

Keywords: satisfaction, patient, rights, medical care, tuberculosis, hoSpital

Резюме

Оценка удовлетворенности пациентов фтизиопневмологического стационара: медико-социальный и правовой аспекты

С целью изучения удовлетворенности пациентов качеством медицинской помощи, оказываемой медицинским персоналом проведено анкетирование пациентов фтизиопневмологического стационара. Проанализированы данные, извлеченные из анкет 189 респондентов, характеризующие удовлетворенность условиями ухода, качеством и доступностью медицинской помощи, информированием пациентов в период пребывания в стационаре и др. Опрос показал, что подавляющее большинство респондентов были довольны качеством оказанной медицинской помощи и только единичные пациенты высказали критические замечания. Сделан вывод о том, что результаты анализа удовлетворенности пациентов могут и должны учитываться при определении проблем и разработки мероприятий по совершенствованию качества оказываемой медицинской помощи.

Ключевые слова: удовлетворенность, пациент, права, медицинская помощь, туберкулез, стационар

Introducere. În țările cu venituri mici și medii, calitatea joasă a asistenței medicale atrage după sine pierderi de 1,4-1,6 trilioane de dolari SUA pe an din cauza micșorării raportului dintre rezultat și resurse consumate. În același timp, sistemele de sănătate de

întărită calitate ar putea evita 2,5 milioane de decese din cauza bolilor cardiovasculare, 900.000 de decese din cauza tuberculozei, 1 milion de decese al nou-născuților și jumătate din toate decesele materne în fiecare an [1].

În această ordine de idei, evaluarea gradului de satisfacție al populației față de unele componente ale asistenței medicale este unul dintre factorii importanți în soluționarea eficientă a problemelor serviciilor de sănătate moderne.

Lucrările privind studiul satisfacției pacienților față de serviciile de sănătate, factorii care o influențează, precum și monitorizarea și asigurarea satisfacției pacienților față de serviciile medicale au apărut la mijlocul anilor 90 în cadrul institutului internațional IHF (International HoSpital Federation) și au fost testate în Europa în ultimii 20 de ani [2]. Rezultatele acestora indică faptul că astăzi, în contextul căutării de noi abordări pentru îmbunătățirea calității serviciilor de sănătate, opiniile pacienților pot servi drept unul dintre criteriile unei evaluări cuprinzătoare/amplă a activităților Spitalului.

În prezent, evaluarea satisfacției se bazează în deosebi pe abordarea sociologică, care constă în examinarea opiniilor pacienților cu privire la diferite aspecte ale calității asistenței medicale printr-un chestionar bazat pe un program special conceput [3].

Scopul cercetării a constat în studierea gradului de satisfacție a pacienților față de calitatea serviciilor medicale acordate de personalul medical al Spitalului de Ftiziopneumologie.

Material și metode. A fost utilizată metoda sociologică sub formă de chestionare a pacienților din Spitalul de Ftiziopneumologie. Chestionarul a inclus 20 de întrebări în care respondentului i s-au oferit răspunsuri din care să aleagă și 1 întrebare în care respondentului i s-a cerut să exprime comentarii și sugestii într-o formă liberă.

Datele analizate, extrase din chestionarele a 189 de respondenți selectați aleatoriu (138 bărbați și 51 femei de vârstă mijlocie), caracterizează satisfacția față de condițiile de îngrijire, calitatea și disponibilitatea asistenței medicale, informarea pacienților pe durata Spitalizării etc.

Satisfacția pacientului față de calitatea asistenței medicale a fost definită ca corespunderea dintre nevoile, așteptările și drepturile legale ale pacientului și experiența reală trăită în perioada beneficierii de asistență medicală.

Calitatea asistenței medicale a fost definită ca gradul în care serviciile de sănătate pentru individ și populație cresc probabilitatea de a obține rezultatele dorite în materie de sănătate [3].

Cadrul normativ al studiului a constituit texte din Constituția Republicii Moldova, legi, și acte normative subordonate ce reglementează acordarea asistenței medicale pacienților de către instituțiile medicale [4-13].

Rezultate. Pentru a determina conformitatea rezultatelor muncii personalului medical cu standar-

dele în vigoare, au fost elaborate diverse metode și criterii de evaluare a calității asistenței medicale. Unul dintre criteriile complexe și importante de evaluare a calității asistenței medicale este satisfacția pacientului, care, în ciuda caracterului subiectiv, reflectă rezultatele finale ale îngrijirii medicale [14].

Satisfacția pacientului este alcătuită din satisfacția față de îngrijiri și satisfacția față de actul medical. Satisfacția față de îngrijiri, la rândul său, include confortul aflării în staționar și deplasării pacientului, eficiența, promptitudinea, precum și exactitatea serviciului.

Satisfacția față de îngrijiri a inclus evaluarea pacientului a întreținerii igienei spațiilor în care se află, menținerea igienei corespunzătoare a pacientului însuși, dotarea cu pat confortabil, menținerea curățeniei lenjeriei de pat și îmbrăcămintei pacientului, organizarea alimentației și ajutorul acordat pacientului în dependență de nevoi la luarea mesei, la îndeplinirea igienei și actelor fiziologice.

Pentru pacienți, satisfacția față de serviciile medicale este determinată de modul în care acestea corespund necesităților și așteptărilor lor și cât sunt de oportune [15].

Cu mici excepții, toți pacienții au evaluat condițiile de îngrijire ca fiind bună și satisfăcătoare. 3 (1,6%) și 5 (2,6%) pacienți au fost nemulțumiți de condițiile de cazare și, respectiv, de calitatea alimentației.

În corelație directă cu calitatea asistenței medicale sunt atitudinea binevoitoare și atenția personalului medical (medici, asistenți), executarea precisă și oportună a procedurilor și prescripțiilor medicale indicate și necesare pacientului, precum și monitorizarea continuă a stării pacientului de către personalul medical.

Marea majoritate a pacienților au apreciat calitatea asistenței medicale ca fiind bună și satisfăcătoare, ceea ce indică asupra existenței unui management adecvat al procesului de tratament, ținut pe rezolvarea problemelor prioritare ale pacienților. Pacienții au apreciat aproape în egală măsură cu calificativ înalt calitatea îngrijirilor oferite atât de medici, cât și de asistente. Doar 2 (1,1%) pacienți au rămas nemulțumiți de timpul acordat de medicul curant și consultant, 12 (6,3%) - de procedura de familiarizare cu regulile de administrare a formelor medicamentoase tabletate.

Satisfacția față de disponibilitatea personalului medical a fost evaluată în contextul numărului de personal și volumul de muncă al acestora. Peste dintre respondenți au remarcat că atunci când au fost trimiși la consultație, la investigații radiologice, de laborator sau alte examinări, precum și pentru proceduri care nu se puteau efectua la patul bolnavu-

lui, au fost însoțiți de un lucrător medical. În 7,4% din cazuri, cu acordul pacienților, însoțitorii acestora erau rude. Cel puțin 1/4 dintre pacienți, majoritatea tineri, în stare satisfăcătoare, s-au deplasat în cazurile de mai sus singuri, fără însoțitor, ceea ce s-a explicat prin deficitul de personal și angajarea în alte activități.

Satisfacția față de informarea pacientului cu privire la starea de sănătate a inclus o evaluare a furnizării într-o formă accesibilă a informațiilor disponibile despre starea sănătății sale, inclusiv informații despre rezultatele examenului medical, prezența bolii, diagnosticul și prognosticul de dezvoltare a bolii, metode de acordare a asistenței medicale și riscurile legate de acestea, tipurile posibile de intervenții medicale, consecințele și rezultatele asistenței medicale.

Marea majoritate a pacienților au evaluat calitatea informațiilor despre starea lor de sănătate ca fiind bune și satisfăcătoare și doar 11 (5,8%) dintre pacienți au fost nemulțumiți de caracterul complet al informațiilor care le-au fost aduse.

Respectarea drepturilor pacientului permite pacientului să devină un participant cu drepturi depline și partener al medicului în lupta împotriva bolii, implicând astfel pacientul în procesul de tratament îmbunătățind calitatea îngrijirii medicale. În același timp, exercitarea de către pacient a drepturilor sale nu trebuie să împiedice personalul medical să își îndeplinească atribuțiile de serviciu.

Descriind respectarea drepturilor lor în Spital, 188 (98,2%) respondenți au remarcat că drepturile lor de pacient au fost pe deplin respectate și doar 1 (0,8%) a indicat că drepturile sale de pacient au fost încălcate (fără precizare).

Evaluarea gradului general de satisfacție a pacienților cu privire la calitatea asistenței medicale a arătat că 186 (98,5%) pacienți au fost destul de mulțumiți și mulțumiți și doar 3 (1,5%) au fost nemulțumiți de calitatea asistenței care le-a fost acordată.

Studiul comentariilor pacienților a arătat că cauzele acestora, de regulă, nu depind de activitățile anumitor lucrători medicali care au efectuat direct procesul de tratament și diagnostic.

Rezultatele obținute confirmă în mare măsură opinia [16] că în formarea satisfacției față de asistența medicală acordată, esențial este starea părților care interacționează în comunicarea „personal medical - pacient”.

Procesul de acordare a asistenței medicale unei persoane este un proces creativ, care solicită de la un lucrător medical nu numai o cantitate mare de cunoștințe speciale necesare pentru aceasta, ci și ceva ce nu poate fi evaluat în mod obiectiv, și anume conștiințiozitatea și onestitatea.

Există relații între evaluarea de către pacient a

calității asistenței medicale acordate și atitudinea respectuoasă, politicoasă și atentă a asistenților și a medicilor, curățenia secției, oferirea de informații despre noile medicamente și efectele secundare ale acestor medicamente.

În același timp, se cunoaște relația dintre satisfacția pacientului, studiile și autoevaluarea sănătății. Cei mai puțin satisfăcuți de asistența medicală sunt persoanele cu studii superioare și studii superioare incomplete.

Trebuie remarcat faptul că, în practică, în majoritatea cazurilor, probleme de răspundere juridică a lucrătorilor medicali nu apar, deoarece rezultatele intervenției medicale satisfac atât pacienții, cât și medicii [17].

În cazul unui conflict nesoluționat, pacientul are dreptul de a face recurs în afara instanței și în instanță împotriva acțiunilor lucrătorilor medicali și a altor prestatori de servicii medicale (precum și funcționarilor responsabili de furnizarea de asistență medicală și servicii conexe), precum și la despăgubiri pentru prejudiciile cauzate sănătății în conformitate cu legislația [18].

Detectarea la timp a unei discrepanțe între nevoile, așteptările, drepturile legale ale pacientului și experiența sa reală în beneficierea de îngrijiri medicale într-un Spital ajută la prevenirea și soluționarea situațiilor de conflict.

Concluzii. Evaluarea satisfacției față de calitatea asistenței prestate reflectă sentimentele interne, sentimentele pacienților din experiența interacțiunii acestuia cu o instituție medicală și este un parametru important al muncii acesteia. Rezultatele studiului satisfacției pacientului față de calitatea serviciilor oferite fac posibilă identificarea factorilor care reduc satisfacția pacientului față de asistența medicală și identificarea principalelor direcții de optimizare.

Sondajul pacienților din Spitalul de Ftiziopneumologie a arătat că marea majoritate a respondenților au fost destul de mulțumiți și mulțumiți de calitatea asistenței medicale oferite și doar câțiva pacienți au exprimat comentarii critice.

Rezultatele analizei satisfacției pacientului pot fi și trebuie luate în considerare la identificarea problemelor și la elaborarea măsurilor de îmbunătățire a calității asistenței medicale oferite.

Bibliografie

1. Quality of care. WHO https://www.who.int/health-topics/quality-of-care#tab=tab_1
2. КОСОБОКОВ, А.Ю. Удовлетворенность пациентов качеством медицинской помощи. *HighAdvance* 25.06.2020. <https://highadvance.org/udovletvorennost-pacientov-kachestvom-meditsinskoj-pomoshhi/>
3. СПИРИДОНОВ, А.В., ШУЛАЕВ, А.В. Метод оценки удовлетворенности пациентов качеством стационарных услуг в условиях модернизации

- здравоохранения. *Современные проблемы науки и образования*. 2013, № 4, С. 12-15.
4. Constituția Nr. 1 din 29-07-1994. Publicat : 29-03-2016 în Monitorul Oficial Nr. 78 art. 140. Modificat. LP255 din 22.11.18, MO467-479/14.12.18 art.786.
 5. Legea nr. 411 din 28.03.1995 ocrotirii sănătății. Publicat : 22-06-1995 în Monitorul Oficial Nr. 34 art. 373. Modificat LP169 din 06.12.19, MO367-377/13.12.19 art.258; în vigoare 01.01.20.
 6. Lege nr. 263 din 27.10.2005 cu privire la drepturile și responsabilitățile pacientului. Publicat : 30-12-2005 în Monitorul Oficial Nr. 176-181 art. 867. Versiune în vigoare din 24.09.18 în baza modificărilor prin LP191 din 27.07.18, MO321-332/24.08.18 art.535.
 7. Lege nr. 264 din 27.10.2005 cu privire la exercitarea profesiei de medic. Publicat : 23-12-2005 în Monitorul Oficial Nr. 172-175 art. 839. Versiune în vigoare din 30.12.18 în baza modificărilor prin LP238 din 08.11.18 MO441-447 din 30.11.18 art. 709.
 8. Lege nr. 1585 din 27.02.1998 cu privire la asigurarea obligatorie de asistență medicală. Publicat : 30-04-1998 în Monitorul Oficial Nr. 38/39 art. 280. Modificat LP60 din 23.04.20, MO108-109/25.04.20 art.186; în vigoare 01.05.20.
 9. Lege nr. 153 din 04.07.2008 cu privire la controlul și profilaxia tuberculozei. Publicat : 05-08-2008 în Monitorul Oficial Nr. 143-144 art. 583.
 10. Hotărârea Guvernului nr. 192 din 24.03.2017 cu privire la aprobarea Codului deontologic al lucrătorului. Publicat : 31-03-2017 în Monitorul Oficial Nr. 92-102 art. 265.
 11. Ordin MS al RM Nr. 139 din 03.03.2010 Privind asigurarea calității serviciilor medicale în instituțiile medico-sanitare.
 12. Ordin MSMPS al RP nr. 1363 din 29.11.2019 Cu privire la organizarea Structurii de Management al Calității serviciilor medicale în instituțiile medico-sanitare Spitalicești.
 13. Protocoalele clinice naționale. Specialitate "Ftiziopneumologie". MS al RM. <https://msmps.gov.md/legislatie/ghiduri-protocoale-standarde/ftiziopneumologie/>
 14. БУЛЫГИНА, С.Н. Удовлетворенность пациентов качеством сестринской помощи в районной больнице. *Бюллетень медицинских интернет-конференций*. 2015, Том 5, Выпуск 5 (Май), С. 800.
 15. ХАНЫГИНА, Ю.С., ОСТРОВСКАЯ, И.В. Удовлетворенность пациентов качеством оказываемых медицинских услуг. *Успехи современного естествознания*. 2013, № 9, С. 68-73.
 16. ХАРИТОНОВ, С.В., ЛЯМИНА, Н.П., ЗАЙЦЕВ, В.П. Факторы формирования удовлетворенности больных медицинской помощью. *Клиническая медицина*. 2020, №2, С. 98-105.
 17. БОНДАРЕНКО, Д.В. К вопросу о юридической ответственности медицинских работников. *Медицинское право*. 2006, № 4, С. 41-46.
 18. LP Nr. 263 din 27-10-2005 cu privire la drepturile și responsabilitățile pacientului. Publicat : 30-12-2005 în Monitorul Oficial Nr. 176-181 art. 867. Versiune în vigoare din 24.09.18 în baza modificărilor prin LP191 din 27.07.18, MO321-332/24.08.18 art.535.

CZU: 615.03

FARMACOTERAPIA INOFENSIVĂ ȘI CALITATIVĂ DEFICIENTĂ

Ghicavii Victor, Chiriac Tatiana, Bacinschi Nicolae

IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu„

Autor corespondent: Tatiana Chiriac; e-mail: tatiana.chiriac@usmf.md

Rezumat

Tratamentul medicamentos eficient și de calitate poate fi asigurat prin determinarea momentelor-cheie în evoluția bolii și considerarea stării individuale a pacientului concret, cunoașterea profundă a particularităților medicamentelor originale și generice cu posibilitățile bioechivalenței de substituție a lor, selectarea și utilizarea rațională a medicamentelor, respectarea cerințelor și recomandărilor protocoalelor și standardelor clinice cu implicarea productivă a pacientului în respectarea schemelor tratamentului declanșat. Importante sunt, de asemenea, excluderea și prevenirea dublărilor neargumentate (polipragmazia, politerapia) și posibilelor incompatibilități medicamentoase, a utilizării medicamentelor falsificate și revocarea tuturor încercărilor ostile de diminuare a responsabilității medicilor.

Cuvinte-cheie: farmacoterapia, eficientă, inofensivă, reacții adverse, tratament medicamentos

Summary

Harmless and poor quality pharmacotherapy

Effective and quality drug treatment can be ensured by determining the key moments in the evolution of the disease and considering the individual condition of the concrete patient, in-deep knowledge of the peculiarities of original and generic drugs with the possibilities of bioequivalence for their substitution, the selection and rational use of drugs, compliance with the requirements and the recommendations of the clinical protocols and standards with the productive involvement of the patient in complying with the triggered treatment schemes. Also important are the exclusion and prevention of unjustified duplications (polypharmacy, polytherapy) and possible drug incompatibilities, the use of falsified drugs and the revocation of all hostile attempts to diminish the responsibility of doctors.

Keywords: pharmacotherapy, effective, harmless, side effects, drug treatment

Резюме

Безопасная и качественно недостаточная фармакотерапия

Эффективное и качественное медикаментозное лечение может быть обеспечено определением ключевых моментов в развитии заболевания и учетом индивидуального состояния конкретного больного, глубоким знанием особенностей оригинальных и генерических препаратов с возможностями биоэквивалентности для их замещения,

подбор и рациональное использование лекарственных средств, соблюдение требований и рекомендаций клинических протоколов и стандартов при продуктивном вовлечении больного в соблюдение инициированных схем лечения. Также важны исключение и предотвращение неоправданного дублирования (полипрагмазия, политерапия) и возможной несовместимости лекарственных средств, использование фальсифицированных лекарственных средств и пресечение всех враждебных попыток умалить ответственность врачей.

Ключевые слова: фармакотерапия, эффективное, безопасное, побочные эффекты, медикаментозное лечение

Introducere. În condițiile resurselor limitate ale sistemului de sănătate din țară, a unei industrii naționale farmaceutice slab dezvoltate de rând cu un import semnificativ de medicamente vital-importante, esențiale și non-esențiale (VEN) selectarea și utilizarea rațională a medicamentelor cu eficacitate și inofensivitate clinică bine argumentată este o problemă de importanță statală. Medicii sunt responsabili de tratamentul declanșat prin prescrierea corectă a medicamentului, evitarea polipragmaziei, cunoașterea și realizarea conceptului de Medicament-P, informarea și considerarea în continuu a realizărilor noi în prescrierea și utilizarea rațională a medicamentelor combinate, cunoașterea existenței medicamentelor falsificate (contrafăcute) și a pericolului utilizării acestora [5,6,11].

Farmacoterapia examinează tactica (strategia) administrării medicamentelor în diverse boli și variante de evoluție individuală, având ca obiect stabilirea condițiilor în care un anumit medicament poate fi folosit în scopul prevenirii, vindecării, ameliorării sau stabilirii diagnosticului unei stări patologice. Farmacoterapia contemporană se dezvoltă vertiginos, elaborând sistemul științific de utilizare a medicamentului, este o disciplină ce se bazează pe metode contemporane de diagnosticare, metodologia medicinei bazate pe dovezi și farmacologia clinică [7,13,16].

Farmacoterapia sau tratamentul medicamentos trebuie să fie eficientă, inofensivă și accesibilă. Tactica farmacoterapiei inofensive la pacientul concret include rezolvarea următoarelor momente: determinarea indicațiilor pentru tratamentul medicamentos; selectarea medicamentului sau a asocierilor lor; selectarea căilor, metodelor administrării medicamentelor și formelor medicamentoase; determinarea dozei individuale (medicament-P) și regimului de dozare a preparatului (tratament -P); corecția regimului de dozare a medicamentului pe parcursul farmacoterapiei efectuate; selectarea criteriilor, metodelor și parametrilor de control a eficacității farmacoterapiei; argumentarea termenilor și duratei tratamentului medicamentos; determinarea indicațiilor și metodologiei de suspendare a medicamentului [6,13,16].

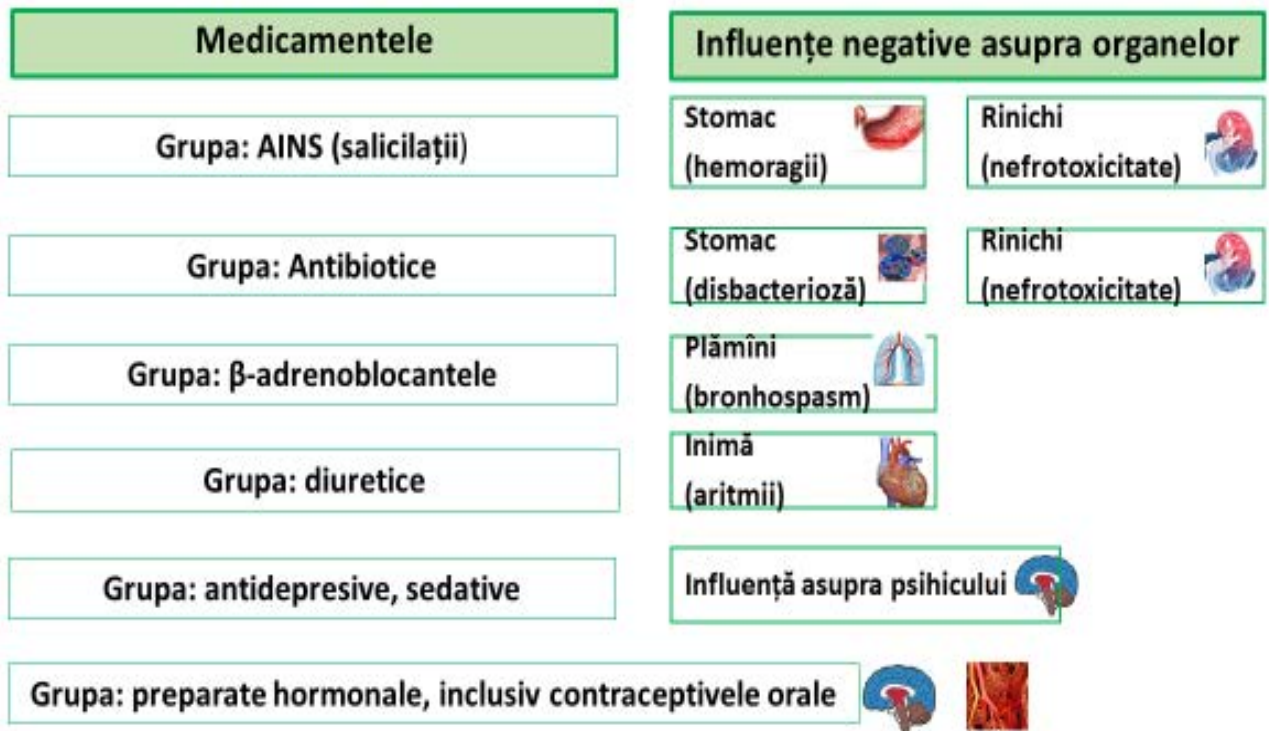
Pentru ca farmacoterapia să fie maxim inofensivă ea trebuie să include următoarele etape: stabilirea diagnosticului și determinarea gravității stării pacientului; aprecierea stării funcționale a organelor și sistemelor, participante la farmacocinetica și farma-

codinamia medicamentului; selectarea modalității farmacoterapiei pentru pacientul dat; selectarea grupei medicamentelor după afecțiunea (sindromul) de bază cu determinarea scopului și sarcinilor tratamentului pacientului concret; selectarea personalizată a medicamentului în corespundere cu particularitățile individuale ale farmacocineticii și farmacodinamiei. Ultima etapă necesită respectarea următoarelor principii: cunoașterea enzimelor biotransformării și transportatorilor, participante la farmacocinetica medicamentelor; cunoașterea informației despre influența medicamentului asupra enzimelor biotransformării și transportatorilor (inducția sau inhibiția); utilizarea anterioară de către pacient a inductorilor sau inhibitorilor ai enzimelor biotransformării și transportatorilor; necesitatea testării farmacogenetice (prezența polimorfismului genelor) [6].

Problema deficienței farmacoterapiei inofensive își păstrează actualitatea pentru medicul practician în pofida apariției în practică a unui enorm număr de medicamente noi (promovate că sunt înalt eficiente și inofensive) și implementarea metodologiei medicinei bazate pe dovezi. În majoritatea tratatelor, manualelor, îndrumărilor și la diverse întruniri, prelegeri, conferințe au fost și sunt prezentate date de ultimă oră referitoare la epidemiologia reacțiilor adverse ale medicamentelor, clasificările lor, principalele mecanisme și factori ai riscului de dezvoltare a acestora [3,4].

În practica medicală mondială și în țară este implementat un număr enorm de medicamente cu activitate biologică înaltă. Dacă anterior piața farmaceutică includea aproximativ 3000 de denumiri medicamentoase, actualmente în practica mondială sunt cunoscute peste 200 mii de medicamente sub diverse forme farmaceutice. Industria farmaceutică contemporană dispune de un arsenal solid de medicamente contra diferitor bolii, iar cercetările decurg în continuu cu realizări inovatoare ce fac ca medicul să întâmpine dificultăți în familiarizarea cu noutățile, referitoare măcar la domeniul său de activitate. Concomitent, practic nu există medicamente absolut nedăunătoare și inofensive, deoarece ele nu posedă acțiune absolut selectivă. Orice medicament este o substanță biologic activă, de regulă străină (xenobiotic) pentru organism, indiferent de proveniență (sintetică, vegetală, animaliera entomologică), care ajungând la „țintă”, influențează și asupra altor organe și sisteme ale organismului, ce considerabil crește riscul reacțiilor adverse (fig.1) [14,18].

Medicamente inofensive nu există



Cele mai răspândite reacții adverse la medicamente: disbacterioză de la antibiotice, inhibiție psihică de la sedative, hemoragii gastrice de la antiinflamatoare nesteroidiene.

Figura 1. Reacțiile adverse la medicament

Important de menționat, că actualmente concomitent cu majorarea intensă de elaborare a medicamentelor noi, a crescut și volumul de medicamente utilizate de către populație. Anchetarea populației referitor la întrebarea „Deseori folosiți medicamente?”, a relevat următoarele constatări: în caz de îmbolnăvire și medicul va prescrie – 40%; preponderent în cefalee – 28%; recurge preponderant la metode populare – 16%; utilizez permanent medicamente, sunt grav bolnav – 11%; la orice dereglare a stării de sănătate – 5%. Astfel, utilizarea largă a medicamentelor atât a celor autohtone, cât și de import nu exclude apariția reacțiilor adverse și a complicațiilor farmacoterapiei [4, 8, 18, 19, 20].

Farmacotoxicologia reprezintă partea farmacologiei care studiază reacțiile adverse și efectele nedorite ale medicamentelor. Conform definiției Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) reacțiile adverse (nefavorabile) medicamentoase reprezintă efecte dăunătoare, periculoase pentru organism, apărute la administrarea medicamentului în dozele obișnuite (recomandate), utilizate la om pentru prevenirea (profilaxia), diagnosticarea și/sau tratarea afecțiunilor, precum și pentru corecția și modificarea funcțiilor fiziologice [2, 8, 9, 17].

Conform datelor OMS dezvoltarea reacțiilor medicamentoase nedorite constituie una din cele mai importante probleme medicale ale sistemului de sănătate. Astfel, în SUA, unde serviciul evidenței și prelucrării datelor despre RA este bine aranjat, anual din cauza reacțiilor provocate de administrare nesupravegheată a medicamentelor se constată circa 200.000 de decese, ce constituie a IV-a cauză a mortalității populației. Conform datelor autorilor americani – reacții medicamentoase nedorite la pacienții spitalizați se constată în 10,9% cazuri, în 2,1 cazuri – sunt grave, iar în 0,2% - letale. Reacții nedorite survin la 4-29% pacienți ce administrează diverse medicamente în condiții de ambulator. Reacțiile nefavorabile în urma utilizării medicamentelor au devenit o problema gravă atât medical și social, cât și economic cu cheltuieli impunătoare pentru combaterea complicațiilor farmacoterapiei, care în unele țări pot constitui până la 20% din buget. S-a stabilit, că în medie reacțiile adverse neprevăzute survin la circa 10-20% din pacienți spitalizați, iar în țările mai avansate - la 30- 40%. Aproximativ 3-12% din acestea contribuie la prelungirea termenilor de spitalizare, iar pentru 0,27% pacienți, acestea devin cauza decesului, iar la administrarea

parenterală a medicamentelor la pacienții gravi acest indice poate depăși 1,5%. Pacienții spitalizați din cauza reacțiilor adverse constituie de la 3-5% până la 28% din numărul total al pacienților spitalizați, iar medicamentele uneori pot fi considerate factori cauzali. Decesele din cauza reacțiilor adverse grave la medicamente pot constitui 0,1%, în timp ce din cauza intervențiilor chirurgicale – 0,01%. Mortalitatea cauzată de acțiunea adversă a medicamentelor (cu excepția eroilor medicale și a abuzului) ocupă locul 5 după afecțiunile cardio-vasculare, cancer; afecțiunile pulmonare, traume [8, 18, 19, 20].

Cele mai frecvente motive ale letalității provocate de utilizarea medicamentelor se consideră: hemoragiile gastrointestinale și ulcerul gastric (glucocorticoizi, AINS, anticoagulante indirecte și directe); alte tipuri de hemoragii (anticoagulante, citostatice); anemie aplastică (cloramfenicol, fenilbutazonă, preparatele aurului, citostatice); lezarea ficatului (clorpromazină, izoniazidă, tetraciclină); lezarea rinichilor (AINS, aminoglicozide); diminuarea rezistenței la infecții (citostatice, rezistenței la infecții (citostatice, glucocorticoizi); reacțiile alergice (peniciline, citostatice).

Principalele motive de apariție ale reacțiilor adverse sunt: implementarea în practica medicală a preparatelor noi nestudiate complet; polipragmazia; utilizarea irațională a medicamentelor; erorile medicale și farmaceutice; sporirea sensibilității populației față de substanțe biologic active și chimice; utilizarea preparatelor falsificate, ineficace și necalitative; factorii genetici (enzimopatiile și modificările funcționale ale transportatorilor de medicamente) [1, 8, 15, 17].

Important și logic în farmacoterapia rațională, dorită și lipsită de consecințe neplăcute, ar fi să cunoaștem și să informăm cu cele mai importante reacții adverse apărute în procesul de utilizare a medicamentelor, cu posibilele măsuri de prevenire (evitare) a acestora prin intermediul răspunsurilor la: când medicamentele obișnuite devin periculoase sau nu exercită acțiune? E stabilit că unele sunt periculoase datorită acțiunilor nedorite (efectelor adverse) de care dispun, iar altele la administrarea asociată prin interacțiunea medicamentelor la nivel farmacocinetic, farmacodinamic, farmaceutic sau interacțiunea medicamentelor cu produsele alimentare (cașcaval, ficat de pasăre etc.), băuturile (lapte, cafea, ceai, bere, alcool, sucuri (grapefruit)), fumul de țigară (benzopiren – inductor enzimatic puternic), plante medicinale și suplimentele biologic active (aditivii alimentării) [8, 12, 19, 20].

Factori predispozanți care determină o frecvență crescută a apariției efectelor adverse ale medicamentelor sunt: polipragmazia; automedicația empirică; imaturitatea enzimatică (copii) sau reduce-

rea activității enzimatică (vârstnici); stări patologice preexistente sau coexistente administrării medicamentelor (afecțiuni renale, digestive, hepatobiliare, cardiovasculare, defecte ale unor căi metabolice); prezența unor factori toxici: alcool, tutun, noxe din mediu; malnutriție, reactivitate și sensibilitate particulară la un medicament (enzimopatii generice sau dobândite); medicamente expirate ca termen sau păstrate în condiții necorespunzătoare [8, 17].

Actualmente pentru optimizarea farmacoterapiei și minimizarea riscului de apariție a reacțiilor adverse farmacologia clinică și industria farmaceutică au ajustat majoritatea problemelor prin rezolvarea aspectelor farmacodinamice și numai parțial a celor farmacocinetice [8].

Profilaxia efectelor adverse ale medicamentelor constituie una din cele mai importante sarcini ale medicinei practice. Profilaxia include metodele medicinei personalizate prin: testarea farmacogenetică; monitoringul medicamentos terapeutic; depistarea biomarkerilor; colectarea și interpretarea anamnezei farmacologice; efectuarea testului farmacologic acut; elaborarea programelor individuale de apreciere a inofensivității medicamentului și metodologia de dirijare a riscurilor acesteia [3, 7, 18].

Recomandările de bază în profilaxia efectelor adverse ale medicamentelor sunt:

- preparatele medicamentoase nu se vor prescrie dacă lipsesc indicațiile stricte pentru aceasta; utilizarea preparatelor la femeile gravide este rațională doar atunci, când indicarea lor este strict necesară;
- reacțiile alergice și idiosincrazice sunt reacții adverse nefavorabile frecvente la medicamente, de aceea bolnavii trebuie interogați, dacă au avut reacții similare în anamneză;
- prescrierea unui preparat concret, medicul e necesar să precizeze, ce alte medicamente, inclusiv și cele de autotratament, plante medicinale, suplimente alimentare, mai utilizează pacientul, deoarece este posibilă interacțiunea lor, care condiționează diverse efecte adverse;
- medicul va lua în considerație vârsta bolnavului, existența maladiilor hepatice și renale, deoarece în aceste situații se modifică metabolismul și eliminarea medicamentelor din organism, care necesită individualizarea dozei preparatului;
- e necesar de a ține cont și de factorii genetici, responsabili de posibilele variabilități ale metabolismului medicamentelor;
- după posibilitate trebuie evitată administrarea concomitentă a mai multor medicamente și de informat clar bolnavii, în special cei în etate, privitor la modul de administrare a medicamentului, și de a-i orienta spre respectarea strictă a instrucțiunii de administrare a lui;

- la prescrierea medicamentelor noi, pacienții vor fi îndeosebi atenționați despre efectele adverse posibile și neprevăzute;
- bolnavul trebuie atenționați și despre posibilitatea apariției efectelor adverse severe, menționate în instrucțiunile pentru utilizarea medicamentelor [8, 19].

Noțiunea "anamneza farmacologică" constituie un ansamblu de date referitor la administrarea de către pacient a medicamentelor, modalitatea de administrare, doze, eficacitate, reacții adverse medicamentoase, semnalele intoleranței, dependenței medicamentoase, interacțiuni medicamentoase nedorite și prezența factorilor de risc în evoluția efectelor adverse. La baza noțiunii "anamneza farmacologică" stau două probleme globale ale farmacologiei clinice: apariția și desfășurarea reacțiilor medicamentoase nedorite; eficacitatea insuficientă a farmacoterapiei [6].

Pentru confirmarea reacției adverse nedorite mărturisesc următoarele criterii: coincidența fenomenului nedorit în timp cu administrarea medicamentului; reacția adversă nedorită s-a după administrarea medicamentului; coincidența apariției fenomenului nedorit cu reacțiile adverse nedorite cunoscute, descrise în instrucțiunea pentru administrarea medicamentului; întreruperea fenomenului nedorit sau diminuarea lui după suspendarea medicamentului; reluarea fenomenului nedorit la reînceperea administrării medicamentului. Acestea și multe altele vor permite medicului să sesizeze problema efectelor adverse a medicamentelor și să asigure utilizarea lor inofensivă și calitativă [8, 18, 19].

Concluzii. Asigurarea farmacoterapiei eficiente și inofensive prin promovarea reformelor în domeniul sănătății și medicamentului prevede revizuirea și elaborarea listei medicamentelor esențiale și vital importante, regulilor de prescriere și livrare a medicamentelor, promovarea în practica medicală a Denumiri Comune Internaționale (DCI) a preparatelor medicamentoase, standardelor de tratament și protocoalelor clinice, a sistemului de formular, a activităților de supraveghere și farmacovigilență, a conceptului selectării și utilizării raționale a medicamentelor. Conform principiilor medicinei bazate pe dovezi, utilizarea rațională a medicamentelor presupune și argumentarea științifică a administrării acestora în diferite maladii în funcție de caracteristicile individuale ale pacientului – medicina și farmacoterapia personalizată. Această activitate are o importanță deosebită, deoarece ea poate fi adecvată doar printr-o analiză minuțioasă a proprietăților farmacodinamice, farmacocinetice și farmacogenetice ale medicamentului. Utilizarea rațională a medicamentelor, în mare măsură, se datorează: capacității medicului de a evidenția momentele cheie în evo-

luția bolii la pacientul personalizat cu o prescriere corectă, selectare sau substituție eficientă a preparatului; respectarea cerințelor și recomandărilor protocoalelor și standardelor clinice cu cooperarea pacientului în respectarea schemelor tratamentului prin stabilirea dozei și regimului de dozare a medicamentului; prevenirea posibilelor fenomene adverse, inclusiv cele provocate de interacțiunea medicamentelor: prevenirea dublării neargumentate a medicamentelor, prin excluderea polipragmaziei și politerapiei; depistarea și prevenirea utilizării medicamentelor falsificate prin revocarea tuturor provocărilor și consecințelor iraționale ale acestora în diminuarea responsabilității medicilor practicieni.

Bibliografie:

1. Cristea A-N., "Tratat de Farmacologie", București, 2005, 1332 p.
2. Fulga I. "Farmacologie", Ediția a II-a revizuită și adăugată, Editura Medicală, București, 2017, 828p.
3. Ghicavii V. Medicamentul: beneficiu sau prejudiciu, Chișinău, Tipografia Centrală 2009, 445p.
4. Ghicavii V., Bacinschi N., Gușuică Gh. Farmacologie. ed. a III-a, (revizuită și completată). Chișinău, 2019, 1000 p.
5. Ghicavii V., Țurcan L., Podgurschi L. Medicina personalizată - medicina viitorului. Academis. Revistă de știință, inovare, cultură și artă. Nr 3(30), 2013, p. 67-71.
6. Ghicavii V., Gușuică Gh. Compendiu privind selectarea rațională a medicamentelor. Chișinău, 1999, 28 p.
7. Ghicavii V., Stratu E., Selectarea rațională a medicamentului și a strategiei farmacoterapeutice- un imperativ al timpului. Arta Medica. 2018, 1(66), p.9-12.
8. Ghicavii V. et al. Farmacologia clinică, CEPM al USMF, Chișinău, 2009, 61-98.
9. Goodman & Gilman. The pharmacological Basis of Therapeutics, Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, 11 th Edition, International . 2006, 2021 p.
10. Katzung Bertram G., Basic and Clinical Pharmacology. Tenth Edition. 2007. Vol. I, 612 p.; Vol. II, 670 p.
11. Lista medicamentelor esențiale. Ordin al Ministerului Sănătății nr.144 din 28 februarie 2011.
12. Lista OTC, www.amed.md.
13. Medicamentele – baza farmacoterapiei raționale: îndrumar pentru medici/ Coord. principal – mc. AȘM, prof.univ. Ghicavii Victor – Chișinău: Tipografia Centrală, 2013, 1399p.
14. Nomenclatorul de Stat al medicamentelor. www.amed.md.
15. Produe medicale substandard și falsificate. OMS <https://www.who.int>
16. Stratu E., Corețchi I., Farmacologia clinică națională (evenimente, realizări și imagini). Tip. Print- Caro, Chișinău, 2019, 337 p.
17. Stroiescu V. Bazele farmacologice ale practicii medicale, ed VI-a, Editura Medicală, București, 2000, 945 p.
18. Клиническая фармакология. Под ред. академика РАМН, профессора В.Г. Кукеса, Издательство ГЭОТАР- Медиа, М, 2004, 994 с.
19. Клиническая фармакология. Национальное руководство. Под ред. Белоусова Ю.Б., Кукеса В.Г. и др. Изд-тво ГЭОТАР-Медиа, М, 2014, 976с.
20. Петров В.И. Клиническая фармакология и фармакотерапия в реальной врачебной практике мастер - класс. Изд-тво ГЭОТАР -Медиа, 2015, 880 с.

HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ POATE FI CAUZATĂ DE UNII FACTORI PROFESIONALI DE RISC?

Lungu Nicolae, Bodrug Nicolae

Disciplina de geriatrie și medicină a muncii, Departamentul Medicină internă, USMF „Nicoale Testemițanu”.

Autor corespondent: Nicolae Bodrug; e-mail: nicolae.bodrug@usmf.md

Rezumat

Hipertensiunea arterială este o problemă de sănătate publică la nivel global. O serie de factori profesionali de risc pot contribui în geneza hipertensiunii arteriale. Scopul reviuului a fost să sistematizăm datele științifice pentru a identifica posibilele legături a hipertensiunii arteriale cu unii factori profesionali de risc. Pentru acest reviu a fost efectuată analiza literaturii prin căutare sistematică a studiilor pe această temă în baza științifică PubMed. Studiile demonstrează existența interrelațiilor dintre hipertensiunea arterială și expunerea profesională la o serie de factori profesionali de risc (zgomot, vibrație, microclimat nefavorabil, câmpuri electromagnetice și mediile de lucru tensionate psihosocial). Este remarcabil că persistă un interes științific internațional în ce privește profilaxia hipertensiunii arteriale ca boală legată de profesiune. Ca rezultat putem afirma că hipertensiunea arterială diagnosticată la angajații expuși la factori profesionali de risc (zgomot, vibrație, microclimat nefavorabil, câmpuri electromagnetice și mediile de lucru tensionate psihosocial) trebuie abordată ca o boală legată de profesiune cu ulterioarele intervenții de profilaxie.

Cuvinte cheie: hipertensiune arterială, boală profesională, factori de risc

Summary

Can hypertension be caused by some occupational risk factors?

Arterial hypertension is a global public health problem. A number of occupational risk factors can contribute to the genesis of arterial hypertension. The aim of the review was to systematize the scientific data to identify the possible links of hypertension with some occupational risk factors. For this review, the literature analysis was performed through a systematic search of studies on this topic in the scientific database PubMed. Studies demonstrate the existence of interrelations between arterial hypertension and occupational exposure to a number of occupational risk factors (noise, vibration, unfavorable microclimate, electromagnetic fields and psychosocially tense work environments). It is remarkable that there persists an international scientific interest in the prevention of arterial hypertension as work-related illnesses. As a result, we can state that arterial hypertension diagnosed in employees exposed to occupational risk factors (noise, vibration, unfavorable microclimate, electromagnetic fields and psychosocially tense work environments) must be addressed as a profession-related disease with subsequent preventive interventions.

Key words: arterial hypertension, occupational disease, risk factors

Резюме

Может ли гипертензия быть вызвана некоторыми факторами профессионального риска?

Артериальная гипертензия является глобальной проблемой общественного здравоохранения. Ряд профессиональных факторов риска может способствовать генезу артериальной гипертензии. Целью обзора было систематизировать научные данные для выявления возможных связей артериальной гипертензии с некоторыми факторами профессионального риска. Для этого обзора анализ литературы был выполнен путем систематического поиска исследований по этой теме в научной базе данных PubMed. Исследования показывают взаимосвязь артериальной гипертензии и профессионального воздействия ряда факторов профессионального риска (шум, вибрация, неблагоприятный микроклимат, электромагнитные поля и психосоциально напряженная рабочая среда). Примечательно, что сохраняется международный научный интерес к профилактике гипертензии как профессионального заболевания. В результате можно констатировать, что артериальная гипертензия, выявленная у работников, подверженных воздействию факторов профессионального риска (шум, вибрация, неблагоприятный микроклимат, электромагнитные поля и психосоциально напряженная рабочая обстановка), требует лечения как связанного с профессией заболевания с последующими профилактическими мероприятиями.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, профессиональные заболевания, факторы риска

Introducere. Hipertensiunea arterială este o problemă majoră de sănătate globală datorită amplitudinii și riscurilor asociate, dificultății de control, costurilor medicale și sociale mari și faptului că provoacă complicații cardiovasculare și renale severe [1].

O serie de factori ce țin de organizarea muncii și condițiile de muncă pot contribui la fel de mult în geneza hipertensiunii arteriale. În acest caz hipertensiunea arterială nu mai poate fi considerată o boală generală,

ea urmează să fie catalogată în grupul bolilor legate de profesiune și trebuie aplicate măsuri de prevenție și control în acest sens [2]. Existența unei relații dintre factorii de risc profesional și hipertensiunea arterială este o preocupare științifică internațională. Studiile internaționale denotă natura multifactorială a hipertensiunii arteriale, factorii profesionali de risc joacă un rol semnificativ în geneza hipertensiunii arteriale, este remarcată o asociere în declanșarea și evoluția

hipertensiunii arteriale în primul rând cu zgomotul, vibrațiile și microclimatul nefavorabil [3].

Creșterea tensiunii arteriale poate provoca anumite afecțiuni la pacienții cu boli cardiovasculare, de exemplu accidentul vascular cerebral, această ordine de evenimente cauză-efect de la expunerea la factor de risc și până la evenimente fatale necesită intervenții multilaterale din partea medicinei muncii. Este important să cunoaștem interrelațiile dintre factorii profesionali de risc și hipertensiunea arterială ca să putem acționa ținând pe cauză și astfel să contribuim la îmbunătățirea măsurilor de prevenție a acestei maladii dar și în cazul tuturor bolilor legate de profesie.

Scopul lucrării a fost de a sistematiza și analiza datele literaturii științifice moderne privind studiul legăturilor factorilor profesionali de risc (zgomot, vibrație, temperaturi ridicate, câmpuri electromagnetice și mediile de lucru tensionate psihosocial) cu hipertensiunea arterială.

Material și metode. Pentru realizarea acestei cercetări, un studiu de sinteză bibliografică, a fost efectuată analiza literaturii prin căutare sistematică a studiilor pe această temă în baza științifică PubMed. Folosirea cuvintelor cheie *hipertensiune arterială ca boală legată de profesie* în baza de date a evidențiat 97 articole științifice. Analizei au fost supuse studiile relevante disponibile gratuit și abstractele articolelor științifice. Criterii de includere au servit articolele științifice cu privire la cunoștințele actuale abordate: efectele factorilor de risc profesional asupra hipertensiunii arteriale. Criteriile de excludere au fost articolele care nu corespundeau cerințelor actuale și informațiilor furnizate pentru pacienții cu hipertensiune arterială expuși la factori profesionali de risc. Căutarea a fost efectuată pentru perioada 2012-2022. Conformitatea a fost determinată prin revizuirea articolelor. Am selectat articole relevante pentru studiu, în număr de 19 surse, care să corespundă scopului lucrării.

Rezultate și discuții. Zgomotului profesional și hipertensiunea arterială.

Zgomotul este omniprezent în viața de zi cu zi, în mediul ocupațional este cel mai frecvent caracterizat de acest factor profesional de risc, factor care poate provoca atât efecte auditive, cât și non-auditive asupra sănătății. Studiile observaționale și experimentale au demonstrat că expunerea profesională la zgomot conduce la apariția hipertensiunii arteriale [4]. Zgomotul este un factor stresor pentru sistemul neuro-endocrin, ca rezultat al acțiunii crește activitatea sistemului simpatico-suprarenal-medular, crește nivelul plasmatic de cortizol și de catecolamine, se impune o vasoconstricție și ca urmare crește tensiunea arterială [5].

Un studiu realizat recent, a inclus 670 de lucrători dintr-o companie producătoare de automobile,

au fost selectați participanții în funcție de expunerea la zgomot, subiecții au fost împărțiți în grup de control (fără expunere la zgomot) 143 și grup de contact (expunere la zgomot) 527. Ca rezultat au fost observate diferențe semnificative în ceea ce privește tensiunea arterială sistolică, tensiunea arterială diastolică și glicemia în grupul de contact ($P < 0,05$). Astfel a fost demonstrat că expunerea la zgomot poate crește tensiunea arterială și glicemia la lucrători [6].

Într-un alt studiu, a fost investigată relația dintre expunerea profesională la zgomot bolile cardiovasculare. Autorii au obținut rezultate ($OR = 1,55$, $CI\ 95\%: 1,53-1,57$, $P < 0,001$) care demonstrează că există o asocieră semnificativă între expunerea la zgomot și hipertensiunea arterială [7].

Se poate de concluzionat că zgomotul din mediul ocupațional poate induce schimbări cardiovasculare prin creșterea valorilor tensiunii arteriale, devine evident că managementul corect a acestui factor profesional de risc va preveni debutul hipertensiunii arteriale ca boală legată de profesie.

Vibrațiile din mediul ocupațional și hipertensiunea arterială

Expunerea profesională la vibrație este una din cele mai frecvent atestate expuneri la factori profesionali de risc, în același timp maladia de vibrație este în prezent una dintre cele mai frecvente boli profesionale cauzate de expunerea la factori fizici [8].

Vibrația poate fi una din cauzele de geneză a bolilor cardiovasculare prin vasoconstricție periferică, disfuncție endotelială și creșterea tensiunii arteriale. Vibrația este de asemenea asociată cu efecte adverse asupra proprietăților reologice ale sângelui, nivelului trigliceridelor și colesterolului, dar și variabilității ritmului cardiac [9].

Un studiu realizat cu scopul identificării legăturilor de geneză a hipertensiunii arteriale în rezultatul expunerii la vibrații, a demonstrat că în rândul lucrătorilor pe termen lung, se atestă creșterea valorilor tensiunii arteriale. Autorii studiului au concluzionat că vibrația ocupațională a fost un factor de risc în geneza hipertensiunii arteriale la subiecții incluși în studiu [10].

Microclimatul ocupațional și hipertensiunea arterială

Mai multe studii epidemiologice au arătat că tensiunea arterială se modifică odată cu temperatura mediului în care ne aflăm și relația dintre tensiune și temperatură este una direct proporțională [11].

Studiul legăturii temperaturii scăzute și a tensiunii arteriale a dezvăluit asocieri consistente, semnificative statistic între acestea. O scădere cu

1°C a temperaturii exterioare zilnice a fost asociată cu o creștere a tensiunii arteriale cu 0,26 mmHg (IC 95%: 0,18-0,33). Creșterea a fost mai mare la persoanele cu afecțiuni cardiovasculare. O scădere cu 1°C a temperaturii din încăperi a fost asociată cu o creștere cu 0,38 mmHg a tensiunii arteriale (IC 95%: 0,18-0,58) [12].

În același timp, expunerea prelungită sau intensă la căldură poate conduce la o serie de efecte asupra sănătății. În cadrul unui studiu s-a investigat expunerea la căldură și simptomele legate de căldură pe care le-au experimentat lucrătorii din trestie de zahăr în timpul unui sezon de recoltare în Thailanda. În comparație cu muncitorii din fabricile de trestie de zahăr (neexpuși la temperaturi ridicate), muncitorii din câmp au avut valorile tensiunii arteriale cu mult mai mari, semnificând o legătură directă între temperatura ridicată și valorile ridicate a tensiunii arteriale [13].

Angajații care activează în condiții de microclimat nefavorabil necesită un management eficient al factorilor profesionali de risc pentru a preveni dezvoltarea hipertensiunii arteriale ca boală legată de profesiune.

Expunerea profesională la câmpuri electro-magnetice și hipertensiunea arteriale

Suntem aproape în mod constant expuși la câmpurile electro-magnetice în case, locuri de muncă, școli, spitale și alte medii, deoarece utilizarea de electricitate este o parte importantă a societăților avansate din punct de vedere tehnologic, deci este foarte important să prevenim efectele negative asupra sănătății care pot fi cauzate de câmpurile electro-magnetice.

Cercetările interrelațiilor dintre hipertensiunea arterială și câmpurile electro-magnetice dezvăluie o legătură semnificativă între acestea [14].

Sunt de mare interes rezultatele unui studiu recent efectuat, care a avut ca scop evaluarea asocierii dintre expunerea pe termen lung la câmpuri magnetice statice și hipertensiune arterială. Expunerea cumulativă ridicată la câmpuri magnetice statice ($\geq 7,4$ KTesla minute) a fost asociată pozitiv cu dezvoltarea hipertensiunii (Odds Ratio 2,32, interval de încredere 95% 1,27 – 4,25, $p = 0,006$) [15].

Stresul ocupațional și hipertensiunea arterială

Stresul ocupațional, sau stresul la locul de muncă, rezultat din lipsa de echilibru între cerințele locului de muncă și controlul locului de muncă, este considerat unul dintre factorii frecvenți în etiologia hipertensiunii arteriale în societatea modernă [16]. Se estimează că aproximativ 30% dintre muncitori suferă de stres legat de muncă [17]. Studiile

evidențiază faptul că stresul profesional poate afecta epuizarea la locul de muncă, simptomele depresiei și hipertensiunea arterială [18].

Pentru a demonstra impactul stresului ocupațional asupra tensiunii arteriale a fost realizat un studiu prospectiv de cohortă. Datele au fost colectate la două momente (de referință (2013–2014) cu o perioadă de urmărire de doi ani (2014–2016). Incidența hipertensiunii arteriale a fost corelată pozitiv cu nivelul de stres ocupațional, asocierea poate fi apreciată și prin semnificația statistică obținută, unde valoarea chi-pătratului este 9,812 și $p < 0,01$ [19].

Concluzii. Hipertensiunea arterială poate fi cauzată de unii factori profesionali de risc (factori profesionali de risc precum zgomot, vibrație, microclimat nefavorabil, câmpuri electromagnetice și mediile de lucru tensionate psihosocial), în acest caz hipertensiunea arterială este o boală legată de profesiune. Catalogarea hipertensiunii arteriale ca boală legată de profesiune necesită o analiză detaliată a interrelațiilor acesteia cu factorii de risc, fiind o procedură complicată și individuală. Este important ca studiul acestor interrelații să genereze mecanisme eficiente de profilaxie a hipertensiunii arteriale ca boală legată de profesiune.

Bibliografie

1. Lozano R., Naghavi M., Foreman K. et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. In: *Lancet*, 2012, vol. 380, 2095–2128. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61728-0
2. Madeira S.G., Fernandes C., Paiva T. et al. The Impact of Different Types of Shift Work on Blood Pressure and Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. In: *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2021, vol. 18(13), 6738. DOI: 10.3390/ijerph18136738
3. Atamantchuk A., Kuzmina L., Khotuleva A. et al. Polymorphism of genes of renin-angiotensin-aldosterone system in the development of hypertension in workers exposed to physical factors. In: *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*, 2019, nr. 12, 972-977. DOI: 10.31089/1026-9428-2019-59-12-972-977.
4. Basner M., Babisch W., Davis A. et al. Auditory and non-auditory effects of noise on health. In: *The Lancet*, 2014, vol. 383 (9925), 1325-1332. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61613-X.
5. Recio A., Linares C., Banegas J. et al. Road traffic noise effects on cardiovascular, respiratory, and metabolic health: An integrative model of biological mechanisms. In: *Environmental Research*, 2016, vol. 14(6), 359-370. DOI: 10.1016/j.envres.2015.12.036.
6. Ding LH., Sun RB., Wu K. et al. Study on the effects of noise on hypertension and hyperglycemia among occupational workers. In: *Chinese Journal of Occupational Health and Occupational Diseases*, 2020, vol. 01(38), 32-36. ISSN. 1001-9391.2020.01.007.

7. Rabiei H., Ramezanifar S., Gharari N. Investigating the effects of occupational and environmental noise on cardiovascular diseases: a systematic review and meta-analysis. In: Environmental Science and Pollution Research, 2021, vol. 28(44), 62012-62029. DOI: 10.1007/s11356-021-16540-4.
8. Babanov S.A., Baraeva, R.A., Strijakov L.A. et al. The state of cytokine regulation and endothelial dysfunction in the combined course of vibration disease and arterial hypertension. In: Terapevticheskii arkhiv, 2021, vol. 93, 693-698. DOI: 10.26442/00403660.2021.06.200880.
9. Hannerz H., Holtermann A. Ischaemic heart disease among workers in occupations associated with heavy lifting. In: International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health, 2016, vol. 29(1), 129-136. DOI: 10.13075/ijomeh.1896.00472.
10. Dzambova A., Dmitrova D. Heart disease attributed to occupational noise, vibration and other co-exposures – A self-reported population-based survey among Bulgarian workers. In: Medycyna Pracy, 2016, vol. 67(4), 435-445. DOI:10.13075/mp.5893.00437.
11. Dandan X., Zhang Y., Wang B. et al. Acute effects of temperature exposure on blood pressure: An hourly level panel study. In: Environment International, 2019, vol. 124, 493-500. DOI: 10.1016/j.envint.2019.01.045.
12. Qiong, W., Changchang L., Yanfang G. et al. Environmental ambient temperature and blood pressure in adults: A systematic review and meta-analysis. In: Science of the Total Environment, 2016, vol. 1 (575), 276-286. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2016.10.019.
13. Pongsit B., Thatkwan M., Pornpimol K. et al. Heat Stress, Physiological Response, and Heat-Related Symptoms among Thai Sugarcane Workers. In: International Journal of Environmental Research and Public Health, 2020, vol. 1 (17), 6363. DOI: 10.3390/ijerph17176363.
14. Hamitov T., Aleshina N., Rybalkina D. Electromagnetic fields and human health. In: International Multidisciplinary Scientific GeoConference : SGEM; Sofia, 2018, vol. 18 (5), 327-334. DOI:10.5593/sgem2018/5.3/S28.041.
15. Bongers S., Slottjeab P., Kromhout H. Development of hypertension after long-term exposure to static magnetic fields among workers from a magnetic resonance imaging device manufacturing facility. In: Environmental Research, 2018, vol. 164, 565-573. DOI: 10.1016/j.envres.2018.03.008.
16. Rosenthal T., Alter A. Occupational stress and hypertension. In: Journal of the American Society of Hypertension, 2012, vol. 1(6), 2-22. DOI: 10.1016/j.jash.2011.09.002.
17. Shahbazi A., Nahid R., Milad A. et al. Association Between Occupational Stress and Risk Factors of Cardiovascular Disease in Locomotive Operators. In: Iranian Heart Journal, 2018, vol. 19 (2), 20-26. ISSN. 2719-2548.
18. Xianting Y., Xiaoyan G., Zhang Z. et al. Associations of occupational stress with job burn-out, depression and hypertension in coal miners of Xinjiang, China: a cross-sectional study. In: Occupational and environmental medicine, 2020, vol. 10, 1-8. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-036087.

CZU: 614.253.3:159.944

IMPACTUL DECLANȘĂRII SINDROMULUI BURNOUT ASUPRA ASISTENȚILOR MEDICALI DIN MEDIUL SPITALICESC

Comerzan Alina

IMSP Spitalul Clinic Municipal ” Sfântul Arhanghel Mihail”

Autor corespondent: Comerzan Alina, e-mail: al.comerzan@gmail.com

Rezumat

Sindromul Burnout reprezintă o stare avansată de epuizare fizică, emoțională și psihică, generată de stresul de la locul de muncă, care poate diminua activitatea, performanțele persoanei afectate și conduce chiar la pierderea capacității de muncă, totală sau parțială. Acest sindrom este răspândit în special în rândul asistenților medicali. Activitatea de recuperare fiind una destul de dificilă, astfel, afectând indirect calitatea activității organizaționale, întrucât asistenții medicali ce suferă de acest flagel manifestă, involuntar, indiferență la locul de muncă și incapacitate de a activa. În cadrul cercetării s-a depistat că 60.6% dintre asistenții medicali au manifestat sindromul Burnout. În urma implementării experimentului, nivelul ridicat al sindromului Burnout a fost redus la o cotă medie și chiar scăzută.

Cuvinte-cheie: sindrom de ardere emoțională, asistenți medicali

Summary

The particularities of Burnout syndrome in medical assistance activity

Burnout syndrome is an advanced stage of stress in the workplace and may cause total or permanent inability to resume work, is a state of physical, emotional and mental exhaustion, which recovery is heavy, thus indirectly affecting the quality of organizational activity, the nurses suffering this syndrome show indifference to the workplace and incapacity to work. Research has found that 60.6% of nurses have experienced Burnout syndrome. Following the experiment, the high level of Burnout syndrome was reduced to an average and even low level.

Keywords: burnout syndrome, nurses

Резюме**Особенности синдрома эмоционального выгорания в деятельности среднего медицинского персонала**

Синдром эмоционального выгорания представляет собой позднюю стадию стресса, связанного с работой, которая может вызвать полную или постоянную неспособность возобновить работу, это состояние физического, эмоционального и психического истощения, когда трудно восстановиться, что косвенно влияет на качество организационной деятельности. Средний медицинский персонал, который страдает этим синдромом проявляет равнодушие на работе и неспособность концентрироваться. Исследование показало, что у 60,6% среднего медицинского персонала был выявлен синдром эмоционального выгорания. После внедрения эксперимента высокий уровень синдрома выгорания снизился до среднего и даже низкого уровня.

Ключевые слова: синдрома эмоционального выгорания, средний медицинский персонал

Introducere. Sindromul Burnout este una dintre multiplele probleme cu care se confruntă societatea modernă, fiind generat de viața profesională, de mediul muncii, cu consecințe nemijlocite asupra activității profesionale, dar și asupra sănătății celor care prestează munca respectivă. O contribuție semnificativă în cercetarea sindromului Burnout o au studiile realizate de cercetătorii: Bradley L., Freudenberger H.J., Maslach C., Leiter, Markova A.K., Cherniss C., Malach-Pines, Aronson E., Karanikola Maria N.K., Camerino D., Hobfoll S.E. și Shirom A.

O traducere sugestivă a sintagmei Burnout: „The tubes burned out easily and had to be constantly replaced... Lămpile se ardeau repede și trebuiau înlocuite permanent”. Aceasta este acțiunea în urma căruia apare sindromul respectiv: epuizarea propriei energii intelectuale, de obicei direct legată de activitatea profesională care este practică cu mult efort, pasiune și dăruire timp de o perioadă îndelungată. Sindromul Burnout este o boală a societății moderne, ale cărei rădăcini au fost descoperite în anul 1969, Loretta Bradley fiind prima cercetătoare care a precizat faptul că epuizarea profesională este un proces de stres particular, legat de exigențele muncii și de condițiile de muncă [1]. Problema arderii profesionale devine tot mai frecvent subiect de cercetare în cadrul mai multor științe, cum ar fi: medicină, teologie, pedagogie, psihologie, psihoterapie etc. Pentru prima dată găsim descrierea conceptului de „ardere profesională” (Burnout) în lucrarea psihiatrului american H. J. Freudenberger „Staff Burnout”, publicată în 1974, care-l descrie drept, „o reacție specifică a organismului la stresul de muncă” [2]. Inițial, Freudenberger a menționat că arderii profesionale sunt expuși specialiștii care lucrează în centrele de criză și în clinicile psihoterapeutice, iar mai târziu a inclus toate profesiile care presupun o comunicare intensă om-om. Acesta a explicat, în plan simbolic, o realitate ce nu era apartenență nici la stres și nici la depresie. La origine conceptul se referea la o reacție, la un factor de stres la locul de muncă. Conceptul a fost tradițional examinat în contextul unor categorii profesionale care, prin definiție, presupun sacrificarea vieții și a nevoilor personale în beneficiul

celorlalți, adică medici, asistenți medicali, profesori, avocați și funcționari publici. Una din cele mai radicale definiții a sindromului Burnout este oferită de Maslach și Leiter: „Burnout este indexul dislocării dintre ceea ce sunt oamenii și ceea ce trebuie să facă, reprezintă eroziunea în valoare, demnitate, spirit de dorință – o eroziune a sufletului uman. Este o maladie care se răspândește gradat și continuu în timp, plasând oamenii într-o spirală descendentă de unde recuperarea este grea” [3]. Totodată, C. Maslach mai menționează că „sindromul Burnout nu reprezintă pierderea potențialului creativ, nu este o reacție la plictiseală, dar mai degrabă reprezintă o epuizare emoțională apărută pe fondul stresului condiționat de comunicare interpersonală” [4]. Iar Cherniss descrie sindromul Burnout ca un proces de alienare ca răspuns la influența stresorilor [5], pe când Pines și Aronson descriu sindromul Burnout ca „stare fizică, epuizare emoțională și fizică, care apare ca rezultat al unei influențe îndelungate a unor cerințe” [6].

Sindromul Burnout a fost detectat și descris inițial anume în lumea medicală. În 1981, Maslach și Jackson propuneau o definiție extrem de abilă și multivalentă a sindromului Burnout: Un sindrom de epuizare emoțională, de depersonalizare și de reducere a realizării profesionale apărut la indivizii implicați profesional alături de alții [7].

În timp, termenul de „Burnout” s-a identificat progresiv cu cel de epuizare, devenind extrem de popular în autoscopia societății, precum și a indivizilor care găsesc în el identificarea cu propriile trăiri și momente existențiale. Psihologul rus, A. K. Markova menționează că sindromul arderii profesionale presupune procesul de pierdere în continuu a energiei emoționale, cognitive și fizice, care se manifestă în simptome de surmenaj emoțional, mental, prin supraoboseală fizică, prin inhibiția proprie și scăderea nivelului de realizare a serviciului [8].

O altă componentă a sindromului Burnout intens cercetată este stresul. Astfel, în iunie 1983, revista americană Times scria despre stres ca fiind epidemia anilor 80. Atunci, 55% dintre subiecți acuzașeră că suferă de stres puternic; 13 ani mai târziu, procentul ajunsese la 75%, iar un sondaj american

recent indică faptul ca 89% din intervievați s-au confruntat măcar o dată cu o situație stresantă.

Deja în 2001 C. Maslach afirma că epuizarea profesională este un sindrom de epuizare fizică și emoțională care implică dezvoltarea unei stime de sine negative și a unei atitudini profesionale negative, ducând la o pierdere a implicării și a sentimentelor pozitive [9].

Cercetătorii Leiter M. P. (2009), Maslach C. (2003), Bakker, Demerouti, Euwema (2005) au convenit asupra faptului că sindromul Burnout nu apare „peste noapte” [10, 11, 12]. El este un proces lent, prelungit care poate să se dezvolte chiar și câțiva ani. Nu apare în urma unor traume sau evenimente șocante, ci doar ca urmare a unor factori stresogeni cronici ce țin de locul de muncă. În literatura de specialitate nu există o unanimitate de păreri referitoare la modul în care se dezvoltă sindromul Burnout și stadiile pe care le parcurge. Chiar dacă majoritatea cercetătorilor cad de acord asupra faptului că Burnout urmează un proces stadial, aproape fiecare autor propune o ordine diferită a stadiilor. Aspectele principale ale procesului Burnout pot fi rezumate prin următoarele faze preliminare: 1. Entuziasmul ideal; 2. Stagnarea inefficientă; 3. Sentimentul de frustrare; 4. Apatia plină de dezamăgire. Totuși, fazele sindromului Burnout se pot dezvolta și secvențial și pot fi un rezultat al cerințelor ridicate și resurselor scăzute. S-a demonstrat că oamenii reacționează diferit la același stimul de stres, o situație neavând aceeași semnificație pentru toți. De aceea, în evaluarea situațiilor stresante trebuie avute în vedere atât elementele realității exterioare, ale mediului de lucru, cât și particularitățile psihologice ale individului.

Dintr-o perspectivă mai generală, sindromul Burnout poate fi văzut ca o „stare de epuizare” în care persoana este cinică în legătură cu valoarea ocupației sale și prezintă dubii legate de capacitatea sa de muncă. Asistenții medicali, precum și alte cadre medicale afectate de către sindromul Burnout resimt scăderi ale sentimentelor pozitive față de munca pe care o fac, față de ei înșiși dar și față de persoanele la care țin; după cum menționează Karanikola Maria N.K. et al. (2007) [13]. Pe lângă acestea, personalul medical ce suferă de Burnout este mai predispus la absenteism nemotivat, productivitate scăzută în muncă, satisfacție scăzută și mai multe concedii medicale [14].

Definiția cea mai sugestivă, inclusiv pentru eventuale măsuri preventive, pornește de la contextul în care sindromul apare: depășirea rezistenței la efortul profesional al unui individ, precum și a capacității sale de recuperare [15]. Exteriorizarea sa, percepută de ceilalți, dar și de individul în cauză, se face prin comportamente și trăiri mai mult sau

mai puțin subiective, sesizate de acesta și/sau de cei din jur.

Inițial, acest sindrom privit ca o tulburare specifică medicilor, s-a extins treptat la mai multe categorii sociale, specialiștii în domeniu estimând că peste jumătate din populația profesională activă a planetei suferă de acest sindrom. Un studiu prospectiv publicat recent confirmă implicațiile sindromului Burnout ca factor de risc pentru incidența afecțiunilor cardiace [16], a durerilor musculo-scheletale în rândul populației aparent sănătoase [17].

Totodată este relevantă incidența sindromul Burnout în rândul personalului medical, medicii, rezidenți și asistenți medicali, aproximativ 1 din 2 medici americani prezentând simptome de Burnout. Deși studiile concluzionează că sindromul Burnout afectează personalul medical indiferent de specialitate, rate mai mari apar în rândul celor din medicina, în domeniile: chirurgie, obstetrică ginecologie, oncologice, medicina primară ca cea de familie [17].

Actualitatea temei. Criza economică și condițiile de trai tot mai grele, stilul de viață haotic, presiunea psihică uriașă exercitată de instabilitatea financiară și nesiguranța zilei de mâine, precum și munca, fără o răsplătă pe măsură, sunt doar câțiva dintre factorii care duc la „tulburarea secolului”, sindromul Burnout, afecțiunea care „arde” omul pe interior. Problema cercetării consta în identificarea și analiza factorilor ce declanșează apariția sindromului Burnout la asistenții medicali și elaborarea unui experiment de prevenire și diminuare a acestuia.

Scopul cercetării consta în determinarea reperelor teoretice și praxiologice privind diminuarea sindromului Burnout la asistenții medicali. Pentru identificarea asistenților medicali care suferă de sindromul Burnout au fost realizate 2 cercetări. Prima cercetare, pentru identificarea cauzelor apariției maladiilor psihosomatice la asistenții medicali - a fost realizată în anii 2015-2016 în IMSP SCM „Sf. Arhangel Mihail” pe un eșantion de 205 asistenți medicali cu vârsta cuprinsă între 22-66 ani, cu experiență profesională de la 1 până la 49 de ani, lucrând în program de zi și în ture.

Rezultate și discuții. În urma acestui studiu s-a constatat că 53% din asistenții medicali chestionați, acuză maladii psihosomatice, care coincid cu unii factori declanșatori și simptome ale sindromului Burnout, printre care prevalează: stresul, stările depresive, HTA și insomniile. S-a stabilit că asistenții medicali cu vârsta cuprinsă între 41-50 ani și cu stagiul de muncă 31-40 ani sunt mai vulnerabili față de bolile psihosomatice, totodată serviciul în ture influențează negativ într-o măsură mai mare apariția maladiilor psihosomatice la asistenții medicali.

În acest context, a fost inițiat al doilea studiu

de cercetare pentru depistarea nivelului Sindromului Burnout la asistenții medicali. Au fost chestionați 109 respondenți din lotul inițial de 205 persoane, care au prezentat predispunere la Sindromul Burnout. A fost aplicat un chestionar din 30 itemi.

Pentru a verifica gradul de epuizare nervoasă și a satisfacției în muncă, s-a aplicat testul din 10 itemi, obținând următoarele rezultate. Asistenții medicali au înregistrat valori ridicate la variabilele: frustrare, ostilitate, dezamăgire și responsabilitate. Ulterior, pentru identificarea tulburărilor somatopsihice induse de stresul ocupațional și a mecanismelor de coping a fost aplicat testul din 20 itemi. Astfel, la categoria Modificări fiziologice induse de stresul ocupațional, asistenții medicali, au prezentat valori ridicate la variabilele: oboseala și dereglări vegetative.

La itemii Manifestări emoționale determinate de stresul profesional, variabilele care au ieșit în evidență au fost: depresia și irascibilitatea. Dacă e să ne referim la Reacțiile comportamentale induse de stresul ocupațional, observăm că rezultatele obținute sunt la un nivel redus, ceea ce constituie un factor pozitiv.

Ultimii parametri chestionați au fost conform Mecanismelor de coping folosite în moderarea stresului. În urma analizării datelor obținute, s-a constatat că gradul de pesimism în rândul asistenților medicali este destul de înalt -88.9%, fapt ce denotă un nivel ridicat de nesiguranță și neîncredere în forțele proprii. Acest lucru însă nu îi face mai puțin responsabili în raport cu atribuțiile lor de serviciu, rata respondenților care manifesta grad înalt de responsabilitate ajungând la 92.6%. După colectarea datelor din chestionare, pe parcursul a trei săptămâni s-a urmărit comportamentul asistenților medicali implicați în cercetare și s-a completat în paralel fișa de observație conform aceluiași itemi din chestionare.

Astfel, în urma cercetării celui de-al doilea eșantion, s-a constatat că nivelul sindromului Burnout în rândul asistenților medicali este destul de ridicat, din cei 109 chestionați, 60.6% au manifestat sindromul Burnout, ce constituie 66 de asistenți medicali. Pentru prevenirea și diminuarea sindromului Burnout s-a recurs la proiectarea și implementarea Programului formativ de diminuare a Sindromului Burnout.

Programul a fost alcătuit din 5 ședințe cu practicarea exercițiilor tematice, organizate sub formă de training, durata ședințelor fiind de 90 minute, timp de o lună, grupul fiind format din 8 persoane.

Procesul de formare este susținut de 5 pași - module de intervenție, în vederea (re)integrării persoanelor afectate în ritmul normal al activității profesionale:

1. Definirea și cunoașterea noțiunii de sindrom Burnout;

2. Cunoașterea și înțelegerea factorilor de risc care pot duce la reducerea ori eliminarea sindromului Burnout dintr-o organizație sau echipă;

3. Identificarea efectelor sindromului Burnout;

4. Identificarea semnelor tipice ale sindromului Burnout;

5. Prezentarea conceptelor de prevenție, intervenție și identificare a sindromului Burnout la nivel individual, de echipă și de organizație.

Respectiv acei 66 de asistenți medicali care au manifestat semne clare ale sindromului Burnout, au fost separați în două subgrupe, a câte 33 de subiecți: Prima subgrupă - Grupa Experimentală, Respectiv a doua subgrupă, - Grupa de Control. Având drept scop aprecierea eficienței experimentului de prevenire și diminuare a sindromului Burnout la asistenții medicali, s-au analizat rezultatele obținute prin readministrarea Chestionarului „Pentru stabilirea gradului de epuizare nervoasă și a satisfacției în muncă”. S-au comparat răspunsurile oferite de către asistenții medicali din grupul experimental după realizarea training-ului, obținând următoarele rezultate: nivelul ridicat al sindromului Burnout a fost redus la o cotă medie și chiar scăzut. Pe când la grupul de control s-a depistat o ușoară scădere a variabilelor, însă această scădere se poate datora unor factori cum ar fi: concediu, revederea programului de lucru, oferirea unor prime de sezon, sau îmbunătățirea condițiilor de muncă. Această reducere nesemnificativă, confirmă faptul că sindromul Burnout nu poate fi depășit fără ajutorul specialiștilor de profil. Gradul de afectare cu sindromul Burnout a asistenților medicali este destul de impunător.

Concluzii și recomandări:

Este necesar includerea asistenților medicali în training-uri informative pentru diminuarea sindromului Burnout. Experimentul de prevenire și diminuare a sindromului Burnout a avut un impact benefic.

Implementarea experimentului de prevenire și diminuare a sindromului Burnout; Elaborarea materialelor informative; Implementarea tehnicilor de relaxare cei 3 de opt: 8 ore de muncă, 8 ore de relaxare, 8 ore de odihnă; Deschiderea unei linii de telefon, adresă e-mail.

Bibliografie.

1. Pleșca M. Sindromul de epuizare profesională la cadrele didactice. În: Instrumentul Bibliometric Național. Revistă de științe socioumane, nr 1(26), 2014.
2. Freudenberg H. J. Staff Burn-out. In: Journal of Social Issues, 1974. nr 30 (1). 159-165 p.
3. Maslach C., Leiter M. P. Early predictors of job Burnout and engagement. In: Journal of Applied Psychology, vol. 93, nr.3, 2008. 498-512 p
4. Maslach C., Leiter M. P. The truth about Burnout. San Francisco: Jossey Bass. 1997. 17 p.

5. Cherniss C. Professional Burnout in human service organization. New York: Praeger, 1980. 215 p.
6. Pines, A. M., Aronson, E., Kafry, D. Burnout: From Tedium to Personal Growth. New York: Free Press, 1981. 229 p.
7. Rusu D., Ghica C. Sindromul burn out - semnalul necesității unei schimbări de paradigmă. Jurnal medical de Bucovina, vol. II, nr. 1, 2016.
8. Маркова А.К. Психология профессионализма. Москва: Международный гуманитарный фонд «Знание», 1996. 308 с.
9. Maslach C., Schaufeli W. B, Leiter M. P. Job Burnout. In: Annual Review of Psychology, nr .52, 2001. 397-422 p. <http://annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev.psych.52.1.397>
10. Leiter M. P., Maslach C. Nurse turnover: The mediating role of Burnout. In: Journal of Nursing Management, 17, 2009. 331-339 p.
11. Maslach C. Job Burnout: New Directions in Research and Intervention. In: Current Directions in Psychological Science, vol. 12(5), 2003. 189-192 p.
12. Bakker A. B., Demerouti E., Euwema M. C. Job resources buffer the impact of job demands on Burnout. IN: Journal of Occupational Health Psychology. 10, 2005. 170-180 p.
13. Karanikola M., Papathanassoglou E., Giannakopoulou M., Koutroubas, A. Pilot exploration of the association between self-esteem and professional satisfaction in Hellenic hospital nurses. In: Journal of Nursing Management, vol.15, 2007. 78-90 p.
14. Camerino D., Conway P.M., Van der Heijden B.I., Estryng-Behar M., Consonni D., Gould D., Hasselhorn H.M. Low-perceived work ability, ageing and intention to leave nursing: a comparison among 10 European countries. In: Journal of Advanced Nursing, 56 (5), 2006, 542-552 p.
15. Prelipceanu D. Sindromul Burnout - un preț al activității științifice creative. [online]. Jurmed-Jurnal de sănătate. [accesat 11 mai 2018]. Available from: URL: <http://jurmed-jurnaldesanatate.ro/medici/sindromul-burn-out-un-pret-al-activitatii-stiintifice-creative/>
16. Toker S, Melamed S, Berliner S, Zeltser D, Shapira I. Burnout and risk of coronary heart disease: a prospective study of 8838 employees. In: Psychosomatic Medicine, 74 (8), 2012. 840-907 p.
17. Stomff M. Sindromul Burnout sau sindromul arderii emoționale. In: Revista de studii psihologice, Universitatea Hyperion, nr.4. București, 2016.
18. <https://psihologie.hyperion.ro/wp-content/uploads/2016/05/REVISTA-4.pdf>

CZU: 616.329/.33-002:613.2

IMPACTUL FACTORILOR ALIMENTARI ÎN DEZVOLTAREA BOLII DE REFLUX GASTROESOFAGIAN

Stoica Mihaela¹, Sârbu Oxana¹, Scorpan Anotolie¹, Istrati Valeriu¹, Gavriliuc Svetlana¹, Calin Ghenadie¹, Liudmila Condrățchi¹, Gorea Alexandru²

¹Departmentul Medicină Internă, Disciplina Medicină Internă - Semiologia a USMF „Nicolae Testemițanu” din RM.

²Catedra de Chirurgie nr. 1 „Nicolae Anestiade” a USMF “Nicolae Testemițanu” din RM.

Autor corespondent: Stoica Mihaela, e-mail: stoica.mihaela2296@gmail.com

Rezumat

În 2019, au existat 783,95 milioane de cazuri de BRGE la nivel global, iar această cifră este în continuă creștere. Studiile sugerează că aproximativ 60 – 70% dintre pacienții cu BRGE sunt hipersensibili la nutrienții alimentari, iar anumite produse se fac vinovate de apariția simptomelor caracteristice acestei boli. Am realizat un studiu cercetând articolele din bazele de date PubMed, Z-library, NCIB, Medscape, Mendelej aplicând cuvintele cheie: „factorii”, „alimentație”, „BRGE”, „impact”, „risc”, care au fost combinate între ele. Anumite produse alimentare pot contribui la apariția simptomelor BRGE. Mecanismul de acțiune a alimentelor poate fi protectivă sau iritativă cu acțiune asupra mucoasei gastroesofagiene și cu mecanism de inhibare sau stimulare a tonusului SEI. Astfel alimentele interzise sunt: alcoolul, cafea, ciocolata, grasimile, fructee – citricele, codimentele și băuturile carbogazoase, iar cele permise sunt: alimentele bogate în proteine, legumele verzi, fructele non – citrice. BRGE în mod semnificativ afectează calitatea vieții, iar anumite alimente sunt cauza acesteia, astfel, o dietă individualizată în special una mediteraniană este recomandată pentru pacienții cu BRGE pentru a îmbunătăți controlului și prevenirea simptomelor acestei boli.

Cuvinte- cheie: BRGE, alimentația, impact

Summary

The impact of dietary factors in the development of gastroesophageal reflux disease

In 2019 there were 783.95 million cases of GERD globally, and this figure is continuously increasing. Studies suggest that approximately 60-70% of GERD patients are hypersensitive to food nutrients, and certain products are responsible for the appearance of symptoms characteristic of this disease. We carried out a study by searching the articles from the databases PubMed, Z-library, NCIB, Medscape, Mendelej applying the keywords: „factors”, „nutrition”, „BRGE”, „impact”, „risk”, which were combined with each other. Certain foods can contribute to GERD symptoms. The mechanism of action of food can be protective or irritant with an action on the gastroesophageal mucosa and with a mechanism of inhibition or stimulation of SEI tone.

Thus, the forbidden foods are: alcohol, coffee, chocolate, fats, citrus fruits, condiments, and carbonated drinks, and the allowed ones are: protein-rich foods, green vegetables, and non-citrus fruits. GERD significantly affects the quality of life, and certain foods are the cause of it, thus, an individualized diet, especially a Mediterranean one, is recommended for patients with GERD to improve the control and prevention of the symptoms of this disease.

Keywords: GERD, nutrition, impact

Резюме

Влияние пищевых факторов на развитие гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

В 2019 году во всем мире было зарегистрировано 783,95 миллиона случаев ГЭРБ, и эта цифра постоянно растет. Исследования показывают, что примерно 60-70% больных ГЭРБ гиперчувствительны к пищевым нутриентам, а определенные продукты ответственны за появление симптомов, характерных для этого заболевания. Исследование проводилось путем поиска статей в базах данных PubMed, Z-library, NCIB, Medscape, Mendeley по ключевым словам: «факторы», «питание», «ГЭРБ», «воздействие», «риск», которые сочетались друг с другом. Некоторые продукты могут способствовать возникновению симптомов ГЭРБ. Механизм действия пищи может быть защитным или раздражающим с действием на слизистую оболочку желудочно-пищеводного тракта и с механизмом торможения или стимуляции тонуса СЭИ. Так, к запрещенным продуктам относятся: алкоголь, кофе, шоколад, жиры, цитрусовые, приправы и газированные напитки, а к разрешенным: продукты, богатые белком, зеленые овощи, нецитрусовые фрукты. ГЭРБ существенно влияет на качество жизни, а причиной этого являются определенные продукты питания, поэтому пациентам с ГЭРБ рекомендуется индивидуальная диета, особенно средиземноморская, для улучшения контроля и профилактики симптомов этого заболевания.

Ключевые слова: ГЭРБ, питание, воздействие

Introducere. Boala de reflux gastroesofagiană (BRGE) este una dintre cele mai frecvente boli întâlnite în practica medicilor de familie, interniști și gastroenterologi. În 2019, au existat 783,95 milioane de cazuri de BRGE la nivel global, iar această cifră este în continuare creșterea [1]. Între 1990 și 2019, numărul total de cazuri prevalente, cazuri incidente și ani de viață sănătoasă pierduți din cauza dizabilității cauzată de BRGE a crescut cu 77,53%, 74,79% și, respectiv, 77,19%. Conform ONU cel puțin 170.000 de adulți și 56.000 de copii vor fi nou diagnosticați cu BRGE în fiecare an. Durata medie a bolii a fost de 9,8 ani [2].

O comparație a prevalenței regionale și continentale a BRGE arată că există mici variații între ratele din America de Nord și Europa, o prevalență mult mai mică raportată a BRGE în țările asiatice. Prevalența BRGE în lumea occidentală este estimată între 10% și 25%, în timp ce prevalența în Asia este raportată a fi <5% [3].

De la 10% până la 20% din pacienți raportează săptămânal simptome esofagiene ca arsuri la stomac și/sau regurgitare. În Republica Moldova arsurile la stomac reprezintă simptomul de bază și caracteristic al BRGE a fost indicat de 76,6% dintre respondenți și indică o frecvență foarte mare a bolii în cauză. Prevalența BRGE se întâlnește în 2,4% în zonele urbane și 3,8% în zonele rurale. Vârsta medie raportată pentru prima dată a diagnosticului de BRGE a fost de 37,8 ani [2].

Prevalența BRGE în funcție de IMC (indicele de masă corporală) a arătat o creștere a prevalenței BRGE pe măsură ce IMC crește. Cea mai scăzută prevalență a BRGE a fost pentru cei cu un IMC 18,5 este 6,64%, în timp ce cea mai mare prevalență a

BRGE a fost observată la cei cu un IMC $\geq 30,0$ este 22,63% [4].

Studiile sugerează că aproximativ 60 – 70% dintre pacienții cu BRGE sunt hipersensibili la nutrienții alimentari. Sursele din literatura de specialitate menționează cel mai adesea următoarele produse ca fiind refluxogene: produse bogate în grăsimi, picante, citrice, roșii și suc de roșii, carbohidrați, ciocolată, cafea, băuturi carbogazoase, alcoolul și fumatul [5].

Succesul cu medicamentele antireflux poate varia de la 56 la 100%. Dacă este necesară o intervenție chirurgicală, operația de reflux acid are o rată de succes de 95% [1,5].

Se crede în mod obișnuit că anumite produse alimentare precum cafeaua, ciocolata, bauturile carbogazoase, alcoolul, lipidele, carbohidrații, obiceiurile alimentare, cum ar fi mâncatul rapid și neregulat, consumul de mese mari, mâncatul între mese sau mâncatul direct înainte de somn, pot contribui la apariția simptomelor acestei boli, care în mod semnificativ afectează calitatea vieții pacientului ce suferă de BRGE [3,4].

Scopul cercetării este de a arăta efectul alimentelor la care trebuie să renunțe pacientul diagnosticat cu BRGE pentru a diminua simptomele refluxului gastroesofagian, de a crește gradul de eliberare a esofagului și de a proteja mucoasa gastroesofagiană, pentru prevenirea complicațiilor și recidivelor.

Materiale și metode. Am realizat acest studiu în baza literaturii științifice cu determinarea articolelor publicate referitor la factorii de risc, alimentație, mecanism și prevalența a BRGE. Articolele au fost selectate din bazele de date PubMed, Z-library, NCIB, Medscape, Mendeley aplicând cuvintele cheie: „fac-

torii", „alimentație", „BRGE", „epidemiologia", „mediu", „impact", „ risc", care au fost combinate între ele. Au fost selectate publicațiile și articolele în limba engleză, limba rusă și română în extenso, în care s-au abordat aceste momente.

Rezultate. Impactul alimentelor asupra dezvoltării BRGE poate fi indirect prin acțiunea unor factori alimentari asupra funcționalității sfincterului esofagian inferior, fie acționând direct iritativ asupra mucoasei gastroesofagiene și anume la nivelul zonei deja inflamate [5].

În mod normal, organismul posedă o serie de mecanisme, precum SEI (sfincterul esofagian inferior), unghiul lui His și valvula lui Gubarow, care au ca scop împiedicarea refluxului conținutului gastric în esofag. La apariția refluxului gastroesofagian patologic participă în proporții variabile trei verigi patogenice: disfuncția sfincterului esofagian inferior, disfuncția esofagiană și disfuncția gastrică. Alterarea acestor mecanisme determină apariția refluxului gastroesofagian patologic. Dintre aceste mecanisme, sfincterul esofagian inferior joacă rolul principal [6,7]. Acesta este un sfincter fiziologic situat la nivelul porțiunii abdominale a esofagului și care se opune refluxului conținutului gastric în esofag. Alterarea acestuia, fie sub forma unei relaxări tranzitorii, fie sub forma unei hipotonii, este frecvent întâlnită la pacienții cu BRGE. Dacă în mediu numărul de relaxări fiziologice al SEI este de 20 – 30 ori cu o durată de cel mult 5 minute în 24 h, atunci în cazuri patologice acest număr depășește cifra de 50 și durează cel puțin 5 minute în 24 h [5,7].

Aparent, nu numai consumul anumitor produse, dar și volumul și frecvența acestora poate juca un rol în cauzarea / agravarea simptomelor bolii. Astfel creșterea volumului gastric în condiții de supraalimentație determină creșterea presiunii intraabdominale la valori ce depășesc presiunea bazală a sfincterului esofagian inferior, determinând relaxarea acestuia, favorizând refluxul, iar distensia gastrică prin aerofagie sau supraalimentație prelungită, ducând la scurtarea lungimii SEI în porțiunea intraabdominală [7,8].

Influența produselor alimentare asupra structurilor gastroesofagiene, care participă la dezvoltarea BRGE este reprezentată în tabelul 1.

Etiopatogenia factorilor alimentari

Proteinele. Consumul de proteine reduce frecvența regurgitațiilor și a vărsăturilor, ameliorează accesele de reflux, asigură un aport energetic necesar, menține osmolaritatea și aportul de calciu necesar unei bune funcționări a SEI, care ar preveni refluxul gastroesofagian. Studiile timpurii au indicat că proteinele au crescut presiunea SEI, permițând astfel închiderea sfincterului și reducând refluxul.

Tabelul 1.

Efectele grupelor de alimente asupra SEI, pH și mucoasei gastroesofagiene în BRGE

Alimentele	Stimularea secreției gastrice	Neutralizarea/ Inhibarea secreției gastrice	Stimularea motilității SEI	Inhibarea motilității SEI	Produce iritative	Produce care duc la distensia gastrică
Proteinele	-	-	+	-	-	-
Lipidele	+	-	-	+	-	+
Fast-food	-	-	-	+	-	+
Carbhidrați	+	-	-	+	-	+
Fruite (non-citrice)	-	+	-	-	-	-
Fruite (citrice)	+	-	-	-	+	-
Legumele	-	+	+			
Băuturi carbogazoase	+	-	-	+	-	-
Ciocolata	+	-	-	+	-	-
Cafeaua	+	-	-	-	-	-
Condimentele	-	-	-	-	+	-
Alcoolul	+	-	-	+	-	-

Rolul plastic al proteinelor este evident ilustrat de faptul că în lipsa lor se dereglează procesele de creștere, de reînnoire continuă și de reparare a uzurii celulelor și țesuturilor. Menținerea unei diete cu un aport adecvat de proteine cu conținut scăzut de grăsimi poate ajuta totuși la vindecarea mucoasei iritate sau a ulcerelor mucoasei gastroesofagiene [9].

Carbhidrații. Consumul unui nivel ridicat de carbhidrați se manifestă printr-o stază alimentară în stomac care poate dura câteva ore. De asemenea, distensia gastrică ca urmare a meselor voluminoase crește numărul de episoade de relaxare a sfincterului esofagian inferior, atât la subiecți sănătoși, cât și la pacienți cu boală de reflux gastroesofagian [6].

Dieta bogată în carbhidrați crește timpul de reflux acid, perioadele acide și timpul de relaxare a SEI. Acesta se produce din cauza creșterii pH gastric, ca urmare a mecanismului de acțiune a insulinei care pe de o parte, stimulează absorbția glucozei și sinteza lipidelor, în timp ce pe de altă parte, inhibă descompunerea lipidelor. Astfel un pH gastric crescut produce spasmul antrului piloric cu perturbări ulterioare a peristalticii normale gastroesofagiene din care rezultă apariția refluxului gastroesofagian [7,10].

Produsele acre, fructele și sucurile de fructe din cauza pH-ului scăzut sau osmolaritate crescută și produsele/mâncărurile condimentate datorită prezenței alcaloizilor iritanți, precum capsaicina stimulează anoreceptorii meca din esofag, care pot provoca simptome neplăcute, mai ales dacă leziunile inflamatorii ale membrana mucoasă sunt deja prezente în structura straturilor esofagului.

Ingestia dizaharidelor și amidonului prezintă cel mai mare interes, deoarece acești carbohidrați sunt absorbiți doar parțial în intestin, ulterior fiind supuși fermentației de către bacteriile colonice. S-a demonstrat că acest proces de fermentație induce eliberarea neurohormonală și relaxarea SEI, care poate duce la BRGE [10].

Lipidele. S-a demonstrat că lipidele, relaxează sfincterul esofagian inferior cu creșterea ulterioară a acceselor de reflux acid în esofag și simptomele, inclusiv arsuri la stomac, plenitudine și greață, la pacienții cu BRGE. După cum s-a discutat anterior, grăsimea este densă caloric, iar digestia necesită adesea secreția de potențiali iritanți esofagieni (adică, săruri biliare) și mediatori neurohormonali ai tonului SEI (adică, colecistochinină (CCK))[7]. Studiile au arătat că CCK mediază, cel puțin parțial, efectele grăsimilor asupra golirii gastrice, motilitatea intestinală și aportul de energie. În plus, încetinirea golirii gastrice produsă de lipide, ca urmare a relaxării fundice, contribuie în continuare la creșterea numărului de refluxuri [11].

Alcoolul. Alcoolul este unul dintre factorii alimentari, principali, de risc pentru dezvoltarea și/sau agravarea simptomelor caracteristice BRGE. Băturile alcoolice intră direct în contact cu mucoasa esofagiană și gastrică și poate provoca leziuni directe ale mucoasei, dar în același timp produce și spasmul sfincterului Oddi. Efectul bauturilor alcoolice constă în creșterea presiunii intraluminală cu dezvoltarea stazei gastrice, care va produce relaxări tranzitorii sau/și permanente a SEI [12].

La baza dezvoltării stă procesul de metabolizare a alcoolului. Descompunerea alcoolului de către alcool dehidrogenază (ADH) este calea cea mai frecventă întâlnită la subiecții care consuma alcool. Alcoolul este metabolizat de ADH într-o substanță foarte toxică numită acetaldehidă. Efectele acetaldehidei asupra structurilor gastroesofagiene sunt – contracția defectuasă a SEI și deteriorarea peristaltismului esofagian, până la absența acestora, golirea gastrică întârziată, producția de acid gastric, precum și refluxul biliar [13].

Concentrația în ser de alcool a constituit mai mult de 117 mg/dl, în timp ce conform cercetărilor lui Mayer și a colab. nivelul concentrației în ser de până la 70 mg/dl, nu provoacă modificări a mucoasei gastrointestinale. Pentru a provoca modificări de structură este destul de a depăși cu 1 mg/dl concentrația în ser de alcool și simptomele BRGE nu se vor lăsa mult așteptate.

Ferdinandis și colab. au studiat asocierea dintre activitatea motorie esofagiană și alcoolismul cronic. Douăzeci și patru de ore de pH-metrie și manometrie esofagiană ambulatorie au fost efectuate la subiecții care consuma alcool cronic și la subiecții

care consuma alcool pe perioada cercetării. Rezultatele studiului arată o tendință spre hipertensiune și hipercontractilitate a SEI la subiecții alcoolici care suferă de neuropatie autonomă alcoolică și o hipotensiune și hipocontractilitate la subiecții care au consumat alcool în timpul experimentului [12,13].

Efectele alcoolului sunt directe și indirecte asupra mucoasei gastroesofagiene, ceea ce face ca simptomele BRGE să fie tardive la o anumită categorie de persoane, din cauza consumului periodic și a cantităților mici de alcool, cu modificări severe a mucoasei gastrointestinale, care își vor face apariția peste zeci de ani. La fel efectul alcoolului poate avea o evoluție de distrugere a mucoasei gastrointestinale fulminantă, din cauza consumului sistematic, în cantități diferite sau a consumului de alcool în cantitate mare într-o perioadă de câteva ore [14].

Riscul dezvoltării BRGE și a complicațiilor severe în consumul de alcool acut este cu 55% mai mare decât în consumul cronic.

Fumatul. Un exemplu comun de afecțiune care poate fi exacerbată de fumatul de țigară este BRGE. O alta cale de progresie a BRGE cauzată de fumat este cea de a împiedica tratarea și/sau revenirea maximal posibilă la normal a structurilor afectate în această patologie [16].

Factorul care acționează nemijlocit asupra structurilor gastroesofagiene este nicotina. Nicotina tinde să relaxeze sfincterul esofagian inferior. Pe de alta parte nicotina acționează la nivel mezogastric prin afectarea pereților vaselor sangvine și hipoxia țesuturilor cu inhibarea procesului de regenerare a mucoasei esofagogastrice. Nicotina poate interfera și cu mușchii care ajută la deplasarea alimentelor dinspre esofag spre stomac. Nicotina s-a demonstrat că reduce presiunea sfincteriană a SEI, astfel e necesar de o concentrație a nicotinei în sânge de 16-50 ng/ml pentru a produce modificări în structura acestuia. Aceasta este posibil din cauza persistenței nicotinei în sânge chiar și în absența fumatului. Efectul nicotinei poate persista mai mult 8 ore de la ultima țigară fumată la persoanele fumătoare și până la 8ore la fumătorii asimtomatici, care s-au aflat pe toată perioada zilei în contact cu un fumător. La fel, fumatul este asociat cu o cantitate semnificativă de înghițire a aerului și distensia gastrică ulterioară. Aceasta poate servi ca stimul de declanșare a relaxărilor tranzitorii ale sfincterului esofagian inferior [5,7].

Fumatul determină stomacul să producă mai mult acid, crescând riscul ca sucul gastric să fie refulat în esofag din cauza spasmului sfincterului Oddi. De asemenea, fumatul pare să facă acidul din stomac mai intens și mai dăunător prin promovarea transferului sărurilor biliare din intestine în stomac [11]. Fumătorii produc mai puțină salivă și prin urmare, au o capacitate mai mică de a neutraliza acidul refluxat.

Discuții. Pacientul diagnosticat cu BRGE pentru combaterea simptomelor este nevoit să își modifice stilul de viață. Pașii include renunțarea la fumat (și la alte produse care conțin nicotină), renunțarea la alcool și cafea, mesele trebuie să conțină o cantitate mai mică de alimente, scăderea în greutate în cazul persoanelor supraponderale / obeze, sunt necesare 5-6 mese pe zi, evitarea corsetele și a îmbrăcăminții prea stramte în zona abdominală, evitarea exercițiilor fizice după mâncare, alimentarea adecvată pe parcursul întregii zile, evitarea gumei de mestecat, a alimentelor prea fierbinti, prea dulci, prea sarate și a alimentelor procesate [6,16].

Cu scopul prevenirii, ameliorării simptomelor caracteristice pentru BRGE, produsele alimentare au fost împărțite în două grupe, alimente permise și alimente interzise [8]. Pe categorii și exemple de alimente, acestea sunt reprezentate în tabelul 2.

Tabelul 2.

Alimentele permise și interzise în BRGE

Alimente	Permise	Interzise
Fructe	Mere, suc de mere, banane, pere, piersici, pepene galben, căpșuni, struguri.	Portocale și sucul de portocale, lămâi și limonada, grapefruit și sucul de grapefruit, afine și sucul de afine.
Legume	Cartofi copti, cartofi dulci, broccoli, varză, morcovi, fasole verde, mazăre, salată verde, sparanghel.	Ceapa crudă, ardei, ridichi, usturoi, suc de roșii și produsele pe bază de roșii.
Carne	Carne de vită slabă, piept de pui fără piele, pește fără adaos de grăsimi, carne de curcan albă.	Carne de vită grasă, carne prăjită, aripi de bivoli.
Lactate	Brânză feta sau brânză de capră, cremă de brânză slabă, smântână slabă, brânză de soia cu conținut scăzut în grăsimi. Lapte degresat 1-2 %, iaurt slab sau lipsit de grăsimi.	Lapte integral (4%), cacao cu lapte, înghețată, cremă de brânză bogată în grăsimi sau smântână grasă.
Cereale	Cereale din tărate sau fulgi de ovăz, pâine de porumb, biscuiți graham, covrigei, orez (brun sau alb), prăjituri de orez, mei, quinoa.	Produse din cereale bogate în grăsimi (pâine sau produse fabricate cu lapte integral, brânză).
Grăsimi/ Cordimente	Sosuri pentru salată cu un conținut scăzut de grăsimi, busuioc, cimbru, salvie, oregano, hummus, sosuri slabe în grăsimi.	Toate uleiurile vegetale sau animale. Sosuri iuți, muștar, piper negru, oțet, curry, murături, mentă.
Băuturi	Apa, ceaiuri de plante, băuturi non-citrice, lapte degresat (1-2%).	Băuturi carbogazoase, cofeinizate, alcool, lapte integral (3,5-4%).
Desert	Deserturi fără grăsimi sau cu un conținut redus în grăsimi (< 3g).	Ciocolata și dulciurile bogate în grăsimi.

Toate aceste momente și o alimentație bine determinate după tipul și gravitatea bolii reprezintă cheia spre combaterea apariției simptomelor BRGE, creșterea calității vieții și un prognostic favorabil pentru fiecare pacient.

Concluzii:

1. Relația dintre consumul de alcool, fumatul și dezvoltarea BRGE rămâne a fi cea mai importantă cauză a dezvoltării BRGE. Expunerea esofagului și stomacului la alcool poate provoca leziuni directe ale mucoasei esofagiene și gastrice. Acetaldehida toxică metalizată din alcool și nicotina din țigară duc la disfuncția severă a SEI, la peristaltismul esofagian exagerat și secreția anormală de acid gastric.
2. În BRGE, dieta pacientului, în care se găsesc produse alimentare categorizate ca interzise, influențează motilitatea sfincterului esofagian inferior, aciditatea și distensia gastrice, cu agravarea simptomelor deja existente fiind o cauză insuficient cercetată a complicațiilor și recidivelor acestor simptome.
3. BRGE în mod semnificativ afectează calitatea vieții. Astfel, o dietă individualizată în special una mediteraneană este recomandată pentru pacienții cu BRGE pentru a îmbunătăți controlul și prevenirea simptomelor acestei boli.

Bibliografia

1. Eusebi, L., H. et al. Global prevalence of, and risk factors for, gastroesophageal reflux symptoms: a meta-analysis. *Gut*. 2018. doi:10.1136/gutjnl.2016.313589
2. Scorpan, A., Istrati, V., Calin, G., Scurtu, A., Botezatu A., Bodrug, N. The epidemiology of the gastroesophageal reflux disease (gerd) in the republic of moldova. Scientific collection *.Intercof*. 2020, Vol. 3, P. 36
3. Richter, J., E. et al. Presentation and Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology*. 2017. doi: 10.1053/j. gastro.2017. 07. 045
4. Istrati, Valeriu; Scorpan, Anatolie; Nafoiniță, Albina; Scurtu, Alina; Hotineanu, Raisa; Gavriliuc, Svetlana; Condratchi, Ludmila. Sindromul Bergman și boala de reflux gastroesofagian. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2013, nr. 5(50), pp. 34-36. ISSN 1729-8687.
5. Пахомова, И., Г. Барышникова, Н., В. Современный взгляд на терапию ГЭРБ: возможности патогенетической и симптоматической терапии РМЖ. *Медицинское обозрени*. 2019, №3.
6. MacFarlane NG. Digestion and absorption. *Anesth Int Care Med* 2018. 19:125-7.
7. Karamanolis, G., Sifrim, D. Developments in Pathogenesis and Diagnosis of Gastroesophageal Reflux Disease. *Curr. Opin. Gastroenterol*. 2017. N 23 (4), P. 428-433.
8. Mone I, Kraja B, Bregu A, et al. Adherence to a predominantly Mediterranean diet decreases the risk of gastroesophageal reflux disease: a cross-sectional study in a South Eastern European population. *Dis Esophagus*. 2016. 29:794-800.
9. Newberry C, Lynch K. The role of diet in the development and management of gastroesophageal reflux disease: why we feel the burn. *J Thorac Dis* 2019. doi: 10.21037/jtd.2019.06.42

10. Wu, K.-L., Kuo, C.-M., Yao, C.-C., Tai, W.-C., Chuah, S.-K., Lim, C.-S., & Chiu, Y.-C. The effect of dietary carbohydrate on gastroesophageal reflux disease. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2018. doi:10.1016/j.jfma.2017.11.001
11. Van Boxel, O. S., ter Linde, J. J. M., Oors, J., Otto, B., Feinle-Bisset, C., Smout, A. J. P. M., & Siersema, P. D. Duodenal lipid-induced symptom generation in gastroesophageal reflux disease: role of apolipoprotein A-IV and cholecystokinin. *Neurogastroenterology & Motility*. 2012. 24(4), 350–e168. doi:10.1111/j.1365-2982.2012.01880.x
12. Pan, J., Cen, L., Chen, W., Yu, C., Li, Y., & Shen, Z. Alcohol Consumption and the Risk of Gastroesophageal Reflux Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Alcohol and Alcoholism*. 2018 doi:10.1093/alc/alcy063
13. Chen, S., Wang, J., & Li, Y. Is alcohol consumption associated with gastroesophageal reflux disease?. *Journal of Zhejiang University SCIENCE B*. 2010. 11(6), 423–428. doi:10.1631/jzus.b1000013
14. Chari, S., Teyssen, S., Singer, M.V. Alcohol and gastric acid secretion in humans. *Gut*. 2015. 34(6):843-847. doi:10.1136/gut.34.6.843
15. Zalvan CH, Hu S, Greenberg B, et al. A Comparison of Alkaline Water and Mediterranean Diet vs Proton Pump Inhibition for Treatment of Laryngopharyngeal Reflux. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2017. 143:1023-9.
16. Еремина, Е., Ю. и соавт. Лечение пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Все ли вопросы решены? Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2018, №5, С. 32-39.

CZU: 616.24-002.5.COVID-19

INFECȚIA COVID-19 LA BOLNAVII CU TUBERCULOZĂ DIN MUN. CHIȘINĂU

Osipov Tatiana¹, Tudor Elena², Stanceva Marina³, Niguleanu Adriana¹, Onofraș Maria¹, Malic Alina¹

¹Disciplina Pneumologie și Alergologie, IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

²IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”

³IMSP Spitalul Municipal de Ftiziopneumologie

Autor corespondent: Malic Alina; e-mail: alina.malic@usmf.md

Rezumat

Datorită eforturilor comune ale statelor și ale comunităților medicale, în ultimii ani s-a reușit să se stabilizeze situația prin tuberculoză. 2020 a adus umanității o nouă provocare sub forma unei pandemii – o infecție COVID-19. Crizele economice, o scădere a nivelului de trai în rândul populației generale au afectat întotdeauna negativ indicatorii epidemiologici ai tuberculozei, așa că ar trebui de așteptat acum un impact negativ similar asupra acestora. A fost analizată structura demografică, formele clinice și radiologice ale tuberculozei și COVID-19. Examinarea și tratamentul a 63 de pacienți identificați în 2020 s-au efectuat la IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”. Tuberculoza, confirmată prin metode bacteriologice și molecular-genetice. Infecție cu coronavirus a fost identificată printr-un test pozitiv de reacție polimerazei în lanț pentru SARS-CoV-2. Tuberculoza la 43 de pacienți a fost depistată concomitent cu COVID-19, la 20 de persoane infecția cu coronavirus a evoluat pe fondal de TB. Au predominat formele diseminate de tuberculoză - 50,8%; 36,5% au avut leziuni la două sau mai multe organe și sisteme, ceea ce este asociat cu o proporție mare (54,0%) de pacienți HIV pozitivi cu un stadiu avansat al bolii. 20,6% din cazurile de coinfecție s-au încheiat cu deces. Astfel, putem presupune un posibil efect agravant al tuberculozei asupra COVID-19 în cazul formelor severe sau extinse ale acestor boli.

Cuvinte-cheie: infecție cu coronavirus, COVID-19, SARS-CoV-2, tuberculoză, infecție HIV, coinfecție

Summary

COVID-19 infection in tuberculosis patients in the municipality of Chisinau

Thanks to the combined efforts of the states and medical communities, in recent years it has been possible to stabilize for tuberculosis. 2020 brought a new challenge to humanity in the form of a previously unknown disease pandemic - COVID-19 infection. Economic crises, a decrease in the standard of living among broad sections of the population have always had an adverse effect on the epidemiological indicators of tuberculosis, so a similar negative impact on them should be expected now. To attempt to analyze the demographic structure, clinical and radiological forms of tuberculosis and COVID-19. Examination and treatment of 63 patients were carried out in 2020 in the Municipal Clinical Hospital of Ftiziopneumology. Tuberculosis, confirmed by conventional bacteriological and molecular-genetic methods. The coronavirus infection was verified by a positive polymerase chain reaction test for SARS-CoV-2. Tuberculosis in 43 patients was detected simultaneously with COVID-19, in 20 people coronavirus infection was diagnosed in TB patients. Disseminated forms of tuberculosis prevailed - 50.8%; in 36.5%, two or more organs and systems were affected, which is associated with a high proportion (54.0%) of HIV-positive patients. Lung damage with COVID-19 was noted in 36.5%. Fatal outcomes ended in 20.6% of cases of coinfection. An assumption was made about the possibility of an aggravating effect of tuberculosis on COVID-19 in the case of severe or widespread forms of these diseases.

Keywords: coronavirus infection, COVID-19, SARS-CoV-2, tuberculosis, HIV infection, coinfection

Rezюме**Инфекция COVID-19 у больных туберкулезом в мун. Кишинев**

Благодаря объединённым усилиям государств и медицинских сообществ в последние годы удавалось сдерживать ситуацию по туберкулёзу. 2020 г. принёс человечеству новый вызов в виде пандемии неизвестной ранее болезни – инфекции COVID-19. Экономические кризисы, снижение уровня жизни среди широких слоёв населения всегда неблагоприятно отражались на эпидемиологических показателях туберкулёза. Были проанализированы демографические данные, клинико-рентгенологические формы туберкулёза и COVID-19, а также течения и исхода заболевания у пациентов с указанной коинфекцией. Обследование и лечение 63 пациентов, выявленных в 2020 проводилось в Институте Фтизиопульмонологии «Кирилл Драганюк». Туберкулёз был подтверждён бактериологическими и молекулярно-генетическими методами. Новая коронавирусная инфекция была выявлена положительным тестом полимеразно-цепной реакции на SARS-CoV-2. Туберкулёз у 43 больных был обнаружен одновременно с COVID-19, у 20 человек он предшествовал коронавирусной инфекции. Преобладали диссеминированные формы туберкулёза – 50,8%; в 36,5% имело место поражение двух и более органов и систем, что связано с высокой долей (54,0 %) ВИЧ-положительных пациентов. Поражение лёгких при COVID-19 отмечено в 36,5%. Летальным исходом завершились 20,6% случаев коинфекции, приведена структура причин смерти. Таким образом, можно предположить о возможномотягощающем влиянии туберкулёза на COVID-19 в случае тяжёлых или распространённых форм этих заболеваний.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, COVID-19, SARS-CoV-2, туберкулез, ВИЧ-инфекция, коинфекция.

Introducere. Până în prezent, tuberculoza a fost una dintre cele mai periculoase boli infecțioase, răspândită pe toate continentele și provocând până la 1,5 milioane de decese anual. Datorită eforturilor conjugate ale statelor și ale comunităților medicale, în ultimii ani s-a reușit să se stabilizeze situația și într-o serie de țări chiar să se reducă incidența și mortalitatea prin tuberculoză.

Anul 2020 a adus umanității o nouă provocare sub forma unei pandemii a unei boli necunoscute anterior – o nouă infecție cu coronavirus sau COVID-19. Răspândirea largă și rapidă a acestei infecții respiratorii acute a dus nu numai la victime mari, ci și la introducerea unor măsuri de carantină în majoritatea țărilor și la restricții serioase în multe domenii ale activității umane. Crizele economice și scăderea nivelului de trai în rândul populației generale au avut întotdeauna un efect nefavorabil asupra indicatorilor epidemiologici ai tuberculozei, așa că ar trebui de așteptat acum un impact negativ similar asupra acestora [1, 2].

Pandemia de COVID-19 afectează și activitatea zilnică a unităților de sănătate. Aceasta a avut ca rezultat suspendarea măsurilor preventive pentru depistarea precoce a tuberculozei, creșterea numărului de eliminatori de bacili și creșterea cazurilor de infecție în focarele epidemiologice și începerea tardivă a tratamentului formelor generalizate și acut progresive de tuberculoză. Toți acești factori sunt de așteptat să conducă la o creștere a morbidității și mortalității prin tuberculoză [3-5]. Dacă există o mulțime de predicții despre impactul negativ al pandemiei de COVID-19 asupra indicatorilor epidemiologici ai tuberculozei, atunci care este interacțiunea clinică a acestor două boli în prezența coinfecției?

Unul dintre primele rapoarte pe această temă a fost un articol al autorilor italieni bazat pe 49 de observații clinice efectuate în 8 țări diferite în primele

luni ale pandemiei [6]. Cohorta descrisă a inclus 42 de pacienți cu tuberculoză activă și 7 cu modificări reziduale post-tuberculoase în plămâni. Primul pacient cu COVID-19 și modificări post-tuberculoase în plămâni a fost depistat în Italia pe 12 martie 2020. În majoritatea (53%), tuberculoza a precedat depistarea COVID-19, în rest, ambele diagnostice au fost puse pentru prima dată aproape simultan. În ciuda faptului că cercetătorii au identificat un subgrup de pacienți (28,5%) la care diagnosticul de COVID-19 a fost detectat cu câteva zile sau chiar săptămâni înainte de tuberculoză, o astfel de ordine, aparent, ar trebui considerată formală și se poate vorbi doar despre depistarea ulterioară a tuberculozei, dar nu și despre debutul bolii [7].

Autorii au analizat vârsta, statutul social al pacienților, durata tratamentului antituberculos anterior la cei care l-au primit, sensibilitatea la medicament a agentului cauzal al tuberculozei, simptomele clinice, imaginea cu raze X, metodele de tratare a COVID-19, precum și nivelul mortalității (care s-a ridicat la 12,3%). 83,3% dintre cei decedați aveau peste 60 de ani și aveau cel puțin o boală concomitentă.

Într-un alt studiu [8], cohorta descrisă mai sus a fost analizată în comparație cu un grup de 20 de pacienți cu aceeași co-infecție care au fost internați consecutiv într-un singur spital situat în nordul Italiei [9]. În cel de-al doilea grup au fost mai mulți migranți (85,0 vs. 53,1%), din cauza cărora vârsta medie, incidența comorbidității și, în final, mortalitatea (5% vs. 14,3%) au fost mai mici.

Au existat, de asemenea, observații de cazuri clinice izolate de co-infecție cu tuberculoză de diferite localizări și COVID-19 [10–13].

Scopul cercetării. Studiarea structurii demografice, formelor clinice și radiologice cazurilor de tuberculoză și infecții cu coronavirus cu dezvoltarea lor simultană, caracteristicile diagnosticului, evoluției și rezultatului acestora.

Material și metode. Materialul studiului a fost 63 de pacienți cu co-infecție tuberculoză + COVID-19, care au fost internați în 2020 în IMSP Institutul de Ftiziopneumologie “Chiril Draganiuc”. Grupul de subiecți a inclus doar pacienți care se aflau în grupul activ de observație; persoanele cu vindecare clinică a tuberculozei sau cu modificări post-tuberculoase reziduale la nivelul organelor respiratorii nu au fost luate în considerare. Metode de cercetare: radiografie, tomografie computerizată, bacterioscopie, studii bacteriologice folosind medii solide și lichide (BACTEC), metode genetice moleculare (GeneXpert), test PCR pentru SARS-CoV-2, analize clinice și biochimice.

Rezultate și discuții. Printre cei 63 de pacienți examinați, au fost 47 de bărbați (vârsta 24-75 de ani; vârsta medie 44,0 ani) și 16 femei (24-86 de ani; 47,3 ani). Vârsta medie globală a fost de 44,8 ani. 42 de pacienți erau rezidenți ai Chișinăului și a suburbiilor, 11 rezidenți ai altor regiuni, 8 cetățeni străini și 2 persoane fără loc stabil de trai. 43 au fost transferați din spitalele generale sau din spitalul de tuberculoză, 20 au fost preluați cu ambulanța sau îndreptați din ambulatoriu.

În majoritatea 43 (68,3%) de persoane – tuberculoza a fost depistată aproape concomitent cu infecția cu coronavirus: 35 de pacienți cu tuberculoză diagnosticați pentru prima dată în viață, 8 cu recidivă. În cadrul acestui subgrup, pacienții infectați cu HIV care se aflau în stadiul C₂ sau C₃ al bolii au fost înregistrate mai frecvent – 23 (53,5%) de persoane.

Restul 20 de persoane (31,7%) au fost deja la evidența cu tuberculoza și au primit chimioterapie tuberculostatică adecvată în condiții de spital sau ambulatoriu timp de o lună sau mai mult. Mulți dintre ei au fost deja internați cu dinamică clinică și radiologică pozitivă în organul afectat; în unele cazuri, procesul specific a fost caracterizat în fază de resorbție și uneori chiar de indurație. Persoanele infectate cu HIV reprezentau 50,0% (10 persoane) în acest subgrup.

În toate cazurile, infecția cu coronavirus a fost confirmată printr-o PCR pozitivă, test pentru SARS-CoV-2. Depistarea oficială a COVID-19 cu câteva zile sau chiar săptămâni mai devreme decât pacientul a fost diagnosticat cu tuberculoză, evident, nu ar trebui să însemne că s-a îmbolnăvit mai târziu de COVID-19. Aceasta înseamnă doar că, datorită infecției virale, care a servit drept motiv pentru o examinare aprofundată, a fost posibilă identificarea tuberculozei cu evoluția torpidă. În plus, intervalul dintre diagnosticul COVID-19 și depistarea tuberculozei poate fi prelungit în cazurile în care pneumonia virală extinsă îngreunează vizualizarea focarelor de tuberculoză și are un fel de efect de mascare până la începerea dezvoltării sale inverse.

Modificările interstițiale ale plămânilor inerente leziunilor virale au fost prezente în diferite grade la 23 de pacienți (36,5%). Forma predominantă (50,8%) de tuberculoză clinică și radiologică în cohorta examinată a fost diseminată (32), inclusiv tuberculoza pulmonară miliară (2). 23 de persoane (36,5%) au avut leziuni la două sau mai multe organe și sisteme (adică, tuberculoză generalizată), ceea ce se explică printr-un număr semnificativ de pacienți cu infecție HIV avansată.

Deces a avut loc în 13 cazuri (20,6%) - la 10 bărbați și 3 femei (vârsta medie 49,3 ± 4,7 ani), 10 dintre ei au avut infecție cu HIV în stadii de SIDA. Infecția cu coronavirus ca principală cauză de deces a fost stabilită doar la 2 pacienți HIV negativi cu tuberculoză tratată sau aproape vindecată (inclusiv 1 cu leziuni exclusiv extrapulmonare), ceea ce exclude practic influența acestei comorbidități asupra evoluției COVID-19. Boala de bază combinată „HIV complicat de tuberculoză răspândită și COVID-19” a fost găsit în 2 cazuri. La examenul post-mortem sunt prezente atât leziuni tuberculoase de organe multiple, cât și semne de pneumonie virală. Se înțelege că infecția cu coronavirus a acționat aici ca o boală concurentă, totuși, este important de menționat că imunodeficiența la acești indivizi (nivelul mediu al limfocitelor CD4 este de 30,9 ± 15,9 celule/μl) și gradul de generalizare a tuberculozei au fost atât de severe încât probabilitatea decesului a fost foarte mare chiar și în absența COVID-19. La 5 pacienți care au murit din cauza tuberculozei asociate cu HIV, infecția cu coronavirus a fost considerată o boală concomitentă. 2 persoane infectate cu HIV au murit din alte cauze care nu au legătură directă nici cu tuberculoză, nici cu COVID-19 (spondilodiscita nespecifică cu infecție purulentă generalizată și intoxicație cu substanțe psihoactive). Un pacient a murit de tuberculoză, în timp ce infecția cu coronavirus a fost în acest caz doar o constatare de laborator post-mortem.

Doar o dată din toate cazurile enumerate, tuberculoza a fost detectată post-mortem: în acest caz, un examen histologic a evidențiat o formă limitată de tuberculoză infiltrativă a lobului superior pe fondul unei infecții virale totale a plămânilor (o combinație de COVID-19, pneumocystis și pneumonie cu citomegalovirus).

Vorbind despre co-infecției cu tuberculoza + COVID-19, este imposibil să nu observăm că statutul HIV al pacienților a avut un impact serios asupra rezultatului [în cazurile descrise].

După cum se poate observa din datele de mai sus, în rândul pacienților HIV pozitivi cu co-infecție tuberculoză + COVID-19, rata mortalității (30,3%) a fost semnificativ mai mare decât în rândul pacienților HIV negativi (10,0%) ($p < 0,05$).

Concluzie. Pe baza unui număr destul de mic a pacienților studiați, este destul de dificil să se judece fără ambiguitate ce impact are tuberculoza asupra evoluției unei infecții cu coronavirus. Aparent, efectul agravant al unei infecții cu tuberculoză activă asupra COVID-19 este posibil numai în formele sale severe (tuberculoză respiratorie generalizată sau diseminată) cu o evoluție severă simultană a COVID-19. Desigur, prezența infecției cu HIV în stadiul C₂ și mai sus agravează prognosticul. În ceea ce privește efectul opus (COVID-19 asupra tuberculozei), este puțin probabil ca formele moderate și ușoare de infecție acută cu coronavirus să aibă vreun efect semnificativ asupra procesului de tuberculoză, care este controlat prin chimioterapie și are o anumită inerție. Consecințele pe termen lung ale COVID-19 în ceea ce privește riscul de reactivare a tuberculozei ar trebui evaluate la o dată ulterioară, după ce pacienții, revenindu-se după COVID-19, au părăsit pereții spitalului de boli infecțioase și au continuat tratamentul în spitalele de tuberculoză.

Declarație de conflict de interese. Autorii declară lipsa conflictului de interese.

Bibliografie

1. Wang Y, Xu J, Wang Y, Hou H, Shi L, Yang H. Prevalence of comorbid tuberculosis amongst COVID-19 patients: A rapid review and meta-analysis. In: *Int J Clin Pract.* 2021;75:e14867.
2. Wang Y, Feng R, Xu J, Hou H, Feng H, Yang H. An updated metaanalysis on the association between tuberculosis and COVID-19 severity and mortality. In: *J Med Virol.* 2021;93(10):5682-5686. doi:10.1002/jmv.27119.
3. Tian J, Yan S, Wang H, et al. Hanshiyi formula, a medicine for Sars-CoV2 infection in China, reduced the proportion of mild and moderate COVID-19 patients turning to severe status: a cohort study. In: *Pharmacol Res.* 2020;161:105127.
4. Du RH, Liang LR, Yang CQ, et al. Predictors of mortality for patients with COVID-19 pneumonia caused by SARS-CoV-2: a prospective cohort study. In: *Eur Res J.* 2020;55(5).
5. Hu Y, Wang T, Hu Z, et al. Clinical efficacy of glucocorticoid on the treatment of patients with COVID-19 pneumonia: a single-center experience. In: *Biomed Pharmacother.* 2020;130:110529.
6. Mo P, Xing Y, Xiao Y, et al. Clinical characteristics of refractory COVID-19 pneumonia in Wuhan, China. In: *Clin Infect Dis.* 2020.
7. World Health Organization. Global tuberculosis report 2021. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336069/9789240013131en.pdf>. Date last accessed: September 19, 202.
8. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. In: *N Engl J Med* 2020; 382(18):1708-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
9. Xu XW, Wu XX, Jiang XG, et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARSCov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. In: *BMJ* 2020;368:m606. doi: 10.1136/bmj.m606.
10. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. In: *Lancet* 2020; 395(10229): 1054-1062.
11. Ong CWM, Migliori GB, Raviglione M, et al. Epidemic and pandemic viral infections: impact on tuberculosis and the lung. A consensus by the World Association for Infectious Diseases and Immunological Disorders (WAidid), Global Tuberculosis Network (GTN) and members of ESCMID Study Group for Mycobacterial Infections (ESGMYC). In: *Eur Respir J* 2020; 56(4): 2001727. doi: 10.1183/13993003.01727-2020.
12. Migliori GB, Thong PM, Akkerman O, et al. Worldwide Effects of Coronavirus Disease Pandemic on Tuberculosis Services, January-April 2020. In: *Emerg Infect Dis.* 2020;26(11):2709-2712.
13. McQuaid C F, Vassall A, Cohen T, et al. The impact of COVID-19 on TB: a review of the data. In: *Int J Tuberc Lung Dis* 2021; 25(6):436-446.

CZU: 616.34-022.7:579.852.13:616.98:578.834.1

INFECȚIA CU *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* LA PACIENȚII CU COVID-19, TRATAȚI ÎN CADRUL SCM „SFÂNTUL ARHANGHEL MIHAIL”

Postoronca Svetlana¹, Bugai Rodica², Cazacu Veronica¹, Chișlaru Svetlana¹, Eșanu Loreta¹, Conareva Lilia¹

¹SCM „Sfântul Arhanghel Mihail”

²USMF „Nicolae Testemițanu”

Autor corespondent: Svetlana Postoronca, e-mail: sasha555-81@mail.ru

Rezumat

Boala coronavirus (*Coronavirus Disease 2019*), care este cauzată de infecția cu sindromul respirator acut sever coronavirus 2 (*SARS-CoV-2*), include predominant simptome pulmonare, cu toate acestea, <10% din cazuri includ și evenimente gastrointestinale, inclusiv dureri abdominale, diaree și vărsături. Printre infecțiile dobândite în spital, infecția cu *Clostridioides difficile* (ICD) reprezintă una dintre cele mai importante amenințări la nivel mondial pentru sănătatea publică. Infecția cu ICD este cea mai frecventă cauză de diaree asociată cu antibiotic. Aceasta reprezintă 15-25% din toate episoadele de diaree asociată cu

antibiotice. Frecvența co-infecțiilor cu *Clostridium difficile* la pacienții cu COVID-19 a crescut în timpul pandemiei. Scopul studiului a fost de a evalua frecvența, caracteristicile clinice și factorii de risc asociați cu ICD la pacienții cu COVID-19 tratați în SCM „Sfântul Arhanghel Mihail”, care a confirmat 35 de pacienți cu ICD COVID-19 pozitivi; 21 - femei și 14 - bărbați; vârsta medie fiind de 68 de ani $\pm 2,75$, variind de la 40 la 97 de ani. Studiul a demonstrat că vârsta peste 60 de ani, tratamentul antibacterian pe termen lung cu spectru larg de acțiune, imunosupresoarele, prezența comorbidităților, tratamentul cu inhibitori ai pompei de protoni au fost factori de risc pentru apariția ICD la pacienții cu COVID-19.

Cuvinte-cheie: COVID-19, infecția cu *Clostridioides difficile*

Summary

Clostridium difficile infection in patients with COVID-19 treated in CMH „St. Archangel Mihail”

Coronavirus disease (COVID-19), which is caused by infection with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), predominantly includes pulmonary symptoms; however, <10% of cases also include gastrointestinal events, including abdominal pain, diarrhea, and vomiting. Among hospital-acquired infections, *Clostridioides difficile* infection (CDI) represents one of the most important global public health threats. CDI infection is the most common cause of antibiotic-associated diarrhea. This accounts for 15-25% of all episodes of antibiotic-associated diarrhea. The frequency of co-infections with *Clostridium difficile* in patients with COVID-19 increased during the pandemic. The aim of the study was to evaluate the frequency, clinical features and risk factors associated with CDI in patients with COVID-19 treated in CMH „Sfântul Arhanghel Mihail”, that confirmed 35 ICD positive COVID-19 patients; 21 were women and 14 - men; the average age was 68 years $\pm 2,75$, ranging from 40 to 97 years. The study demonstrated that age older than 60 years, long-term antibacterial treatment with a broad spectrum of action, immunosuppressives, the presence of comorbidities, treatment with proton pump inhibitors were risk factors for the occurrence of CDI in patients with COVID-19.

Keywords: COVID-19, *Clostridioides difficile* infection

Резюме

Инфекция *Clostridium difficile* (CDI) у больных COVID-19, пролеченных в ГКБ „Св. Архангел Михаил»

Коронавирусное заболевание (COVID-19), вызываемое инфекцией коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2), включает преимущественно легочные симптомы; однако <10% случаев также включают желудочно-кишечные расстройства - боль в животе, диарею и рвоту. Среди внутрибольничных инфекций инфекция *Clostridioides difficile* (CDI) представляет собой одну из наиболее серьезных глобальных угроз общественному здравоохранению. CDI является наиболее частой причиной антибиотикоассоциированной диареи. Это составляет 15-25% всех случаев антибиотикоассоциированной диареи. Частота коинфекций *Clostridium difficile* у пациентов с COVID-19 увеличилась во время пандемии. Целью исследования была оценка частоты, клинических особенностей и факторов риска, связанных с CDI, у пациентов с COVID-19, пролеченных в ГКБ «Сфынтул Архангел Михаил», подтвердившей CDI -положительный статус у 35 пациентов с COVID-19; 21 женщины и 14 мужчин; средний возраст составил 68 лет $\pm 2,75$, в диапазоне от 40 до 97 лет. Исследование показало, что возраст старше 60 лет, длительная антибактериальная терапия широкого спектра действия, иммунодепрессанты, наличие сопутствующих заболеваний, лечение ингибиторами протонной помпы являются факторами риска возникновения CDI у пациентов с COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, инфекция *Clostridioides difficile*

Introducere. Pandemia COVID-19, declarată în martie 2020, a modificat semnificativ multe aspecte ale practicii medicale. În timpul pandemiei gastroenterologiei s-au confruntat cu numeroase manifestări digestive și hepatice ale infecției SARS- CoV2, care, la începutul pandemiei erau dificil de interpretat și de manageriat.

Diareea este unul dintre cele mai frecvente simptome digestive întâlnite la pacienții cu infecția SARS- Cov2, cu prevalența variabilă de la 2-50% [3, 4], care apare în rezultatul acțiunii directe a virusului asupra mucoasei intestinale prin receptorii ACE2 și dezechilibrul în microflora intestinală.

Într-adevăr, expresiunea mare a receptorilor ACE2 în COVID-19 prin care coronavirus-ul pătrunde în organism a fost detectată nu numai în celulele alveolare de tip II din plămâni, ci și la nivelul tractului gastrointestinal, cei mai puțini fiind în epiteliul

scuamos esofagian, iar majoritatea – în mucoasa gastrică glandulară, enterocite, colonocite, epiteliul rectal [5, 6]. Descoperirile în domeniul cercetării SARS-CoV-2, au scos în evidență tropismul virusului față de epiteliul tractului gastrointestinal, demonstrat prin identificarea acestuia în materiile fecale și a bioplatului intestinal.

Virusul COVID-19, care interacționează cu receptorii ACE2 de pe suprafața celulelor epiteliale ale mucoasei intestinale, poate contribui la dereglarea permeabilității sale, la dezvoltarea inflamației și, ca urmare, la apariția diareii [7].

Dar, paralel, se atestă și alte cauze ale dezvoltării enterocolitei la pacienții cu COVID-19, în special asocierea infecției cu *Clostridium difficile*.

Infecția determinată de *Clostridium difficile* (ICD) a devenit o problemă medicală și epidemiologică gravă, în special în statele dezvoltate. În ultimii

ani se observă creșterea semnificativă a incidenței și gravității ICD [1]. Riscul de majorare a incidenței ICD a crescut în perioada pandemiei COVID-19, fapt cauzat de prezența mai multor factori de risc: tratamentul spitalicesc de lungă durată, asociat cu administrarea medicației antibacteriene, deseori combinate, de lungă durată, existența portajului de *Clostridium difficile* (pacienții colonizați anterior) sau expunerea la *Clostridium difficile* (contactul cu un pacient cu ICD, contactul cu purtătorii *Clostridium difficile* sau cu obiectele și suprafețele contaminate), spitalizarea îndelungată în IMS; alți factori de risc individuali: vârsta înaintată, bolile cronice asociate, imunodepresia secundară bolilor sau tratamentelor, intervențiile chirurgicale/manipulări realizate pe tractul digestiv, medicația care reduce pH-ul sucului gastric.

În general, peste 70% dintre pacienți cu COVID-19 primesc antibiotice cu spectru larg, pentru tratamentul sau prevenirea co-infecțiilor, suprinfecțiilor bacteriene. Multe dovezi susțin că dezechilibrul microbiotei intestinale, apărut în urma terapiei îndelungate cu antibiotice, favorizează colonizarea cu *Clostridium difficile*. Orice antibiotic utilizat poate fi un factor de risc pentru dezvoltarea ICD. Principalele clase de antibiotice responsabile de creșterea riscului de enterocolită cu *Clostridium difficile* sunt cefalosporinele de generațiile III și IV, fluorochinolonele, lincosamidele (clindamicina) și carbapenemele. Din mai multe studii reiese că cei mai mulți pacienți care au primit terapie empirică cu moxifloxacină, cefoperazonă sau azitromicină, au fost cu risc major al inducției al ICD.

Deși ICD poate afecta persoanele de toate vârstele, vârstnicii constituie o populație vulnerabilă pentru aceasta infecție. S-a stabilit că o persoană de peste 65 de ani prezintă un risc de 10 ori mai mare de ICD, comparativ cu adultul tânăr. Ei sunt mai sensibili la contractarea unor infecții noi, cu riscuri suplimentare de a fi expuși la tratament antibacterian și de a dobândi ICD, iar capacitatea lor de apărare împotriva infecțiilor este deprimată. Toate aceste particularități evidențiază importanța atenționării suplimentare asupra ICD în timpul pandemiei COVID-19, în special asupra populației vârstnice [11,12].

Suprapunerea simptomelor gastrointestinale la pacienții cu COVID-19 cu simptomele asociate ICD conduce la subdiagnosticarea infecției cu *Clostridium difficile* și, respectiv, la inițierea întârziată a tratamentului adecvat. La pacienții cu COVID-19, care prezintă și diaree, testarea pentru *Clostridium difficile* trebuie efectuată de fiecare dată, deoarece pacienții cu infecția SARS-CoV2 sunt pacienți cu risc ridicat de ICD. Infecția determinată de *Clostridium difficile* duce nu numai la înrăutățirea calității vieții

pacienților, ci și la agravarea evoluției și prognosticului infecției COVID-19. Diagnosticul adecvat și tratamentul eficient sunt necesare pentru reducerea riscului pentru pacient, prevenirea răspândirii infecției și profilaxia recidivei [2]. Numărul tot mai mare de ICD nu este singurul motiv de îngrijorare pe plan mondial cu privire la aceasta infecție. În ultimii ani, una dintre provocările clinice la pacienți cu ICD o reprezintă formele recurente, adesea dificil de tratat. 15-30% dintre pacienți cu ICD cu răspuns inițial la tratamentul antibacterian prezintă un risc de recurență a infecției și este important de remarcat că acest risc crește semnificativ cu fiecare recurență [10].

Scopul lucrării a constat în evaluarea frecvenței, particularităților clinice și a factorilor de risc asociați ICD la pacienții cu COVID-19 tratați în SCM „Sfântul Arhangel Mihail”.

Material și metode. Am efectuat un studiu observațional în Spitalul Clinic Municipal „Sfântul Arhangel Mihail” din ianuarie 2021 până în aprilie 2022. În aceasă perioadă 35 de pacienți cu COVID-19 au fost testați pozitivi pentru ICD.

Au fost colectate date demografice, epidemiologice și clinice, cu acordul informat al pacienților.

Diagnosticul etiologic al ICD a fost confirmat prin metoda imunocromatografică, care detectează toxinele A/B în probele proaspete ale maselor fecale. Probele de mase fecale au fost colectate în recipientele sterile și prelucrarea probei s-a efectuat în primele 2 ore de la recoltare.

Rezultate. În rezultatul studiului 35 de pacienți cu COVID-19 au fost testați pozitivi pentru ICD. Dintre acestea, 21 (60%) au fost femei și 14 (40) - bărbați. Vârsta medie a fost de $68 \pm 2,75$ ani, variind de la 40 - la 97 de ani. 30 pacienți (85,7%) din grupul de studiu, au prezentat un debut al ICD la mai mult de 48 de ore de la internare. Dar 5 pacienți (14,5 %) cu COVID-19 și ICD au prezentat semne clinice specifice ICD până la internare.

În toate cazurile, debutul diareei și diagnosticul ICD au urmat diagnosticul de COVID-19. Semnele inflamatorii de laborator manifeste au fost observate la toți pacienții din grupul de studiu. Analiza ICD conform severității: la 19 pacienți (54,3%) s-a confirmat forma moderată și la 16 pacienți (45,7%) - forma severă. Forma moderată a ICD s-a stabilit la 11 femei și 8 bărbați, iar forma severă - la 10 femei și 6 bărbați. Referitor la gravitatea evoluției infecției COVID-19: 42,9 % (15 pacienți) au prezentat formele moderate și 57,1% (20 pacienți) - formele severe ale bolii. Durata medie a spitalizării pacienților cu infecția COVID-19 și ICD a fost de 35 zile, variind între 16 - 54 zile.

Studiind factorii de risc pentru ICD, s-a constatat că la nivel de asistență medicală de ambulator până

la internare 74,3% (26 pacienți) au primit antibiotico-terapie (cel mai frecvent antibiotic administrat a fost azitromicina), iar în timpul spitalizării 85,7 % (30) pacienți. Grupele cele mai frecvent administrate pacienților au fost: cefalosporine, fluorochinolone, macrolide. În 28,6% (10/35) de cazuri administrarea medicației antibacteriene a fost combinată. 42,8% (15/35) din pacienți au primit inhibitorii pompei de protoni și 71,4% (25/35) au primit corticosteroizi.

La evaluarea prezenței comorbidităților am constatat că 57,1% din pacienți din grupul de studiu au avut patologii cardiovasculare și 20% -diabet zaharat. Tratamentul acestor pacienți a fost indicat conform „Ghidului de diagnostic, tratament și prevenire a infecției determinate de *Clostridium difficile* la adulți”. Cei mai mulți dintre pacienți (85,7%) n-au răspuns la doza inițială de vancomicina de 125 mg de 3 ori/zi per os, doza de vancomicina fiind crescută la 250 mg la fiecare 6 ore 14 zile, iar 5 pacienți (14,3%) au primit vancomicina 500 mg la fiecare 6 h. Unei paciente cu formă severă și multiple comorbidități i s-a administrat vancomicina 500 mg de 3 ori/zi rectal. De asemenea pacienților cu ICD le-a fost administrat tratamentul de suport, incluzând reechilibrare hidroelectrolitică, corectare hipoproteinemiei, prevenirea trombozelor profunde (heparine cu greutate moleculară mică–enoxaparină, doze terapeutice), corectarea disfuncțiilor de organe și tratament simptomatic. 91,4% (32/35) din pacienți au fost externați, cu recomandări de a continua tratamentul ambulator. Iar 3 pacienți (8,6%) au decedat. Infecția *Clostridium difficile* a determinat agravarea evoluției infecției COVID-19 și survenirea complicațiilor. Cauza decesului a fost șocul septic și insuficiența poliorganică.

Toți pacienți cu COVID-19 și ICD au fost izolați, fiind implementate măsuri de protecție, de prelucrare a încăperilor, suprafețelor și echipamentului, măsuri de profilaxie pentru personal medical. Implementarea acestor măsuri au limitat răspândirea nozocomială a ICD.

Concluzii. Studiul a demonstrat că vârsta mai mare de 60 ani, tratamentul antibacterian de durată cu spectru larg de acțiune, imunosupresivele, prezența comorbidităților, tratamentul cu inhibitorii pompei de protoni au fost factori de risc pentru apariția ICD la pacienții cu COVID -19.

În studiul nostru un procent extrem de ridicat de pacienți cu COVID-19 au primit antibiotice cu spectru larg înainte și în timpul spitalizării. Cu toate acestea în fața pandemiei COVID-19 și utilizării pe scara largă a antibioticilor, medicii ar trebui să

rămână conștienți de posibile co-infecții ale ICD și SARS- CoV2. Infecția necomplicată cu COVID-19 nu are indicație de antibioticoterapie!

Tratamentul adecvat cu antibiotice este extrem de important în profilaxia primară a ICD. Este necesar de luat în considerare: minimizarea frecvenței și duratei antibioterapiei cu risc ridicat, implementarea unui program de administrare a antibioticilor, **evitarea administrării inutile a antibioticilor, în special în dublă-triplă terapie.**

Declarație de conflict de interese: Autorii nu au potențiale conflicte de interese

Bibliografie

1. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Reports. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/healthcare-associated-infections-clostridium-difficile-infections-annual>.
2. Țurcanu S., Tcaciuc E., Tofan-Scutaru L., „Ghidul de diagnostic, tratament și prevenire a infecției determinate de *Clostridium Difficile* la adulți”, Chișinău, 2020.
3. Yang L., Tu L. Implications of gastrointestinal manifestations of COVID-19. *Lancet Gastroenterol* 31(3)/ *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol* 2021; 31(3) *Hepatol.* 2020;5(7):629–30. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30132-1
4. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J., et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020 Mar 17;323(11):1061–9. DOI: 10.1001/jama.2020.1585. Erratum in: *JAMA.* 2021 Mar 16;325(11):1113.
5. Song Y., Liu P., Shi X.L. et al. SARS-CoV-2 induced diarrhoea as onset symptom in patient with COVID-19 // *Gut.* 2020. Vol. 69. № 6, p. 1143-1144.
6. Hashimoto T, Perlot T, Rehman A, et al. ACE2 links amino acid malnutrition to microbial ecology and intestinal inflammation. *Nature.* 2012;487(7408):477-481.
7. D’Amico F, Baumgart D.C., Danese S., Peyrin-Biroulet L. Diarrhea during COVID-19 infection: pathogenesis, epidemiology, prevention, and management. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(8):1663-72.
8. Sandhu A, Tillotson G, Polistico J, et al. *Clostridioides Difficile* in COVID-19 Patients. *Emerg Infect Dis.* 2020 Sep; 26(9): 2272–2274.
9. Chen T, WuD, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease: retrospective study *BMJ.* 2020.
10. Song JH, Kim SY. Recurrent *Clostridium difficile* Infection: Risk factors, treatment and prevention. *Gut Liver.* 2019 Jan; 13(1): 16–24. doi: 10.5009/gnl18071
11. Spigaglia P. COVID-19 and *Clostridioides difficile* infection: Possible implications for elderly patients. *Anaero* 64:doi: 10.1016/j.anaerobe.2020.102233
12. Huttner BD., Catho G., Pano-Pardo JR., Pulcini C, Schouten J. COVID -19: don’t neglect antimicrobial stewardship principle! *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(7):808–10.

INFECȚIILE PULMONARE LA IMUNOCOMPROMIȘI

Scutaru Eugenia

Disciplina de Pneumologie și alergologie, Departamentul Medicină internă, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Autor corespondent: Eugenia Scutaru, e-mail: evghenia.scutaru@usmf.md

Rezumat

Infecțiile pulmonare sunt printre cele mai frecvente complicații care survin la gazdele imunocompromise. Diagnosticarea pneumoniei la persoanele imunodeprimite este deseori dificilă datorită prezentării atipice, cu simptome și semne clinice, dar și leziuni imagistice, variate ce pot genera situații, în care diagnosticul diferențial să constituie o adevărată provocare pentru clinician. Spectrul etiologic larg include fungi, bacterii, dar și virusuri, în special în contextul pandemiei SARS-Cov2. Pneumonia la o gazdă compromisă este adesea asociată cu o evoluție complicată, un diagnostic diferențial dificil, o rezolvare întârziată și o rată ridicată a mortalității.

Cuvinte-cheie: pneumonie, imunosupresie

Summary

Pulmonary infections in immunocompromised. Eugenia Scutaru, assistant professor, Pneumology and allergology discipline

Lung infections are among the most common complications that occur in immunocompromised hosts. Diagnosis of pneumonia in the immunocompromised is often difficult due to the atypical presentation and varied imaging patterns that can lead to situations where their differential diagnosis can be challenging. The broad aetiological spectrum includes fungi, bacteria, but also viruses, especially in the context of the SARS-Cov2 pandemic. Pneumonia in a compromised host is often associated with a complicated evolution, difficult differential diagnosis, delayed resolution and a high mortality rate.

Keywords: pneumonia, immunosuppression

Резюме

Легочные инфекции у пациентов с иммунодефицитом.

Легочные инфекции являются одними из наиболее распространенных осложнений, возникающих у пациентов с иммунодефицитом. Диагностика пневмонии у лиц с ослабленным иммунитетом может вызвать затруднения, связанные с нетипичной клинической картиной, а также разнообразными рентгенологическими проявлениями легочной инфекции. Этиологический спектр таких пневмоний включает грибки, бактерии, а также вирусы (особенно в контексте пандемии SARS-Cov2). Пневмония у пациента с ослабленным иммунитетом часто протекает с осложнениями, обуславливает трудности дифференциальной диагностики, характеризуется затяжным течением и высоким уровнем смертности.

Ключевые слова: пневмония, иммуносупрессия

Introducere. Infecțiile pulmonare constituie unul dintre cele mai frecvente tipuri de infecții la persoanele imunocompromise [1]. Abordarea diagnostică și terapeutică a pneumoniilor la imunocompromiși este o provocare din mai multe motive: creșterea actuală atât a numărului de gazde imunocompromise, cât și sporirea duratei de supraviețuire; frecvența ridicată a bolilor pulmonare cât și a comorbidităților la acești pacienți, introducerea de noi tratamente cu imunosupresoare și progrese realizate în materie de transplant. Toate aceste condiții decurg cu alterarea imunității celulare și/sau umorale și contribuie la creșterea numărului de bolnavi cu imunitatea compromisă, implicit și la sporirea incidenței infecțiilor oportuniste. Condițiile care realizează imunosupresia severă sunt multiple. Tratamentele imunosupresive (la pacienții cu transplant de organe solide, trans-

plant medular, boli de sistem) și chimioterapia antitumorală cu efectele sale asupra sistemului imun conduc la limfopenie, scăderea răspunsului imun celular, scăderea citokinelor proinflamatorii, suprimarea fagocitozei și chemotactismului. Hemopatiile maligne determină proliferarea leucocitelor imature nefuncționale care concurează cu celulele normale pentru nișele fiziologice medulare. Un șir de boli sunt caracterizate prin perturbarea mecanismelor de imunitate celulară sau umorală, mai des infecția HIV/SIDA, mai rar imunodeficiențele congenitale. Printre cauzele de imunodeficiențe secundare sunt și tulburările metabolice și bolile cronice - diabetul zaharat, ciroză hepatică, insuficiența renală cronică, care reduc limfoproliferarea indusă de mitogeni, fagocitoză defectuoasă și scăderea chemotactismului [1, 2]. Fiind o complicație frecventă la bolnavii cu

imunodeficit sever, pneumonia survine la circa 15% dintre persoanele cu transplant de organe solide și la peste 50% dintre HIV-infecțiați [3]. Epidemiologia și manifestările clinice ale infecțiilor pulmonare sunt determinate de gradul de imunosupresie (în special prezența neutropeniei) și, în același timp, pot fi diferite la pacienții imunocompromiși cu infecție HIV/SIDA și imunocompromișii HIV-neinfecțiați. Evoluția pneumoniei pe terenul imunocompromis de regulă este imprezvizibilă. Printre multiplii factori care agravează evoluția pneumoniei la un imunocompromis, de rând cu gradul de imunosupresie, sunt comorbiditățile, variații factori etiologici, inclusiv microorganisme oportuniste, dar în special tulpinile de patogeni nosocomiali cu o virulență sporită și cu un spectru larg de antibioretistență.

Studiile din ultima decadă subliniază rolul primordial al corectitudinii managementului cazului de pneumonie și al aderenței la ghiduri asupra evoluției bolii [4-6]. În același timp, diversitatea cauzelor imunocompromiterii, spectrul larg de complicații infecțioase cu manifestări atipice care pot surveni la gazda imunocompromisă adesea determină o diagnosticare întârziată a infecțiilor pulmonare.

Scopul lucrării. Prezentarea aspectelor clinice, imagistice, bacteriologice și predictive la pacienții imunocompromiși cu pneumonie.

Material și metode. Studiul a fost realizat pe 71 de pacienți imunocompromiși cu pneumonie evaluați într-un spital de nivel terțiar în perioada 2018-2021. Au fost analizate datele clinice, imagistice, bacteriologice și scorurile prognostice (CURB65, CRB65, PSI). Datele au fost prelucrate în programul SPSS versiunea 22 și MedCalc 20.

Rezultate și discuții. Vârsta medie a pacienților a fost de 52 ani (25-80 ani). Printre cauzele imunosupresiei au fost evidențiate: infecția HIV, la 37 pacienți, cu nivelul CD4 sub 500 celule/ μ l, inclusiv în 60% (21/37) cazuri cu valoarea CD4 sub 100 celule/ μ l; neutropenia la 25 pacienți cu chimioterapie și/sau radioterapie antitumorală, precum și din efectul mielosupresiv din alte tratamente (antivirale, citostatice, biologice, etc), 9 pacienți cu tratament corticosteroidian în doză zilnică > 10 mg prednisolon în ultimele 3 luni sau cu doza cumulativă > 700 mg prednisolon.

În majoritatea cazurilor pneumonia a avut o evoluție severă - 62% (44 dintre 71 pacienți), de gravitate medie și ușoară a fost în 35% (25/71) și 3% (2/71) cazuri respectiv. Decesul din pneumonii (toate cazurile din subgrupul cu evoluția gravă) a survenit în 32% (14/44) cazuri.

Criteriile de evoluție gravă a pneumoniei au fost comune cu cele recomandate pentru internarea în secția de terapie intensivă (STI) de protocolul național [7]: manifestări neurologice (stare confuză, delir), tahipnee (FR>30/minut) și/sau SaO₂ sub 96%,

necesitatea ventilației asistate, hipotensiune: TA<90 mm Hg și/sau TAd≤60 mm Hg, sau prăbușirea TA cu peste 40 mm Hg fără o altă cauză cunoscută, tahicardia excesivă: FCC >125/minut, sau neadekvată febrei, hiperpirexia (temperatura corporală >39°C) sau hipotermia (temperatura corporală <36°C), afectarea pulmonară întinsă, multilobară (bilaterală sau mai mult decât a unui lob), extinderea radiologică a opacității cu peste 50% în 48 ore (pneumonia progresivă), hiperleucocitoza (peste 25 mii/ml) sau leucopenia (sub 4 mii/ml), debitul urinar sub 20 ml/oră.

Pacienții care au acumulat mai mult de 2 criterii au fost internați în secția ATI, prezentând pneumonii severe.

Analizând tabloul clinic al gazdelor imunocompromise cu pneumonii, am constatat un debut acut al bolii în 61% cazuri (43/71 pacienți), fiind dominat de dispnee 76% (54/71), febră \geq 38°C în 91% (65/71) și tuse seacă în 56% (40/71). În 17% cazuri (12/71) pacienții au prezentat tahipnee și în 21% (15/71) au fost constatate dereglări neurologice instalate recent. Tahicardia a fost observată în 30% (21/71) cazuri și hipotensiunea la 21% (15/71) dintre pacienți. Complicațiile pneumoniilor au fost: insuficiență respiratorie 34% (24/71), inclusiv 10 pacienți care au dezvoltat SDRA (sindromul de detresă respiratorie a adultului), sepsis 10% (7/71), pleurezii 6% (4/71).

Afectarea bilaterală a fost evidențiată în 80% (57/71) cazuri, modificările imagistice au fost variate: infiltrate interstițiale difuze, consolidări focale, noduli cu sau fără excavație, limfadenopatie hilară sau mediastinală, mai rar cavități pulmonare și epanșament pleural lichidian.

Spectrul afecțiunilor pulmonare la persoanele cu imunosupresie este variat, fiind dominat de infecțiile respiratorii și procese neoplazice. Pnemoniile bacteriene, fungice și virale, de rând cu tuberculoza pulmonară, sunt cele mai frecvente infecții pulmonare întâlnite la pacienții HIV infecțiați, în timp ce sarcomul Kaposi este cea mai frecventă neoplazie la acești pacienți [5, 8, 9]. Cauza pneumoniilor a fost confirmată în 73% cazuri (53/71), agenții patogeni având o frecvență diferită: virusuri 25%, fungi 22,5%, bacterii 15,5%. Infecțiile mixte au fost determinate în 11% dintre cazuri. Sarcomul Kaposi a fost înregistrat la 7 pacienți (10%).

La 8 pacienți a fost stabilit diagnosticul de tuberculoză pulmonară și/sau generalizată pe criterii clinico-imagistice. Metodele de confirmare microbiologică a infecției TB (microscopia, cultura, testele molecular genetice) au o sensibilitate redusă la bolnavii imunodeprimați, fapt explicat prin paucibacilaritatea infecției tuberculoase [10]. Dificultățile de diagnosticare a tuberculozei la persoanele imunocompromise constatate au fost formele avansate cu evoluție atipică a infecțiilor la persoanele cu imunodeficit sever, formele generalizate frecvente, cu extindere

extrapulmonară, variantele clinice BAAR negative, precum și dificultățile recunoscute de diagnostic microbiologic în formele extrapulmonare, eclipsarea tabloului clinic al tuberculozei de manifestările altor infecții severe și boli asociate imunodeficienței.

În contextul pandemiei de Covid-19, infecțiile pulmonare de etiologie virală (SARS Cov-2), au o rată înaltă și la pacienții cu imunodeficit severe. Virusul a fost confirmat prin teste de biologie moleculară și/sau teste rapide de depistare a antigenului SARS-CoV-2. La 14 pacienți pneumonia a fost cu evoluție gravă, complicată cu insuficiență respiratorie acută și SDRA, expresiile imagistice fiind similare cu infecția virală la pacienții imunocompetenți: opacități tip sticlă mată, deseori asociate cu opacități reticulare și consolidări alveolare. Leziunile alveolare au fost observate mai des în formele grave cu grefarea infecției bacteriene.

Fungii la fel au constituit agenți cauzali importanți ai infecțiilor oportuniste la pacienții imunocompromiși, prin diseminare progresând până la infecții sistemice, cel mai frecvent fiind izolați *Pneumocystis jiroveci* (12/71) și *Cryptococcus neoformans* (4/71), precum și *Aspergillus fumigatus* (2 cazuri).

Pentru confirmarea pneumocistului a fost utilizată microscopia cu colorația Wright-Giemsa a sputei și a lavajului bronhoalveolar, iar în 6 cazuri fungul a fost confirmat prin examen histologic al materialului necrotic. Manifestările clinice și radiologice nu pot fi considerate patognomonice pentru pneumonia pneumocistică (PCP). Majoritatea pacienților au prezentat dispnee progresivă, tuse seacă și sindrom toxicoinfecțios pronunțat, cea mai frecventă complicație fiind insuficiența respiratorie acută. Tabloul imagistic al PCP poate fi foarte divers. Cele mai frecvente pattern-uri decelate la tomografia computerizată au fost leziunile tip „sticlă mată”, în distribuție mozaică (atenuare difuză, bilaterală, omogenă, pe fondalul căreia se vizualizează structurile vasculare și bronșice), pattern-ul nodular (opacități nodulare multiple nesistemizate, care confluează, formând zone de condensare omogenă, alternate cu zone de țesut pulmonar normal – aspect în mozaic); pattern-ul interstițial, caracterizat prin opacități liniare septale și nonseptale, asociate sau nu cu arii de sticlă mată și consolidări. Mai rar au fost atestate cavități (pneumatocele), limfadenopatii mediastinale și hilare, noduli excavați - leziuni descrise și în literatură [11, 12].

Frecvența infecțiilor bacteriene variază în dependență de tipul defectelor imune subiacente. Bacteriile gram-negative (în special *P. aeruginosa* și *Kl. pneumoniae*) prevalează la pacienții cu neutropenie indusă de chimioterapie sau leucemie (la care este scăzut numărul de neutrofile sau este compromisă funcția lor). Bacterii încapsulate (de exemplu, *Str. pneumoniae* și *H. influenzae*) afectează mai frecvent

pacienții cu leucemie limfocitară cronică (prezența defectelor cantitative și funcționale ale imunoglobulinelor) [13].

La pacienții imunocompromiși din această cercetare cel mai frecvent evidențiate bacterii au fost *Kl. pneumoniae* și *St. aureus* (la câte 3 pacienți respectiv), *Str. pneumoniae* și *Ps. aeruginosa* (la câte 2 pacienți respectiv). Pentru confirmarea etiologiei bacteriene a pneumoniilor au fost utilizate examenul microscopic și bacteriologic ale sputei, aspiratului bronșic și lichidului pleural, hemoculturi, detectarea antigenilor urinari. Pneumoniile cauzate de bacterii au o evoluție progresivă, deseori complicată cu sepsis și insuficiență respiratorie acută. Tabloul radiologic variază: la debutul bolii se atestă leziuni interstițiale, ulterior trec în opacități alveolare extinse.

Pacienții imunocompromiși în infecțiile pneumococice pot prezenta bacteriemii și pneumonii extinse cu evoluție gravă în 15-25% cazuri [14], prin aceasta argumentându-se importanța testelor urinare pentru *Str. pneumoniae* și a hemoculturilor. Riscul pentru contractarea pneumoniei cu germeni rezistenți este determinat și de bolile preexistente și de tratamentul lor, de multiplele manopere medicale invazive, prezența tuburilor endotraheale, sondelor nazogastrice, cateterelor intravenoase, care lezează barierele protective, favorizând infectarea organismului cu tulpini ce colonizează mucoasele și tegumentele.

În cadrul cercetării s-a analizat aplicabilitatea scorurilor prognostice clasice de evaluare a pneumoniilor (PSI, CURB65, CRB65) la pacienții imunocompromiși (Tabelul 1).

Evaluarea scorului PSI în vederea prognosticării decesului în cazurile analizate a demonstrat o putere discriminatorie bună (AUC 0,85 în analiza ROC). Valori optime ale sensibilității și specificității (92% și 66% respectiv) au fost înregistrate pentru clasa III a scorului (valoarea prag). De menționat că în cazul ridicării valorii prag a scorului de la clasa III la clasele IV și V (clase corespunzătoare pneumoniilor severe în studiile originale de validare) se înregistrează o scădere a sensibilității scorului sub 50%.

Scorul CURB65 a demonstrat o putere discriminatorie excelentă în cazul aplicării pentru prognosticarea posibilității survenirii decesului (AUC – 0,94). Valoarea prag a scorului corespunde clasei 1 a acestuia, iar în cazul alegerii în calitate de valoare prag a claselor corespunzătoare pneumoniei severe (CURB65 > 3) se înregistrează o reducere semnificativă a sensibilității (50%).

Cea mai mare valoare a AUC (0,95) a fost înregistrată în cazul scorului CRB65. Caracteristica sensibilității și specificității ale claselor scorului corespunzătoare pneumoniilor severe sunt 64,2%, respectiv 96,4% pentru survenirea decesului.

Tabelul 1.

Evaluarea performanței scorurilor analizate în prognosticarea survenirii decesului

Valoarea scorului	Sensibilitate	95% CI	Specificitate	95% CI	+PV	95% CI	-PV	95% CI	AUC	95% CI
CURB65										
>0	100.00	76.8 - 100.0	52.63	39.0 – 66.0	34.1	20.1 – 50.6	100.0	88.4 – 100.0	0,94	0,86-0,98
>1*	92.86	66.1 - 99.8	80.70	68.1 – 90.0	54.2	32.8 – 74.4	97.9	88.5 – 99.9		
>2	64.29	35.1 - 87.2	98.25	90.6 – 100.0	90.0	55.5 – 99.7	91.8	81.8 – 97.3		
>3	50.00	23.0 - 77.0	100.00	93.7 – 100.0	100.0	54.1 – 100.0	89.1	78.7 – 95.5		
>4	0.00	0.0 - 23.2	100.00	93.7 – 100.0			80.3	69.0 – 88.8		
CRB65										
>0	100.00	76.8 - 100.0	71.93	58.5 – 83.0	46.7	28.0 – 66.0	100.0	91.4 – 100.0	0,95	0,87-0,99
>1*	85.71	57.2 - 98.2	94.74	85.4 – 98.9	80.0	51.9 – 95.7	96.4	87.7 – 99.6		
>2	64.29	35.1 - 87.2	96.49	87.9 – 99.6	81.8	46.3 – 98.1	91.7	81.5 – 97.3		
>3	0.00	0.0 - 23.2	100.00	93.7 – 100.0			80.3	69.0 – 88.8		
PSI										
>1	100.00	76.8 - 100.0	23.21	13.0 – 36.4	24.6	14.0 – 37.9	100.0	75.3 – 100.0	0,85	0,75-0,92
>2	92.86	66.1 - 99.8	50.00	36.3 – 63.7	31.7	18.1 – 48.1	96.6	81.8 – 99.9		
>3*	92.86	66.1 - 99.8	66.07	52.2 – 78.2	40.6	23.7 – 59.4	97.4	86.0 – 99.9		
>4	50.00	23.0 - 77.0	94.64	85.1 – 98.9	70.0	34.8 – 93.3	88.3	77.4 – 95.2		
>5	0.00	0.0 - 23.2	100.00	93.6 – 100.0			80.0	68.7 – 88.6		

* - valoarea critică a scorului cu valori optime ale sensibilității și specificității (valoarea prag obținută)

Pentru valorile scorurilor corespunzătoare clasei cu risc sporit de survenire a decesului a fost obținută o sensibilitate redusă pentru prognosticarea decesului PSI > IV – 50%; CURB65 > 3 – 50%; CRB65 > 2 – 64%.

Scorurile de severitate sunt utilizate în practica clinică drept instrumente utile în a prognoza evoluția clinică a bolii la pacienții cu pneumonie. Nici unul dintre scorurile analizate nu oferă acuratețea perfectă în vederea deciderii tacticii de tratament a fiecărui caz de pneumonie. Astfel, aplicarea scorului PSI, pe lângă complexitatea calculării, prezintă riscul

subestimării severității pneumoniei la pacienții tineri fără comorbidități și, dimpotrivă, supraestimării la vârstnici, neevaluând factorii sociali și comorbiditățile. Aceleași omiteri pot fi remarcate și în cazul scorurilor CURB-65 și CRB-65 [15, 16].

În concluzie, manifestările clinico-paraclinice ale infecțiilor pulmonare la pacienții cu imunitate deprimată sunt foarte variate, mai frecvent fiind prezentate de sindromul de impregnare infecțioasă și sindromul inflamator, iar imagistic mai des fiind observat sindromul interstițial.

Spectrul etiologic cuprinde un număr mare de agenți patogeni cu predominarea fungilor, bacteriilor, dar și a virusurilor în contextul pandemiei cu infecția SARS-Cov2.

Concluzii. Pneumonia la o gazdă compromisă de cele mai multe ori asociază evoluția complicată, eșecul terapeutic, de rând cu diagnosticul diferențial dificil și o rată de deces înaltă. Scorurile prognostice CURB-65, CRB-65 subestimează probabilitatea survenirii decesului la pacienții imunocompromiși și clasifică greșit unii pacienți cu risc ridicat de deces în clase cu risc scăzut, astfel că se impune necesitatea evaluării unor alte instrumente prognostice aplicabile la acest grup de bolnavi.

Bibliografie:

1. Letourneau A.R., Issa N.C., and Baden L.R. Pneumonia in the immunocompromised host. In: *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 2014. 20(3): p. 272-279.
2. Rali P. et al. Opportunistic Pulmonary Infections in Immunocompromised Hosts. In: *Crit Care Nurs Q*. 2016. 39(2): p. 161-75.
3. Peck K.R. et al. Pneumonia in immunocompromised patients: updates in clinical and imaging features. In: *Precis Future Med*. 2018. 2(3): p. 95-108.
4. Hill A.T. Management of Community-Acquired Pneumonia in Immunocompromised Adults: A Consensus Statement Regarding Initial Strategies. In: *CHEST*, 2020. 158(5): p. 1802-1803.
5. Di Pasquale M.F. et al. Prevalence and Etiology of Community-acquired Pneumonia in Immunocompromised Patients. In: *Clin Infect Dis*. 2019. 68(9): p. 1482-1493.
6. Azoulay E. et al. Diagnosis of severe respiratory infections in immunocompromised patients. In: *Intensive Care Med*. 2020. 46(2): p. 298-314.
7. *Protocol clinic național Pneumonia comunitară la adult*. Chișinău, 2020.
8. King L.J. and S.P.G. Padley. Imaging of the thorax in AIDS. In: *Imaging*, 2002. 14(1): p. 60-76.
9. Bernas O., Chesov D., Scutaru E., Botnaru V. Dificultăți în diagnosticarea atingerilor pulmonare la bolnavii imunocompromiși din infecția HIV. In: *Medical Sciences*, 2021. 69 N 1.
10. Lisboa M. et al. Time delay and associated mortality from negative smear to positive Xpert MTB/RIF test among TB/HIV patients: a retrospective study. In: *BMC Infectious Diseases*, 2019. 19(1): p. 18.
11. Salzer H.J.F. et al. Clinical, Diagnostic, and Treatment Disparities between HIV-Infected and Non-HIV-Infected Immunocompromised Patients with Pneumocystis jirovecii Pneumonia. In: *Respiration*, 2018. 96(1): p. 52-65.
12. Kanne J.P., Yandow D.R., and Meyer C.A. Pneumocystis jirovecii pneumonia: high-resolution CT findings in patients with and without HIV infection. In: *AJR Am J Roentgenol*. 2012. 198(6): p. W555-61.
13. Vento S., F. Cainelli and Z. Temesgen. Lung infections after cancer chemotherapy. In: *Lancet Oncol*. 2008. 9(10): p. 982-92.
14. Cilloniz C. et al. Community-acquired lung respiratory infections in HIV-infected patients: microbial aetiology and outcome. In: *Eur Respir J*, 2014. 43(6): p. 1698-708.
15. Gonzalez C. et al. Predicting pneumonia mortality using CURB-65, PSI, and patient characteristics in patients presenting to the emergency department of a comprehensive cancer center. In: *Cancer Medicine*, 2014. 3(4): p. 962-970.
16. Botnaru V. et al. *Scorurile prognostice în contextul pneumoniilor gripale severe 2009 AH1N1*. In: *Curierul Medical*. 2012, nr. 2(326), pp. 14-19.

CZU: [616-091+614.6]:616.98-036.21:578.834.1

MANAGEMENTUL CADAVRELOR ÎN CONDIȚIILE PANDEMIEI DE COVID - 19

Guzun Vasile¹, Țugui Iurie¹, Crasiuc Iurie¹

¹IMSP SCM „Gheorghe Paladi”, Chișinău, Republica Moldova

Autor corespondent: Vasile Guzun, email: vasileguzun82@gmail.com

Rezumat

Managementul cadavrelor este unul din cele mai dificile aspecte ale răspunsului la urgențele în sănătatea publică, în special cum ar fi pandemia COVID-19. În faza activă a pandemiei, în mai puțin de 2 ani, au fost înregistrate peste 6 milioane de decese la nivel mondial, circa 1 200 000 la nivel european și peste 11 000 în Republica Moldova cauzate de infecția cu virusul SARS-CoV-2. Numărul mare de pierderi de vieți omenești pune în evidență capacitățile limitate de răspuns. Iar absența unor recomandări și a unui management efektiv amplifică problemele, ducând adesea la gestionarea defectuoasă a cadavrelor. Scopul prezentei cercetări a fost evaluarea aspectelor ce țin de gestionarea cadavrelor în condițiile pandemiei COVID-19 pentru elaborarea recomandărilor de îmbunătățire a managementului. În vederea realizării scopului și obiectivelor trasate, a fost efectuat un studiu cantitativ care a inclus lotul general de 245 de respondenți (150 medici anesteziologi – reanimatologi, 65 de medici morfofopatologi și 30 epidemiologi) de pe întreg teritoriul Republicii Moldova. Paralel a fost efectuat și un studiu calitativ în 4 focus-grupuri la care au participat 9 medici anesteziologi-reanimatologi, 5 medici morfofopatologi și 5 epidemiologi. Rezultatele cercetării au reflectat mai multe aspecte privind managementul cadavrelor în cadrul pandemiei COVID-19 cum ar fi: actele normative, care reglementează gestiunea cadavrelor în urgențe de sănătate publică, eventualul pericol epidemiologic care pot să-l prezinte cadavrele decedaților de COVID-19, oportunitatea autopsiei anatomopatologice și modul de informare a rudelor referitor la decesul pacientului și riscurile posibile legate de infectare pe parcursul înmormântării.

Cuvinte cheie: cadavru, management, pandemie, COVID-19

Summary

The dead body management in pandemic conditions COVID-19

Dead body management is one of the most challenging aspects of responding to public health emergencies, particularly the COVID-19 pandemic. During the active phase of the pandemic, in less than 2 years, more than 6 million deaths were recorded worldwide, about 1,200,000 in Europe and more than 11,000 in the Republic of Moldova caused by infection with the SARS CoV-2. The high loss of life highlights the limited response capabilities. And the absence of recommendations and effective management amplifies the problems, often resulting in the mismanagement of corpses. The purpose of this research was to evaluate the aspects related to the management of dead bodies under the conditions of the COVID-19 pandemic in order to develop recommendations for improving management. In order to achieve the goal and objectives, a quantitative study was conducted that included the general group of 245 respondents (150 anesthesiologists - resuscitation doctors, 65 morphopathologists and 30 epidemiologists) from the entire territory of the Republic of Moldova. At the same time, a qualitative study was carried out in 4 focus groups in which 9 anesthesiologists-reanimatologists, 5 morphopathologists and 5 epidemiologists participated. The results of the research reflected several aspects regarding the management of corpses in the context of the COVID-19 pandemic, such as the normative acts, which regulate the management of corpses in public health emergencies, the possible epidemiological danger that may be presented by the corpses of those who died of COVID-19, the opportunity the anatomopathological autopsy and how to inform the relatives about the patient's death and the possible risks related to infection during the funeral.

Key words: corpse, management, pandemic, COVID-19

Резюме

Менеджмент обращения с телами умерших в условиях пандемии COVID-19

Менеджмент обращения с телами умерших — один из самых сложных аспектов реагирования на чрезвычайные ситуации в области общественного здравоохранения, особенно во время пандемии COVID-19. Во время активной фазы пандемии менее чем за 2 года было зарегистрировано более 6 миллионов смертей во всем мире, около 1 200 000 в Европе и более 11 000 в Республике Молдова, вызванных вирусом SARS CoV-2. Большое количество человеческих жертв подчеркивает ограниченные возможности реагирования. Отсутствие рекомендаций и эффективного управления усугубляет проблемы, часто приводя к неправильному обращению с телами умерших. Цель данного исследования заключалась в оценке аспектов, связанных с обращением с трупами в условиях пандемии COVID-19, с целью разработки рекомендаций по улучшению обращения с ними. Для достижения цели и задач было проведено исследование, в которое была включена общая группа из 245 респондентов (150 анестезиологов-реаниматологов, 65 морфопатологов и 30 эпидемиологов) со всей территории Республики Молдова. При этом было проведено исследование в 4 фокус-группах, в которых приняли участие 9 анестезиологов-реаниматологов, 5 морфопатологов и 5 эпидемиологов. В результатах исследования отражены некоторые аспекты обращения с телами умерших в условиях пандемии COVID-19, такие как: нормативные акты, регламентирующие обращение с трупами при чрезвычайных ситуациях в области здравоохранения, возможная эпидемиологическая опасность, которую могут представлять трупы умерших от COVID-19, возможность патологоанатомического вскрытия и способы информирования родственников о смерти пациента и возможных рисках, связанных с заражением во время похорон.

Ключевые слова: труп, менеджмент, пандемия, COVID-19

Întroducere. Apariția unui nou coronavirus uman, SARS-CoV-2, care provoacă infecții severe ale tractului respirator la oameni, afectează toate țările lumii și a devenit o preocupare globală pentru sănătate. Pandemia cauzată de infecția COVID-19 a constituit o adevărată provocare a mileniului. Noul coronavirus s-a răspândit cu repeziciune și a înglobat tot mai multe țări, astfel pe 11 martie 2020 Organizația Mondială a Sănătății declară starea de pandemie [1, 4]. Actualmente virusul a infectat peste 500 de milioane de oameni și continuă să evolueze și să se răspândească indiferent de așezarea geografică. Ne apropiem acum de tragicul anti-record de peste 6 milioane de decese la nivel mondial, de peste 1 200 000 la nivel european și peste 11 000 în Republica Moldova cauzate de infecția cu virusul SARSCoV-2 [1, 2, 4].

Managementul cadavrelor este unul din cele

mai dificile aspecte ale răspunsului la urgențele în sănătatea publică. Deși comunitatea umanitară este conștientă de aceste provocări, numărul mare de pierderi de vieți omenești pune în evidență capacitățile limitate de răspuns.

Absența unor recomandări și a unui management efectiv amplifică problemele, ducând adesea la gestionarea defectuoasă a cadavrelor. Acest lucru este semnificativ deoarece modul în care sunt tratați decedații are un efect profund și de lungă durată asupra sănătății mintale a societății. Siguranța și bunăstarea personalului implicat în gestionarea pacienților decedați din cauza COVID-19 ar trebui să fie cea mai mare prioritate. În acest sens, cele mai bune practici ar trebui să fie întotdeauna informate despre oportunități și ultimele recomandări din partea autorităților naționale și a organizațiilor internaționale de sănătate, în special a Organizației

Mondiale a Sănătății, pentru personalul medical care se ocupă de COVID-19 [3, 5].

Este important de a fi prezentă o viziune de ansamblu asupra modalităților de a maximiza capacitatea colectivă locală a diferitelor agenții guvernamentale de a gestiona morții pe baza reglementărilor și legislației existente în țară, în pregătirea pentru posibile decese la scară largă din această pandemie. Din cauza cerințelor legale diferite și a ratelor de mortalitate între țări, nu există o abordare unică pentru gestionarea morților. Moartea unei persoane dragi lasă o urmă de neșters asupra supraviețuitorilor și din păcate, din cauza lipsei de informații, familiile decedatului suferă vătămare suplimentară. Aceste leziuni secundare sunt inacceptabile.

Scopul studiului. În contextul celor menționate mai sus scopul cercetării evaluarea aspectelor ce țin de gestionarea cadavrelor în condițiile pandemiei COVID-19 pentru elaborarea recomandărilor de îmbunătățire a managementului în condiții de urgență de sănătate publică

Obiectivele studiului: 1. Analiza studiilor, practicilor internaționale și a cadrului normativ național privind managementul cadavrelor în condițiile pandemiei COVID-19; 2. Analiza viziunii specialiștilor cu privire la managementul cadavrelor în condițiile de urgență de sănătate publică inclusiv COVID 19; 3. Evaluarea opiniei medicilor epidemiologi, reanimatologi și a medicilor morfopatologi cu privire la organizarea gestionării cadavrelor în condițiile pandemiei.

Material și metode. Studiul actual este un studiu descriptiv de tip mixt, cu componenta cantitativă și calitativă. Conform obiectivelor propuse în cadrul studiului pentru realizarea metodologiei cercetării au fost perpetuate următoarele etape: selectarea eșantionului și metodelor cercetării, organizarea a 4 focus - grupuri la care au participat 9 medici anesteziologi-reanimatologi, 5 medici morfopatologi și 5 epidemiologi. Informația obținută în cadrul focus- grupurilor a fost clasată conform răspunsurilor identice sau cele mai frecvente ce a definit și ajustat chestionarul destinat evaluării percepției medicilor anesteziologi-reanimatologi, morfopatologi și epidemiologi cu referire la managementul cadavrelor în perioada pandemiei COVID- 19. În vederea realizării scopului și obiectivelor trasate, cercetarea actuală vizează rezultatele un studiu cantitativ care a inclus lotul general de 245 de respondenți. Medicii incluși în studiu au fost selectați aleatoriu de pe întreg teritoriul Republicii Moldova. A fost propus pentru completare chestionarul elaborat în interesul studiului. Din ei au fost intervievați – 150 medici anesteziologi – reanimatologi, 65 de medici morfopatologi și 30 epidemiologi.

Datele acumulate au fost prelucrate cu ajutorul calculatorului individual. Analiza datelor a fost realizată utilizând programul SPSS.

Rezultate și discuții. În cadrul cercetării, au fost intervievați medicii după principiul cunoașterii și/sau existenței cadrului normativ referitor la management cadavrelor pacienților decedați în pandemie de COVID-19. Au fost estimate următoarele rezultate: marea majoritate din respondenți au venit cu un răspuns negativ, în circa 62,4%, o treime din ei, respectiv 27,3% cunosc documentele ce vizează managementul cadavrelor în perioada de urgență în sănătate publică și cu calificativul nu știu au răspuns 9,8%. Analiza comparativă și evaluarea răspunsurilor pe specialități ne-a permis să apreciem că ponderea respondenților care cunosc cadrul normativ existent este mai mare în rândul medicilor epidemiologi față de anesteziologi-reanimatologi și morfopatologi respectiv 56,67%, 26,39% și 15,38%. Cu calificativul că nu cunosc documentele în baza cărora s-au gestionat cadavrele în perioada pandemiei COVID-19 ponderea ce mai înaltă o au medicii morfopatologi 78,46%, medicii anesteziologi-reanimatologi – 61,81% și medicii epidemiologi – 30,00%. Ponderea medicilor care nu știu este destul de joasă și nu depășește 11,81%. Cea mai mare parte din medicii care au răspuns că nu știu au menționat că unicul document pe care îl cunosc este Protocolul Clinic Național “ Infecția cu coronavirus de tip nou (COVID 19)”. Este rațional de concluzionat că medicii epidemiologi sunt cei mai inițiați și informați.

Alt obiectiv al cercetării ține de utilitatea sau inutilitatea elaborării unui Ghid național ce vizează managementul cadavrelor în perioadele de urgențe în sănătate publică. În urma chestionării am identificat că circa 4/5 din medicii epidemiologi consideră actuală elaborarea unui Ghid național, vice-versa doar 27,78% și 20% din medicii anesteziologi-reanimatologi și morfopatologi consideră necesară elaborarea unui Ghid. Cea mai mare parte a numărului de medici morfopatologi și anesteziologi-reanimatologi (80% și 71,53% cazuri respectiv) chestionați menționează că nu este necesară elaborarea unui Ghid Național de management al cadavrelor.

Pe parcursul pandemiei întrebarea referitor la pericolul prezentat de cadavrul pacientului decedat de COVID-19 este una vie și ridică multe controverse. Acest aspect a fost inclus în cercetare pentru a evalua opinia medicilor referitor la prezența sau absența pericolului de infectare. Cea mai mare parte a medicilor morfopatologi, statistic semnificativă, anesteziologi-reanimatologi și epidemiologi nu consideră cadavrul un pericol epidemiologic, 90,77%, 84,72% și 56,67% respectiv, cea ce este în concordanță cu datele expuse de experți în literatura de specialitate. Totuși,

36,67% de medici epidemiologi, 11,11% de medici anesteziologi-reanimatologi și 4,62% de medici morfopatologi sunt de părerea că cadavrul pacientului decedat cu COVID-19 prezintă pericol epidemiologic. Din numărul total de respondenți 6,67% - medici epidemiologi, 4,62% - medici morfopatologi și 4,17% - medici anesteziologi-reanimatologi nu cunosc dacă cadavrul pacientului decedat cu COVID-19 prezintă pericol epidemiologic, fig. 1.

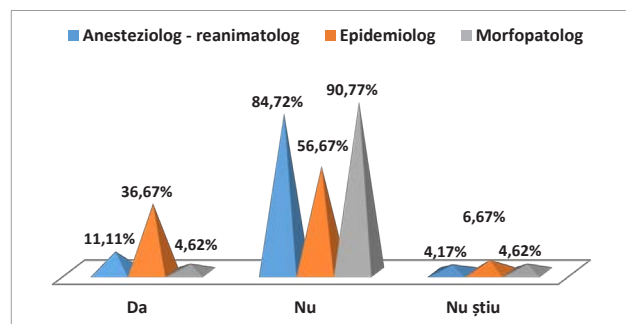


Figura 1. Opinia specialiștilor privind prezența pericolului din partea cadavrului ($p < 0.001$).

Întotdeauna, la apariția unei noi afecțiuni, pentru a stabili un protocol terapeutic eficient, se studiază modificările morfopatologice, macro și microscopice, imunologice, citogenetice determinate de noua boală. Acest lucru a fost valabil până la apariția pandemiei COVID-19. În această pandemie practic nu sunt prezente cercetări anatomopatologice. Aceasta deoarece nu s-au efectuat necropsii. La etapa inițială a pandemiei OMS și autoritățile sanitare, printre numeroasele recomandări, au permis abandonarea efectuării necropsiei la cei decedați ca urmare a COVID-19.

În cadrul cercetării a fost studiat acest aspect referitor la necesitatea efectuării necropsiei. Cea mai mare parte a numărului de medici morfopatologi (93,85% cazuri), medici anesteziologi-reanimatologi (77,78%) și medici epidemiologi (46,67%) chestionați menționează că efectuarea autopsiei anatomopatologice nu este necesară. O parte mai mică din cei intervievați: medici morfopatologi (1,54% cazuri), medici anesteziologi-reanimatologi (18,06%) și medici epidemiologi (40,00%) chestionați sunt de părerea că efectuarea autopsiei anatomopatologice este necesară. Analizând datele obținute referitor la întrebarea care ar fi beneficiile efectuării autopsiei anatomopatologice, rezultatele nu au determinat diferențe semnificative statistic pe grupuri de specialiști. Majoritatea respondenților (77%) au menționat că cel mai mare beneficiu este determinarea cauzei nemijlocite a decesului. A cincea parte din medicii de toate

specialitățile vizate au stabilit că expertiza anatomopatologică este importantă ca interes științific pentru cercetarea patologiei date cu perspective de îmbunătățire a tratamentului pe viitor. Și doar 3% din medicii intervievați consideră că important este stabilirea unui diagnostic cert.

Alt aspect al studiului a vizat respondenții să se expună care sunt argumentele pentru anularea autopsiei anatomopatologice. Între grupurile de specialiști au fost determinate diferențe semnificative statistic. 91,67% dintre medicii anesteziologi-reanimatologi consideră că diagnosticul de COVID-19 este suficient și doar 8,33% motivează prin riscul elevat de infectare a personalului medical implicat. 92,31% dintre medicii morfopatologi sunt de părerea că diagnosticul de COVID-19 este suficient și doar 7,69% impun pericolul de infectare a personalului medical. Puțin mai echilibrate au fost răspunsurile prezentate de medicii epidemiologi 76,67% versus 23,33%,

Conform recomandărilor OMS și în baza ordinului MSMPs nr. 316 din 25 martie 2020 la etapa inițială a pandemiei COVID-19 s-a insistat la plasarea cadavrelor în saci impermeabili pentru protecția atât a personalului medical cât și a rudelor pacienților decedați. Odată cu evoluția în timp a pandemiei situația s-a schimbat și la nivel mondial recomandările nefiind atât de categorice. În Republica Moldova, acte normative care ar modifica atitudinea pentru plasarea cadavrelor în saci, pe parcursul pandemiei nu au parvenit. Această problemă am studiat-o în cadrul cercetării și analizând viziunea lotului general de medici intervievați plasarea cadavrelor în saci impermeabili este considerată nerațională în 72,4%, ceea ce corespunde cu opinia experților și a organismelor internaționale. Aproximativ 28% din medicii intervievați sunt mai sceptici și consideră până la moment că este rațional sau parțial rațional plasarea cadavrelor în saci impermeabili. Comparând datele obținute și analizând viziunile medicilor pe grupurile de specialități putem concluziona următoarele. Medicii anesteziologi-reanimatologi sunt categorici că plasarea cadavrelor în saci impermeabili este nerațională în 79,02% cazuri. În 15,38% cazuri sunt de părerea că este rațional și în 5,59% nu știu. Rezultate practic egale prezintă medicii morfopatologi – în 80,00% cazuri consideră neargumentat plasarea cadavrelor în saci impermeabili, în 9,23% nu știu și în 10,77% se expun cu certitudine da. Mult mai rezervați la acest capitol sunt medicii epidemiologi. Doar 56,67% din

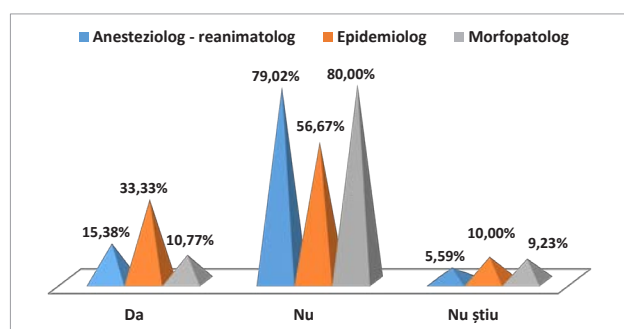


Figura 2. Raționalitatea plasării cadavrelor în saci, în opinia specialiștilor ($p < 0.05$).

cei intervievați consideră că plasarea cadavrelor în saci impermeabili este nerațională, 10,00% nu știu cum este corect de procedat și 33,33% au fost de acord că este corect din punct de vedere a evitării riscurilor de infectare de la cadavru plasarea defunctului în saci impermeabili, fig. 2.

În spitalele din Moldova, zilnic, în perioada pandemiei COVID-19, au decedat zeci de oameni. Și oricât de dureroasă ar fi moartea acestora, ea trebuie anunțată întâi de toate rudelor. Există tehnici de comunicare speciale cum și în ce condiții trebuie un medic să le spună familiilor că au pierdut omul drag. Cert e că nu oricine poate face acest lucru, chiar dacă are tehnica învățată. De aceea, în cercetarea noastră am solicitat de la medicii intervievați să se expună cine în viziunea lor ar fi responsabil de anunțarea rudelor despre decesul pacientului. Marea majoritate din respondenți au optat că responsabil de comunicarea decesului ar fi medicul din secția unde a decedat pacientul, ca urmare medicul reanimatolog din secțiile ATI, dar totuși cu implicarea unui psiholog sau persoană instruită cu abilități în comunicarea veștii tragice.

O altă problemă destul de controversată care ne-a preocupat și a fost inclusă în cadrul cercetării, ține de cine se face responsabil de informarea rudelor pacientului decedat de COVID-19, referitor la riscurile care sunt legate de procesiunile rituale, serviciile funerare și a meselor de pomenire, care tradițional se efectuează. Instruirea unei persoane în cadrul secției de morfopatologie, ar fi binevenită, care să comunice cu rudele decedatului. Dar totuși responsabili de comunicare sunt toți actorii implicați și anume Ministerul Sănătății, autoritățile publice locale, administrația instituției, medicii și nu în ultimul rând mass-media.

Concluzii:

1. Doar 27,3% din persoanele intervieuate au afirmat că cunosc actele normative care reglementează managementul cadavrelor în urgențe de sănătate publică. În același timp 62,4% au dat un răspuns negativ, fapt ce denotă o informare insuficientă a personalului medical la acest subiect.
2. Reieșind din datele obținute în cercetare, aproximativ 82% din medici consideră că cadavru nu prezintă pericol epidemiologic, totodată 16% susțin contrariul. Datele estimate în cadrul studiului sunt similare cu recomandările și practicile internaționale și 76.6% medici susțin că nu este rațional plasarea cadavrelor în saci impermeabili.
3. Două treimi din medici consideră că autopsia anatomopatologică nu este necesar de efectuat motivând că diagnosticul de COVID 19 este suficient. Totodată restul consideră că expertiza anatomopatologică este necesară fiind importantă pentru stabilirea unui diagnostic cert, determinarea cauzei nemijlocite a decesului și interes științific.
4. Nu există o procedură clară care ar reglementa cine este responsabil de informarea rudelor referitor la decesul pacientului și riscurile posibile legate de infectare pe parcursul înmormântării

Declarație de conflict de interese. Autorii declară lipsa conflictului de interese.

Bibliografie

1. COVID-19 coronavirus pandemic. Worldometer 2020; Available from: <https://www.worldometers.info/coronavirus/COVIDLiveCoronavirus><https://www.worldometers.info/coronavirus/Statistics> - Worldometer (worldometers.info)
2. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Rapid risk assessment: Outbreak of novel coronavirus disease 2019 (COVID-19): increased transmission globally – sixth update. Stockholm: ECDC; 2020.
3. World Health Organization (WHO). Report of the WHO–China Joint mission on coronavirus disease 2019 (COVID-19) 2020. Geneva: WHO; 2020. Available from: <https://www.who.int/docs/defaultsource/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>.
4. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. Data last updated: 2022/4/10, 7:49 pm CE
5. World Health Organization. Infection prevention and control for the safe management of a dead body in the context of COVID-19 interim guidance: 24 March 2020. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331538>.

PANCREATITA CRONICĂ ȘI AFECȚIUNILE GASTRODUODENALE - UNELE TANGENȚE ETIOLOGICE ȘI CLINICE

Bugai Rodica

USMF „Nicolae Testemițanu”

Autor corespondent: Bugai Rodica, e-mail: rodica.bugai@usmf.md

Rezumat

Pancreatita cronică (PC) este un proces enigmatic de patogeneză incertă, curs clinic imprezibil și tratament dificil. În ultimele decenii, au apărut tot mai multe dovezi argumentate ale relațiilor afectărilor pancreatice cu bolile gastroduodenale. S-a propus studierea tangențelor etiologice și clinice ale PC și patologiile gastroduodenale și reflectarea lor prin analiza surselor bibliografice. PC și unele boli gastroduodenale au suficiente dovezi de asociere prin simptome clinice similare și diferite căi patologice, care pot include factori de mediu, metabolici, infecțioși, autoimuni, obstructivi. Infecția cu *H. pylori* poate fi implicată în dezvoltarea și evoluția PC, în secreția pancreatică exocrină a pancreasului, iar PC poate influența fiziologia gastrointestinală cu colonizarea, în consecință, a patogenului. *H. pylori* ar putea fi implicat în pancreatita autoimună (PAI), în principal prin inducerea autoimunității, prin mimetizare moleculară și apoptoză. PAI se asociază cu afectarea poliorganică, inclusiv și a stomacului, prin dezvoltarea gastritelor, ulcerelor și a polipilor gastrici. Pancreatita, atât acută cât și cronică, este asociată, cu complicații variate. Complicațiile gastrointestinale, deși mai puțin frecvente, sunt încă o cauză semnificativă pentru creșterea morbidității și a spitalizării în cursul clinic al unui pacient. Diagnosticul precoce al acestor complicații este uneori dificil și necesită o abordare clinico-paraclinică complexă și oportună.

Cuvinte-cheie: PC, afecțiuni gastrice

Summary

Chronic pancreatitis and gastroduodenal diseases-some etiological and clinical tangents

Chronic pancreatitis (CP) is an enigmatic process of uncertain pathogenesis, unpredictable clinical course and unclear treatment. In recent decades, more and more evidence has emerged of the relations of pancreatic lesions with gastroduodenal diseases. It was proposed to study the etiological and clinical tangents of CP and gastroduodenal pathologies and their reflection through the analysis of bibliographic sources. CP and some gastroduodenal diseases have sufficient evidence of association through similar clinical symptoms and different pathological pathways, which may include environmental, metabolic, infectious, autoimmune, obstructive factors. *H. pylori* infection may be involved in the development and evolution of CP, in the exocrine pancreatic secretion of the pancreas, and CP may influence gastrointestinal physiology with the consequent colonization of the pathogen. *H. pylori* could be involved in autoimmune pancreatitis (AIP), mainly by inducing autoimmunity, molecular mimicry and apoptosis. AIP is associated with polyorgan damage, including the stomach, through the development of gastritis, ulcers and gastric polyps. Pancreatitis, both acute and chronic, is associated with various complications. Gastrointestinal complications, although less common, are still a significant cause of increased morbidity and hospitalization in a patient's clinical course. Early diagnosis of these complications is sometimes difficult and requires a complex and timely clinical-paraclinical approach.

Keywords: chronic pancreatitis, gastric diseases

Резюме

Хронический панкреатит и гастроудоденальные заболевания - некоторые этиологические и клинические аспекты

Хронический панкреатит и гастроудоденальные заболевания – некоторые этиологические и клинические связи. Хронический панкреатит (ХП) - загадочный процесс с неясным патогенезом, непредсказуемым клиническим течением и неясным лечением. В последние десятилетия появляется все больше данных о сопряжении поражений поджелудочной железы с гастроудоденальными заболеваниями. Было предложено изучить этиологические и клинические аспекты ХП и гастроудоденальной патологии через анализ библиографических источников. ХП и некоторые гастроудоденальные заболевания имеют достаточно доказательств связи через схожие клинические симптомы и различные патологические пути, которые могут включать экологические, метаболические, инфекционные, аутоиммунные, обструктивные факторы. Инфекция *H. pylori* может быть вовлечена в развитие и эволюцию ХП, в экзокринную секрецию поджелудочной железы, а ХП может влиять на физиологию желудочно-кишечного тракта с последующей колонизацией патогена. *H. pylori* может быть вовлечена в развитие аутоиммунного панкреатита (АИП), главным образом, путем индукции аутоиммунитета, молекулярной мимикрии и апоптоза. АИП связан с полиорганным поражением, в том числе желудка, за счет развития гастрита, язвы и полипов желудка. Панкреатит, как острый, так и хронический, связан с различными осложнениями. Желудочно-кишечные осложнения, хотя и менее распространены, по-прежнему являются существенной причиной повышенной заболеваемости и госпитализации пациентов. Ранняя диагностика этих осложнений иногда затруднена и требует комплексного и своевременного клинико-параклинического подхода.

Ключевые слова: хронический панкреатит, заболевания желудка

Introducere. Pancreatita cronică (PC) se caracterizează prin distrugerea ireversibilă a parenchimului pancreatic și al sistemului său ductal, rezultată din inflamația de lungă durată, care duce la fibroză și atrofie din cauza factorilor de risc genetici, de mediu și alți factori de risc și se caracterizează prin tulburări ale funcției pancreatice (endocrine-în principal din cauza pierderii insulelor Langerhan și/sau exocrine- deficiența enzimelor digestive produse de pancreas rezultând în digestie afectată), risc crescut de adenocarcinom pancreatic ductal și modificări structurale ale pancreasului vizibile pe studii imagistice sau endoscopice. Pe parcursul a mai mult de două secole de la prima descriere clinico-patologică a unei persoane decedate cu diabet zaharat și calculi pancreatici, mii de rapoarte care tratează această boală au fost publicate, dar PC rămâne un proces enigmatic de patogeneză incertă, curs clinic imprevizibil și tratament neclar [1]. PC nu poate fi considerată o simplă tulburare cu caracteristici clinice bine definite, o etiologie uniformă și un mecanism patologic stereotip. Tabloul fenotipic al PC este foarte divers, deoarece unele dintre caracteristicile clinice necesită mai timp pentru a se manifesta și pot fi absente în stadiile incipiente sau pot fi similare afectării altor organe învecinate topografic. În ultimele decenii, au apărut tot mai multe dovezi argumentate ale tangențelor afectărilor pancreatice, inclusiv și a PC, cu bolile gastroduodenale, care necesită a fi studiate și interpretate.

PC clasică implică o leziune recurentă sau susținută a parenchimului pancreatic, care este cel mai des indusă de abuzul de alcool și fumatul de tutun, dar, care are un spectru destul de larg de factori etiologici și predispozanți de risc: (*Toxico-metabolici*: PC cauzată de abuzul de alcool, fumatul de tutun, hipercalcemie, hiperlipidemie, insuficiență renală cronică, medicamente sau toxine; *Idiopatică*: PC care nu este asociată cu nicio mutație genetică cunoscută, cum ar fi PC cu debut precoce, PC cu debut tardiv și PC tropicală (o formă de debut precoce de PC neclasică, care este observată aproape exclusiv în țările tropicale din lumea în curs de dezvoltare și care se caracterizează printr-un curs agresiv); *Mutații genice*: PC cauzată de bolile mendeliane care implică pancreasul, genetică complexă sau gene modificatoare (de ex., PRSS1, CFTR și SPINK1); *Autoimună*: PC sensibilă la steroizi, care poate fi izolată sau sindromică; Pancreatită acută recurentă și severă: PC care este asociată cu necroză (pancreatită acută necrozantă severă), boli vasculare (inclusiv ischemie) și leziuni post-iradiere; *Obstructivă*: PC asociată cu pancreas divisum, tulburări ale sfincterului Oddi, obstrucție a canalelor pancreatice [2].

PC și patologiile gastroduodenale au tangențe etiologice și clinice, pe care mi le-am propus să le studiez și să le reflect în lucrarea dată prin analiza surselor bibliografice.

H. pylori- factor etiologic comun al PC și al patologiilor gastroduodenale

Helicobacter pylori (H. pylori) este un organism străvechi care a evoluat împreună cu oamenii de peste 60000 de ani. Această bacterie colonizează în mod obișnuit stomacul uman și este în prezent recunoscută ca cel mai frecvent agent patogen infecțios al tractului gastroduodenal. Majoritatea persoanelor infectate nu dezvoltă boală, ceea ce duce la ipoteza că unele tulpini de H. pylori sunt inofensive sau chiar benefice [3]. Cu toate acestea, infecția sa cronică este asociată cu un risc crescut pentru mai multe boli, inclusiv gastrită, ulcer peptic, displazie, neoplazie, limfom de țesut limfoid asociat mucoasei și adenocarcinom gastric invaziv. Există studii, care descriu rolul posibil al infecției cu H. pylori cu mai multe efecte extragastrice, inclusiv afecțiuni neurodegenerative, metabolice și cardiovasculare, precum și boli hepatobiliare, pancreatice și colorectale.

Cum poate afecta infecția cu H pylori țesutul pancreatic ? Unii factori agresivi produși de acest microorganism, cum ar fi amoniacul și lipopolizaharidele, precum și producția de citokine inflamatorii, ar putea induce deteriorarea pancreasului. Aceste condiții asociate cu activarea leucocitelor ar putea fi responsabile pentru rezultatul clinic al bolilor. Conform lui Manes și al. [4], există trei roluri posibile ale acestei infecții în evoluția PC: influența acestei infecții cu microorganism în patogeniza și evoluția formelor idiopatice de PC, influența acestei infecții asupra secreției pancreatice exocrine la indivizii cu PC și posibilitatea ca PC să influențeze fiziologia gastrointestinală influențând, astfel, colonizarea cu H. pylori a mucoasei gastrice și creșterea prevalenței infecției cu H. pylori, a gastroduodenitelor și a ulcerului peptic. Un rol speculativ al H. pylori în patogeniza CP ar putea fi derivat din observația că unele specii de Helicobacter duc la leziuni hepatice la unele modele animale.

S-a sugerat, de asemenea, că infecția cu H. pylori joacă un rol în patogenia pancreatitei acute și cronice și s-a presupus că această infecție ar putea fi legată de pancreatita autoimună (PAI) în principal prin inducerea autoimunității, prin mimetizare moleculară și apoptoză [5].

Prezența altor specii de Helicobacter a fost detectată în țesutul biliar și al vezicii biliare la indivizii cu colecistită cronică de către Fox JG și al. [6]. Aproximativ 10-30% din cazurile de PC pot fi definite ca

fiind idiopatice. Dacă o infecție bacteriană poate fi cauza a cel puțin unei părți din aceste cazuri de PC rămâne o chestiune de dezbatere. În acest context, Di Campi C. și al. [7] au studiat prezența secvențelor de ADN H. pylori în suc pancreatic a 40 de pacienți cu infecție alcoolică cu PC și H. pylori folosind reacția de polimerizare în lanț cu doi primeri omologi cu o porțiune a genei ureazei-C. În timp ce toate biopsiile gastrice (utilizate ca martori pozitivi) au format produse ADN specifice H. pylori, nu au fost detectate secvențe ale genei H. pylori ureazei-C în nici unul dintre sucurile pancreatice. Autorii au concluzionat că, în ciuda activității antibacteriene afectate ale sucului pancreatic la pacienții cu PC, H. pylori nu este capabil să colonizeze pancreasul. Acest studiu nu poate afirma cu certitudine prezența sau absența de H. pylori în suc pancreatic la pacienții cu PC, deoarece nu a testat secvențe de la alte specii de Helicobacter și nu a obținut o perspectivă specifică asupra întrebării dacă Helicobacter ar putea juca un rol în patogeneza PC.

Poate infecția cu H. pylori influența funcția pancreatică exocrină la pacienții cu PC? Manes G. și al. [8] au decelat că funcția pancreatică exocrină măsurată prin intermediul unui test de pancreolauril seric nu este diferită în diferitele stadii morfologice ale bolii (definite prin modificările ERCP) între pacienții infectați și neinfecțiați cu H. Pylori. Desigur că numărul mic de pacienți (40) nu poate răspunde cert la întrebarea dacă infecția cu H. pylori influențează sau nu funcția exocrină la pacienții cu PC, dar este mai mult probabil că severitatea bolii este principalul factor în afectarea funcției pancreatice la pacienții cu PC.

Care este efectul PC asupra fiziologiei gastrointestinale, pentru a influența colonizarea cu H. pylori? Există numeroase studii, care confirmă, că la pacienții cu PC și insuficiență pancreatică exocrină crește secreția de acid gastric atât bazal, cât și după stimularea hormonală. Regan PT. și al. au raportat o secreție acidă postprandială redusă cu gastrinemie crescută la pacienții cu PC [9].

Manes și al. [18] au studiat recent pacienții cu PC alcoolică cu scopul de a evalua prevalența infecției cu H. pylori și caracteristicile mucoasei gastrice și au descoperit că prevalența infecției cu H. pylori la pacienții cu PC este similară cu cea a subiecților sănătoși. Frecvența și severitatea gastritei cronice H. pylori negative în antrum a fost semnificativ mai mare la pacienții cu PC decât la subiecții sănătoși, gradul anomaliilor mucoasei nefiind legat de severitatea insuficienței pancreatice și s-a emis ipoteza că alți factori decât alcoolul, probabil legați de PC per se, pot fi implicați în dezvoltarea gastritei antrale cronice în PC.

Niemann T. și al. au investigat prevalența infecției cu H. pylori la pacienții cu PC cu și fără ulcer duodenal [10]; prevalența anticorpilor IgG împotriva H. pylori a fost de 22% la pacienții cu PC fără ulcer și de 60% la cei cu PC și ulcer. Acest fapt sugerează faptul, că H. pylori contribuie la, dar probabil nu este singura cauză a ulcerului duodenal la pacienții cu PC. Este probabil ca modificările fiziologiei gastrointestinale determinate de PC sunt de natură să joace un rol semnificativ în patogenia ulcerului duodenal la acești pacienți.

Pancreatită autoimună și afectarea gastroduodenală

Pancreatita autoimună (PAI) este o formă de PC care se caracterizează clinic prin coleastă, icter obstructiv și/sau o masă pancreatică; caracterizată histologic prin fibroză și infiltrat limfoplasmocitar; și caracterizată terapeutic printr-un răspuns pozitiv la tratamentul cu corticosteroizi. În 2011, PAI a fost clasificată oficial de către International Consensus Diagnostic Criteria în 2 categorii: tip 1 și tip 2. PAI de tip 1 se caracterizează prin descrierea histologică a pancreatitei sclerozante limfoplasmocitare. Se asociază cu serologia IgG4- pozitivă și cu implicarea altor organe (colangită sclerozantă, sialadenită sclerozantă, nefrită tubulointerstițială și fibroză retroperitoneală). Acest tip de PAI este mai frecventă la bărbații în vârstă și la persoanele de etnie est-asiatică și are o rată mare de recidive. PAI de tip 2 se caracterizează prin modelul histopatologic al PC numită pancreatită idiopatică centrată pe canal sau prin prezența leziunilor epiteliale granulocitare. Este asociată cu bolile inflamatorii intestinale, dar nu are un biomarker serologic cunoscut. Acest tip este mai frecvent la tinerii de etnie occidentală (europeană și americană), nu prezintă o predilecție sexuală și rareori recidivează. [11].

PAI este o cauză relativ rară, dar bine descrisă, a PC. Afectările extrapancreatice sunt acum recunoscute ca fiind manifestări importante ale acestei entități și văzute ca parte a unui proces de boală mai amplu numit provizoriu „boală sclerotică asociată cu IgG4”. PAI este din ce în ce mai recunoscută ca o boală multi-sistemică a cărei diagnosticare precoce influențează evoluția pozitivă a bolii prin indicarea oportună a glucocorticosteroizilor [12].

Deși PAI apare la ambele sexe, este cea mai răspândită la bărbații cu vârsta peste 50 de ani. Descrisă inițial în Japonia, este acum recunoscută ca o boală globală. Se estimează că aproximativ 5% din toți pacienții cu PC au o etiologie autoimună. PAI a fost asociată cu alte boli autoimune, inclusiv sindromul Sjogren, fibroza retroperitoneală, colangita sclero-

zantă primară, artrita reumatoidă și boala inflamatorie intestinală. Coexistența cancerului pancreatic cu PAI a fost, de asemenea, descrisă, deși legătura nu a fost stabilită sau explicată [13]. Până la 91% dintre pacienți detectează niveluri crescute de IgG4 fie la serologie, fie la imunohistochimie [Sahani DV. și al., 2004]. Deși caracteristicile imagistice ale PAI au fost bine stabilite în literatura de specialitate radiologică, descrierile implicării extrapancreatice sunt rare.

Chang MC și al. au studiat frecvența ulcerului peptic, asocierea ulcerului peptic cu *H. pylori* și haplotipul promotorului TNF-alfa gazdă în PAI și PC neautoimună. Frecvența ulcerului gastric a fost mai mare la pacienții cu PAI comparativ cu pacienții cu PC neautoimună (22,5% vs 4,4%, $P=0,001$). Ulcerul duodenal a fost mai răspândit decât ulcerul gastric atât la pacienții cu PAI, cât și la pacienții cu PC neautoimună [14].

Un grup de cercetători au studiat modificările gastrointestinale la pacienții cu PAI și au depistat, că deși nu au existat constatări endoscopice specifice în stomac sau colon la pacienții cu PAI, în unele cazuri au fost observate focare de mucoasă ușor palide, îngroșate, cu pierderea modelului vascular vizibil. Această modificare neclară observată la endoscopie pare să se datoreze infiltrării puternice cu plasmocite IgG4- pozitive, asociate cu limfocite T CD4- sau CD8- pozitive, în lamina propria a mucoasei gastrice sau colonice [15]. Kaji și colab. au raportat un caz de PAI în care s-a constatat că pacientul avea polipi gastrici IgG4 pozitivi [16].

Leziunile extrapancreatice ale PAI sunt stenoza căilor biliare, mărirea glandelor salivare, limfadenopatia abdominală sau cervicală, fibroza retroperitoneală, stenoza arterelor peripancreatice sau a venei porte și diabetul zaharat. Este posibil ca aceste leziuni să fie induse de aceleași mecanisme inflamatorii ca și pancreatita autoimună.

Kubota și al. au constatat, că o papilă duodenală principală tumefiată cu celule plasmatic IgG4- pozitive și infiltrare dominantă a celulelor T și un infiltrat abundent de celule stromale sunt constatări caracteristice în PAI [17].

Baez JK și al. (fig.1) au descris cazul unui pacient cu PAI și implicare gastrică, căruia i s-a efectuat MDCT (Multidetector Computed Tomography) -Tomografie computerizată cu multidetector [12].

Există trei modele recunoscute de PAI: difuză, focală și multifocală. Boala difuză este cel mai frecvent tip, cu o mărire pancreatică difuză, „*asemănătoare cârnaților*”, cu margini ascuțite, pierderea conturilor lobulare și absența despicatorii pancreatice. Boala focală se manifestă ca o masă focală, adesea în capul pancreatic, un aspect care poate imita cel al unei malignități pancreatice. Boala focală tinde să fie relativ

bine delimitată și, atunci când este prezentă, dilatarea în amonte a ductului pancreatic principal este de obicei mai ușoară decât cea observată la pacienții cu carcinom pancreatic. La unii pacienți cu PAI focală este implicat doar pancreasul dorsal sau coada pancreatică. Poate fi prezentă și implicarea multifocală [18].

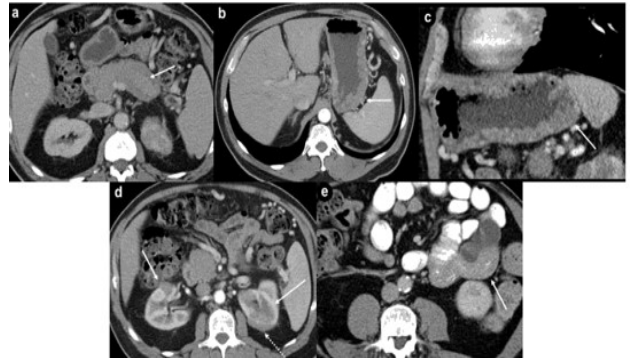


Figura 1. *a. Imaginea MDCT axială a abdomenului cu contrast intravenos și oral demonstrează un pancreas îngroșat, „asemănător cârnaților”, cu o margine de țesut hipodensă (săgeată). b. Imaginea MDCT axială a abdomenului cu contrast intravenos și oral demonstrează un aspect îngroșat și nodular al peretelui stomacal la nivelul corpului gastric măsurând până la 1,4 cm (săgeată). c. Imaginea MDCT reformatată sagital a abdomenului arată peretele gastric îngroșat și nodular, cel mai pronunțat posterior (săgeată). d. Imaginea MDCT axială demonstrează leziuni renale bilaterale (săgeți) cu o atenuare a țesuturilor moi în interiorul și imediat adiacent rinichiului stâng (săgeată punctată). e. Imaginea MDCT axială demonstrează îngroșarea peretelui jejunal focal.*

Există criteriile HISORt pentru diagnosticul PAI, care se bazează pe o combinație de histologie, imagistică, serologie, implicarea altor organe și răspunsul la terapia cu steroizi. Aceste criterii subliniază importanța implicării extrapancreatice. Unii autori au sugerat chiar că diagnosticul poate fi pus în absența unei biopsii de pancreas prin utilizarea imunocolorilor IgG4 ale țesutului afectat extrapancreatic corespunzător.

PC și obstrucția gastroduodenală

Obstrucția duodenală este cea mai frecventă complicație gastro-intestinală asociată cu PC, iar incidența acesteia la pacienții internați este de aproximativ 1% [19]. Obstrucția duodenală poate fi tranzitorie sau fixă [20]. Obstrucția tranzitorie este observată în contextual pancreatitei acute, rezultată din tumefierea capului pancreatic și a peretelui duodenal adiacent. Obstrucția fixă apare datorită compresiei de către un pseudochist sau modificări fibrotice care apar în capul pancreasului în PC.

Pancreatita cu șanțuri este o entitate a PC care implică capul pancreasului în apropierea șanțului pancreatoduodenal și are ca rezultat obstrucția duodenală [21]. Afectează șanțul gastroduodenal, care este o zonă între porțiunea dorso-craniană a capului pancreatic, duoden și vezică biliară. A fost descrisă pentru prima dată în literatura franceză în 1970 și, ulterior, în literatura engleză în 1993, ca „distrofie chistică a peretelui duodenal care se dezvoltă în pancreas heterotopic” de Potet și colab. Cu toate acestea, de atunci a fost cunoscut sub o multitudine de alte nume, inclusiv: pancreatită paraduodenală (PP), distrofie heterotopică, pancreatică chistică, mioadenomatoză a duodenului, hamartom pancreatic al duodenului și chistul peretelui paraduodenal. În 2004, Adsay și Zamboni au propus ca termenul umbrelă de „pancreatită paraduodenală” să fie utilizat pentru a descrie această afecțiune și pentru a oferi claritate în literatura clinică. Incidența PP nu este bine stabilită și variază de la 2,7% la 24,5%. PP se prezintă în general cu simptome de durere abdominală, greață, vărsături postprandiale și pierdere în greutate pe termen lung. Obstrucția luminală duodenală care duce la obstrucția ieșirii gastrice este rară. Pancreatita în șanțuri apare mai frecvent la bărbații caucazieni și este asociată cel mai frecvent cu abuzul de alcool și tabagism, dar etiologia nu este clară definitiv și poate fi multifactorială: obstrucția ductului Santorini (ductul minor), anomalii structurale și funcționale ale papilei minore, heterotopia pancreatică și formarea chisturilor peretelui duodenal [22].

Deși constatările histopatologice ale PP sunt frecvent observate în combinație cu PC, PP există opinii că ar putea fi și o entitate patologică independentă în 29-50% din cazuri.

Constatările patologice comune constau în leziuni chistice atât în interiorul submucoasei duodenale, cât și în musculara proprie. Aceste chisturi pot conține lichid limpede, material granular gros și ocazional calculi. Cele mai frecvente caracteristici histologice ale PP includ hiperplazia glandei Brunner, proliferarea miofibroblastică, celulele stromale fuse, macrofagele încărcate cu lipide (celule spumoase) și resturile celulare granulare. Nu există caracteristici care să fie cu adevărat specifice PP [23].

Un alt caz descris în literatură se referă la un pacient diagnosticat cu gastrită acută hipetrofică (boala Menetrier), apărută pe fon de pancreatită și prezența de *H. Pylori* și asociată de purpură alergică [24]

Concluzii.

1. PC și unele boli gastroduodenale au suficiente dovezi de asociere prin simptome clinice similare și diferite căi patologice, care pot include factori de mediu, metabolici, infecțioși, autoimuni, obstructivi.
2. Infecția cu *H. pylori* poate fi implicată în dezvoltarea și evoluția PC, în secreția pancreatică exocrină la pacienții cu PC, iar PC poate influența fiziologia gastrointestinală cu colonizarea, în consecință, a patogenului. *H. pylori* ar putea fi implicat în pancreatita autoimună, în principal prin inducerea autoimunității, prin mimetizare moleculară și apoptoză.
3. PC autoimună se asociază cu afectarea poliorganică, inclusiv și a stomacului, prin dezvoltarea gastritelor, ulcerelor și a polipilor gastrici.
4. Pancreatita, atât acută cât și cronică, este asociată, cu complicații variate. Complicațiile gastrointestinale, deși mai puțin frecvente, sunt încă o cauză semnificativă pentru creșterea morbidității și a spitalizării în cursul clinic al unui pacient. Diagnosticul precoce al acestor complicații este uneori dificil și necesită o abordare clinico-paraclinică complexă și oportună.

Declarație de conflict de interese. Autorul nu are potențiale conflicte de interese.

Bibliografie

1. Steer ML, Waxman I, Freedman S. Chronic pancreatitis. *New England Journal of Medicine*. 1995;332(22):1482-90.
2. Etemad, B. & Whitcomb, D. C. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterology* 120, 682-707 (2001).
3. Mishra S. Is *Helicobacter pylori* good or bad? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2013;32:301-304. doi: 10.1007/s10096-012-1773-9.
4. Manes G, Balzano A, Vaira D. *Helicobacter pylori* and pancreatic disease. *JOP*. 2003;4:111-116.
5. Kountouras J, Zavos C, Chatzopoulos D. A concept on the role of *Helicobacter pylori* infection in autoimmune pancreatitis. *J Cell Mol Med*. 2005;9:196-207. doi: 10.1111/j.1582-4934.2005.tb00349x.
6. Fox JG, Dewhirst FE, Shen Z, Feng Y, Taylor NS, Paster BJ, Ericson RL, Lau CN, Correa P, Araya JC, Roa I. Hepatic *Helicobacter* species identified in bile and gallbladder tissue from Chileans with chronic cholecystitis. *Gastroenterology*. 1998 Apr;114(4):755-63. doi: 10.1016/s0016-5085(98)70589-x. PMID: 9516396.
7. Di Campli C, Nocente R, Costamagna G, Gentiloni N, Burioni R, Wu J, Armuzzi A, Zern MA, Gasbarrini G, Gasbarrini A. No evidence of *Helicobacter pylori* sequences in pancreatic juices of patients affected by chronic pancreatitis. *Int J Pancreatol*. 2000 Dec;28(3):181-5. doi: 10.1385/IJGC:28:3:181. PMID: 11373055.
8. Manes G, Dominguez-Muñoz JE, Hackelsberger A, Leodolter A, Rössner A, Malfertheiner P. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and gastric mucosal abnormalities in chronic pancreatitis. *Am J Gastro-*

- enterol. 1998 Jul;93(7):1097-100. doi: 10.1111/j.1572-0241.1998.336_b.x. PMID: 9672337.
9. Regan PT, Malagelada JR, Dimagno EP, Go VL. Postprandial gastric function in pancreatic insufficiency. Gut. 1979 Mar;20(3):249-54. doi: 10.1136/gut.20.3.249. PMID: 35448; PMCID: PMC1412313.
 10. Niemann T, Larsen S, Mouritsen EA, Thorsgaard N. Helicobacter pylori infection in patients with chronic pancreatitis and duodenal ulcer. Scand J Gastroenterol. 1997 Dec;32(12):1201-3. doi: 10.3109/00365529709028147. PMID: 9438316.
 11. Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, et al; International Association of Pancreatology. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology. Pancreas. 2011;40(3):352-358.
 12. Baez JC., et al. Gastric involvement in autoimmune pancreatitis: MDCT and histopathologic features. JOP. 2010 Nov 9;11(6):610-3
 13. Deheragoda M, Church N, Rodriguez-Justo M, Munson P, Sandanayake N, Seward E, et al. The use of immunoglobulin G4 immunostaining in diagnosing pancreatic and extrapancreatic involvement in autoimmune pancreatitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2007; 5:1229-34. [PMID 17702660]
 14. Chang MC, Chang YT, Wei SC, Kuo CH, Liang PC, Wong JM. Autoimmune pancreatitis associated with high prevalence of gastric ulcer independent of Helicobacter pylori infection status. Pancreas 2009; 38:442-6. [PMID 19276869]
 15. Kamisawa T, Egawa N, Nakajima H, Tsuruta K, Okamoto A, Hayashi Y, Funata N. Gastrointestinal findings in patients with autoimmune pancreatitis. Endoscopy 2005; 37:1127-30. [PMID: 16281144]
 16. Kaji R, Okabe Y, Ishida Y, Takedatsu H, Kawahara A, Aino H, et al. Autoimmune pancreatitis presenting with IgG4-positive multiple gastric polyps. Gastrointest Endosc 2010; 71:420-2. [PMID: 19846081]
 17. Kubota K. et al. Clinical significance of swollen duodenal papilla in autoimmune pancreatitis. Pancreas. 2007 Nov;35(4):e51-60. doi: 10.1097/mpa.0b013e31812575b4.
 18. Crosara S. et al. Autoimmune pancreatitis: Multimodality non-invasive imaging diagnosis World J Gastroenterol. 2014 Dec 7; 20(45): 16881–16890.
 19. Bansal A. et al. Gastrointestinal complications in acute and chronic pancreatitis JGH Open. 2019 Dec; 3(6): 450–455.
 20. Ramsey ML, Conwell DL, Hart PA. Complications of chronic pancreatitis. Dig. Dis. Sci. 2017; 62: 1745–50.
 21. Oza VM, Skeans JM, Muscarella P et al Groove pancreatitis, a masquerading yet distinct clinicopathological entity: analysis of risk factors and differentiation. Pancreas. 2015; 44: 901–8.
 22. Ferreira A., Ramalho M., Herédia V., R. de Campos, P. Marques Groove pancreatitis: a case report and review of the literature. J Radiol Case Rep. 2010; 4(11): 9–17.
 23. Howes, N. et al. Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2, 252–261 (2004).
 24. Chen, Xin; Yang, Mo; Wang, Bangmao. A Case of Acute Hypertrophic Gastritis With Pancreatitis and Allergic Purpura. American Journal of Gastroenterology: October 2014 - Volume 109 - Issue - p S44-S45

CZU: 616.61:[616.98:578.834.1]

PARTICULARITĂȚILE CLINICO-PARACLINICE A AFECȚIUNILOR RENALE ÎN INFECȚIA SARS-COV-2

Bondari Nadejda¹, Rotaru Larisa^{1,2}, Groppa Liliana^{1,2}, Sasu Dorian^{1,2}, Sârbu Oxana³, Răzlog Tatiana¹

¹Departamentul Medicina Internă, Disciplina de reumatologie și nefrologie, IP USMF „Nicolae Testemițanu”,

²Laboratorul de Reumatologie, IMSP SCR „Timofei Moșneaga”

³Departamentul Medicina Internă, Disciplina semiologie clinică, IP USMF „Nicolae Testemițanu”

Autor corespondent: Nadejda Bondari, e-mail: letterbox04.04.98@gmail.com

Rezumat

COVID-19 este o boală respiratorie cauzată de un nou coronavirus cu complicații grave din partea mai multor sisteme. Scopul publicației este evidențierea particularităților clinice ale pacienților cu SARS-CoV2 cu sau fără patologie renală. Este realizat studiu retrospectiv și descriptiv la 60 de pacienți cu Infecția cu Coronavirus-ul de tip nou (COVID-19) cu vârsta medie 57,02 ani. Pacienții au fost selectați din secția de Nefrologie IMSP SCR „Timofei Moșneaga” aflați în perioada martie 2021 – august 2022 la tratament. Au fost extrase datele clinico-paraclinice și de tratament. Repartizare după vârstă: bărbați 40-59 ani – 12 (40%), 18-39 de ani – 2 (6,66%); femei la vârsta între 40-59 ani și corespunde cu bărbații, dar cel mai rar – după vârsta de 70 de ani 5 (16,6%). Cele mai dese afectări a sistemului renal la femeile nefropatiile tubulo-interstițiale – 8 (26,6%), nefropatiile glomerulare – 3 (10%), calculi renali – 6 (20%); la bărbați - nefropatiile tubulo-interstițiale - 3 (10%), nefropatiile glomerulare – 4 (13,3%), calculi renali – 9 (30%). Cazurile fatale în dependență de categoriile de vârstă: 40-59 ani – 4 bărbați (13,3%) și 5 femei (16,6%), între 60-69 de ani – 3 bărbați (10%) și 1 femeie (3,33%); dar după 70 de ani – 5 bărbați (16,6%) și 4 femei (13,3%). Afectările renale la pacienții cu infecția COVID-19 sunt prezente mai des la pacienți cu factori de risc. Aceștia sunt vârsta înaintată, sindrom metabolic, hipertensiunea arterială.

Cuvinte-cheie: COVID-19, SARS-CoV2, afectare renal

Summary**Clinical and paraclinical particularities of renal involvement in SARS-CoV-2 infection**

COVID-19 is a respiratory disease caused by a novel coronavirus with serious multisystem complications. The purpose of publication is highlighting the clinical characteristics of patients with SARS-CoV2 with or without renal pathology. A retrospective and descriptive study of 60 patients (average age 57.02 years) with the new type Coronavirus (COVID-19) infection. The patients were selected from the Nephrology department of Timofei Moșneaga Republican Clinical Hospital hospitalized between March 2021 and August 2022. The clinical, paraclinical and treatment data were examined. Distribution by age: men 40-59 years – 12 (40%), 18-39 years – 2 (6.66%); women between the ages of 40-59 and corresponds to men, but the rarest – after the age of 70 5 (16.6 %). In women – tubule-interstitial nephropathy - 8 (26.6%), glomerular nephropathy - 3 (10%), kidney stones - 6 (20%); from men – tubule-interstitial nephropathies - 3 (10%), glomerular nephropathies - 4 (13.3%), kidney stones - 9 (30%). Fatal cases were found in the following age groups: 40-59 years – 4 men (13.3%) and 5 women (16.6%), between 60-69 years – 3 men (10%) and 1 woman (3.33%); >70 years – 5 men (16.6%) and 4 women (13.3%). Renal damage was quite frequent in severe pneumonia with COVID-19, which was associated with typical complications, which was associated with mortality in the presence of risk factors. These are advanced age, metabolic syndrome, arterial hypertension. Kidney damage was quite common in severe pneumonia with COVID-19, which was associated with typical complications, and higher mortality, especially in the presence of risk factors, among which were advanced age, metabolic syndrome, arterial hypertension.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV2, kidney damage

Резюме**Клинико-параклинические особенности поражения почек при инфекции SARS-CoV-2**

COVID-19 — респираторное заболевание, вызываемое новым коронавирусом, с серьезными осложнениями со стороны различных органов и систем. Определение клинических особенностей пациентов с SARS-CoV2 с почечной патологией или без нее. Проведено ретроспективное исследование 60 пациентов с коронавирусной инфекцией нового типа (COVID-19), средний возраст пациентов составил 57,02 года. Пациенты были отобраны из отделения нефрологии Республиканской Клинической Больницы «Тимофей Мошняга», проходивших стационарное лечение с марта 2021 года по август 2022 года. Были обработаны клинические, лабораторные и инструментальные данные и данные о лечении пациентов. Распределение по возрасту: мужчины 40-59 лет – 12 (40%), 18-39 лет – 2 (6,66%); женщин в возрасте 40-59 лет и соответствует мужчинам, но реже всего – после 70 лет 5 (16,6 %). У женщин - тубулоинтерстициальный нефрит - 8 (26,6%), гломерулярная нефропатия - 3 (10%), камни в почках - 6 (20%); у мужчин - тубулоинтерстициальный нефрит - 3 (10%), клубочковые нефропатии - 4 (13,3%), камни в почках - 9 (30%). Данные по смертности: 40-59 лет - 4 мужчин (13,3%) и 5 женщин (16,6%), 60-69 лет - 3 мужчин (10%) и 1 женщина (3,33%); а после 70 лет – 5 мужчин (16,6%) и 4 женщины (13,3%). Поражение почек при инфекции COVID-19 чаще присутствует у пациентов с факторами риска, среди которых преклонный возраст, метаболический синдром, артериальная гипертензия.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV2, поражение почек

Introducere. Pandemia COVID-19 a provocat daune substanțiale sistemului de sănătate la nivel global [1, 2, 10]. Infecția cu SARS-CoV-2 afectează în primul rând plămâni, cu toate acestea virusul poate afecta și alte organe, cum ar fi intestinul, rinichii, inima și creierul. Disfuncția renală a fost observată în mare proporție la pacienții cu COVID-19 [3, 11]. Pacienții cu boli renale sunt cu potențial risc crescut față de infecții în general, iar infectându-se SARS-CoV2 au un grad sporit de evoluție severă a bolii. Conform studiilor, majoritatea pacienților decedați aveau comorbidități, 20% din pacienții au avut maladii renale preexistente, în special boala cronică renală (BCR) [4, 12].

Infecția cu SARS-CoV-2 nu numai că poate provoca noi leziuni renale, ci și poate crește dificultatea tratamentului și îngrijirii, precum și mortalitatea pentru persoanele cu boli renale preexistente [5, 13]. Pacienții cu maladii renale, care administrează tratament imunosupresor pot avea evoluție atipică și

imprevizibilă a infecției cu SARS-CoV2, managementul maladiilor poate întâmpina dificultăți. Implicarea renală se poate datora mai multor factori: acțiunea directă a virusului asupra tubilor renali, mecanismul hipoxic, deshidratarea, sindromul imuno-inflamator, hipercoagulabilitatea sau toxicitatea medicamentelor utilizate [6, 14]. Pentru a reduce mortalitatea pacienților, complicațiilor renale, a monitoriza evoluția bolilor renale, ar trebui să li se acorde o atenție sporită în diagnosticul și tratamentul infecției COVID-19 [7, 15].

Scopul publicației a fost evidențierea particularităților clinico-evolutive ale pacienților cu SARS-CoV-2 cu sau fără patologii renale.

Material și metode. Este realizat studiu retrospectiv și descriptiv pe o cohortă de 60 de pacienți cu Infecția cu Coronavirusul de tip nou (COVID-19), vârsta medie 57,02 ani. Studiul a fost realizat în cadrul tezei de licență la disciplina de reumatologie

și nefrologie din IP USMF „Nicolae Testemițanu”. Pacienții au fost selectați din secția de Nefrologie IMSP SCR „Timofei Moșneaga” spitalizați în perioada martie 2021-august 2022. Au fost extrase datele clinico-paraclinice și de tratament efectuat a pacienților cu Infecția cu Coronavirusul de tip nou (COVID-19).

Rezultate. Pacienții au fost separați în două grupe, în funcție de sex: raportul dintre bărbați și femei 1:1. Repartizare după vârsta a arătat că bărbații cuprinși între 40-59 ani au avut cea mai mare prevalență de spitalizare – 12 (40%), dar cel mai rar – vârsta cuprinsă între 18-39 de ani au fost – 2 (6,66%). Din partea femeilor – repartizarea după vârsta – cel mai des – în vârsta cuprinsă între 40-59 ani și corespunde cu bărbații, dar cel mai rar – după vârsta de 70 de ani și diferă de bărbați – 5 (16,6%) (Figura 1).

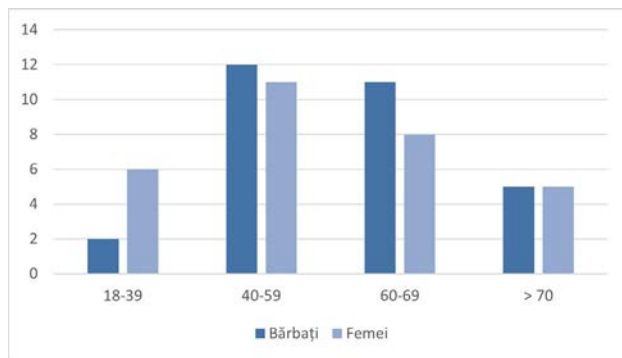


Figura 1. Repartizare după vârstă

Activitatea procesului inflamator.

Din calculele efectuate a fost determinat că proteină C reactivă are cea mai înaltă valori (133,83 mg/l) la femeile cu vârsta cuprinsă cu vârsta 18-39 ani – 12 (20%), nivel de VSH și fibrinogen nu a corelat și nu s-a depistat vreo diferență în dependență de vârsta (Figura 2).

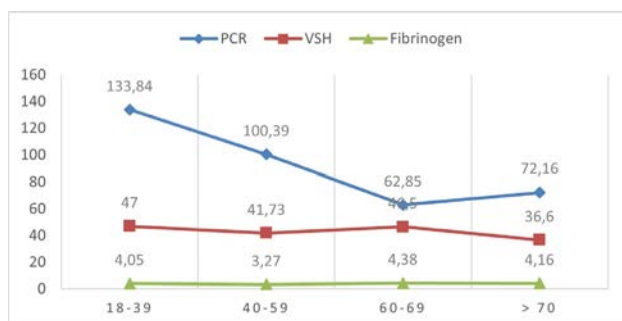


Figura 2. Activitatea procesului inflamator la femei

La bărbați cel mai înalt nivel de Proteină C reactivă a fost prezent la pacienții >70 de ani – 125,5 g/l, dar ce mai mică activitatea procesului inflamator s-a depistat la pacienții cu vârsta cuprinsă între 18-39 de ani (Figura 3).

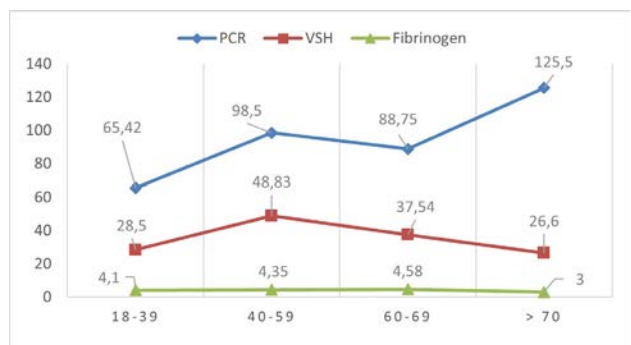


Figura 3. Activitatea procesului inflamator la bărbați

Boli renale preexistente.

Din anamnezic noi s-a depistat următoarele patologii renale la femei – nefropatiile tubulo-interstițiale – 8 (26,6%), nefropatiile glomerulare – 3 (10%), calculi renali – 6 (20%); la **bărbați** – nefropatiile tubulo-interstițiale – 3 (10%), nefropatiile glomerulare – 4 (13,3%), calculi renali – 9 (30%) (Figura 4).

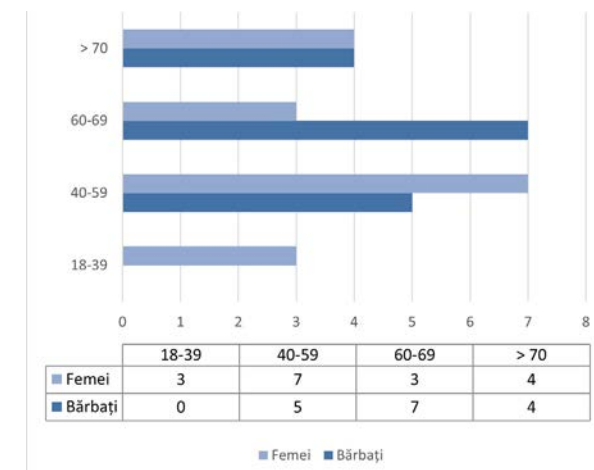


Figura 4. Repartizarea după vârstă a bolilor renale preexistente la bărbați și femei

Funcția renală. Nivelul ureei în sânge. La pacienții cuprinși între 18-39 de ani – nivelul ureei în sânge atingea limitele normei 2,5-7,5 mmol/l, la vârsta între 40-59 de ani - valorile ureei atingeau 7,6-10,0 mmol/l, la vârsta între 60-69 de ani valorile erau între 7,6-9,0 mmol/l, după vârsta de 70 de ani – valorile au crescut la bărbați 12,78 mmol/l și la femei 21,05 mmol/l (Figura 5).

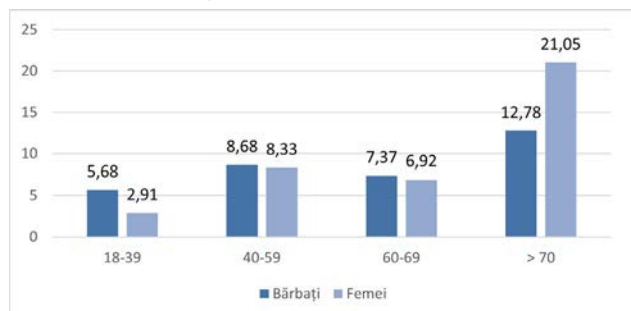


Figura 5. Nivelul ureei în sânge în dependență de vârsta și sex pacienților

Nivelul creatininei în sânge. La pacienții cuprinși între 18-39 de ani – nivelul creatininei în sânge atingea limitele normei 50-75 $\mu\text{mol/l}$, între 40-59 de ani - valorile ureei atingeau 105-190 $\mu\text{mol/l}$, între 60-69 de ani valorile erau între 75-90 $\mu\text{mol/l}$, după vârsta de 70 de ani – valorile au crescut puțin la bărbați 139,77 $\mu\text{mol/l}$ și la femeile au crescut major 410,45 $\mu\text{mol/l}$ (Figura 6).

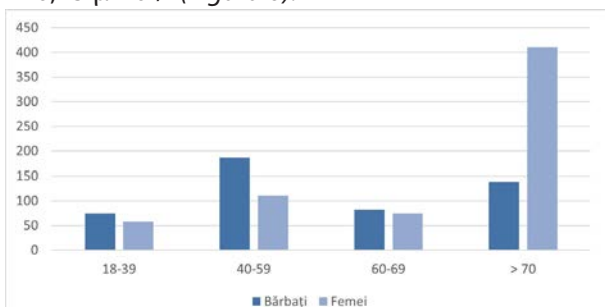


Figura 6. Nivelul creatininei în sânge în dependență de vârsta și sex pacienților

La toți bolnavii a fost determinată rata filtrării glomerulare (RFG), în urma acestei determinări au fost înregistrate următoarele rezultate: 10 femei și 12 bărbați aveau RFG mai mult de 90 ml/min, 10 femei și 14 bărbați cu RFG cuprins între 90-60 ml/min, la 6 femei RFG cuprinsă între 60-30 ml/min, la o femeie și un bărbat RFG era cuprinsă între 30-15 ml/min, 3 femei și 1 bărbat aveau RFG mai puțin de 15 ml/min (Tabelul 1).

Tabelul. 1

Rata filtrării glomerulare (RFG) după KDOQI.

RFG, ml/min	Femei, n = 30		Bărbați, n = 30	
	Nr. cazuri	%	Nr. cazuri	%
peste 90 ml/min	10	33%	12+	40%
60-90 ml/min	10	33%	14	46%
30-60 ml/min	6	20%	0	0
15-30 ml/min	1	3%	1	3%
<15 ml/min	3	10%	1	3%

Cazuri letale. În pofida faptului acordării asistenței medicale complexe, au fost cazuri letale, datorită complicațiilor tipice care duc la decesul pacienților. După datele obținute la pacienții cuprinși **între 18-39 ani** – nu a fost nici un caz de deces nici la bărbați, nici la femeile, dar după 40 de ani – s-au raportat următoarele decese: 40-59 ani – 4 bărbați (13,3%) și 5 femei (16,6%), **între 60-69 de ani** – 3 **bărbați** (10%) și 1 femeie (3,33%); după 70 de ani – 5 bărbați (16,6%) și 4 femei (13,3%).

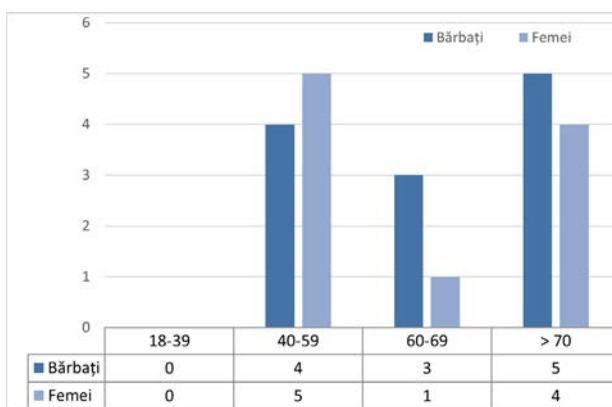


Figura 7. Repartizarea cazurilor letale după vârsta și sex

Discuții. Până în prezent, nu există date concludente despre modul în care riscurile asociate comorbidităților subiacente ar putea varia în diferite grupuri de populație [8, 16]. O meta-analiză a opt studii care au inclus 46 248 de pacienți cu COVID-19 a confirmat că la pacienții cu hipertensiune arterială (riscul relativ 2,36 (interval de încredere 95% 1,46 la 3,83)), boli respiratorii (2,46 (1,76 la 3,83) 3,44)) și boli cardiovasculare (3,42 (1,88 la 6,22) [9,17] au risc crescut de a dezvolta o formă gravă de COVID-19.

În urma infecției cu SARS-CoV-2, complicațiile sunt în cadrul depunerii complexelor imune în celulele renale, apariției proteinuriei, hematuriei, creșterea creatininei serice, creșterea ureei azotate în sânge, scăderea RFG-ului și apariția leziunii renale acute cu stadiul 1, 2 și 3 după AKIN [10,18]. După datele din literatură aceste complicații au apărut mai ales la persoanele cu vârsta ≥ 52 de ani [11, 19]. În studiul nostru la bărbații după 40 de ani, și la femeile după vârsta de 70 de ani.

Conform datelor actuale, rata medie de mortalitate a cazurilor pentru adulții cu vârsta sub 60 de ani este estimată a fi mai mică de 0,2%, comparativ cu 9,3% la cei cu vârsta peste 80 de ani [12, 20]. În studiul nostru, decesul a fost înregistrat la pacienții după 40 de ani: 40-59 ani – 4 bărbați (13,3%) și 5 femei (16,6%), între 60-69 de ani – 3 bărbați (10%) și 1 femeie (3,33%); dar după 70 de ani – 5 bărbați (16,6%) și 4 femei (13,3%).

În cazurile de COVID-19, factori de risc au inclus vârsta, prezența bolilor concomitente, prezența infecției secundare și indicatori inflamatori crescuți în sânge [13, 21]. După rezultatele obținute din diferite studii sugerează, că mortalitatea COVID-19 s-ar putea datora „sindromului furtunii de citokine” activat de virus sau miocarditei fulminante [14, 22].

Concluzii: Afecțiunile renale cu infecția COVID-19 sunt prezente mai des la pacienți cu factori de risc. Acești factori de risc sunt vârsta înaintată, sindrom metabolic, hipertensiunea arterială.

Bibliografia

1. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center COVID-19 Map. [(accessed on 6 March 2021)]; Available online: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
2. Jordan R.E., Adab P., Cheng K.K. Covid-19: Risk factors for severe disease and death. *BMJ*. 2020;368:m1198. doi: 10.1136/bmj.m1198.
3. Pei G., Zhang Z., Peng J., Liu L., Zhang C., Yu C., Ma Z., Huang Y., Liu W., Yao Y., et al. Renal involvement and early prognosis in patients with COVID-19 pneumonia. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2020;31:1157–1165. doi: 10.1681/ASN.2020030276.
4. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X., Liu L., Shan H., Lei C.L., Hui D.S., et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 2020;382:1708–1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
5. Pan X.W., Xu D., Zhang H., Zhou W., Wang L.H., Cui X.G. Identification of a potential mechanism of acute kidney injury during the COVID-19 outbreak: A study based on single-cell transcriptome analysis. *Intensive Care Med.* 2020;46:1114–1116. doi: 10.1007/s00134-020-06026-1.
6. Silver S.A., Beaubien-Souligny W., Shah P.S., Harel S., Blum D., Kishibe T., Meraz-Munoz A., Wald R., Harel Z. The Prevalence of Acute Kidney Injury in Patients Hospitalized With COVID-19 Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Kidney Med.* 2021;3:83–98.e1. doi: 10.1016/j.xkme.2020.11.008.
7. Li Z., Wu M., Yao J., Guo J., Liao X., Song S., Li J., Duan G., Zhou Y., Wu X., et al. Caution on Kidney Dysfunctions of COVID-19 Patients. *MedRxiv*. 2020 doi: 10.1101/2020.02.08.20021212.
8. Xu S., Fu L., Fei J., Xiang H.X., Xiang Y., Tan Z.X., Li M.D., Liu F.F., Li Y., Han M.F., et al. Acute kidney injury at early stage as a negative prognostic indicator of patients with COVID-19: A hospital-based retrospective analysis. *MedRxiv*. 2020 doi: 10.1101/2020.03.24.20042408.
9. Xu J., Xie J., Du B., Tong Z., Qiu H., Bagshaw S.M. Clinical Characteristics and Outcomes of Patients with Severe COVID-19 Induced Acute Kidney Injury. *J. Intensive Care Med.* 2021;36:319–326. doi: 10.1177/0885066620970858.
10. Khwaja A. KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury. *Nephron. Clin. Pract.* 2012;120:c179–c184. doi: 10.1159/000339789.
11. Al-Khafaji A., Nadim M.K., Kellum J.A. Hepatorenal disorders. *Chest*. 2015;148:550–558. doi: 10.1378/chest.14-1925.
12. Martinez-Rojas M.A., Vega-Vega O., Bobadilla N.A. Is the kidney a target of SARS-CoV-2? *Am. J. Physiol. Ren. Physiol.* 2020;318:F1454–F1462. doi: 10.1152/ajprenal.00160.2020.
13. Batlle D., Soler M.J., Sparks M.A., Hiremath S., South A.M., Welling P.A., Swaminathan S. Acute kidney injury in COVID-19: Emerging evidence of a distinct pathophysiology. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2020;31:1380–1383. doi: 10.1681/ASN.2020040419.
14. Velez J.C.Q., Caza T., Larsen C.P. COVAN Is the New HIVAN: The Re-Emergence of Collapsing Glomerulopathy with COVID-19. *Nat. Rev. Nephrol.* 2020;16:565–567. doi: 10.1038/s41581-020-0332-3.
15. Gabarre P., Dumas G., Dupont T., Darmon M., Azoulay E., Zafrani L. Acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19. *Intensive Care Med.* 2020;46:1339e48. doi: 10.1007/s00134-020-06153-9.
16. Nasr S.H., Kopp J.B. COVID-19-associated collapsing glomerulopathy: An emerging entity. *Kidney Int. Rep.* 2020;5:759–761. doi: 10.1016/j.ekir.2020.04.030.
17. Peleg Y., Kudose S., D'Agati V., Siddall E., Ahmad S., Nickolas T., Kisselev S., Gharavi A., Canetta P. Acute kidney injury due to collapsing glomerulopathy following COVID-19 infection. *Kidney Int. Rep.* 2020;5:940–945. doi: 10.1016/j.ekir.2020.04.017.
18. Post A., den Deurwaarder E.S.G., Bakker S.J.L., de Haas R.J., van Meurs M., Gansevoort R.T., Berger S.P. Kidney Infarction in Patients With COVID-19. *Am. J. Kidney Dis.* 2020;76:431–435. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.05.004.
19. Gustine J.N., Jones D. Immunopathology of Hyperinflammation in COVID-19. *Am. J. Pathol.* 2021;191:4–17. doi: 10.1016/j.ajpath.2020.08.009.
20. Sundaram S., Soni M., Annigeri R. Urine abnormalities predict acute kidney injury in COVID-19 patients: An analysis of 110 cases in Chennai, South India. *Diabetes Metab. Syndr.* 2021;15:187–191. doi: 10.1016/j.dsx.2020.12.021.
21. Ruan Q., Yang K., Wang W., Jiang L., Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020;46:846–848. doi: 10.1007/s00134-020-05991-x.
22. GROPPA, Liliana, AGACHI, Svetlana, SASU, Boris, et al. Afectarea renală în maladia COVID-19: sinteză de literatură. Kidney involvement in COVID-19 disease: review article. In: *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*. 2020, vol. 24(2), pp. 4-16. ISSN 2345-1467

CZU: 616.12-008.318-085.22

PARTICULARITĂȚILE UTILIZĂRII PREPARATELOR ANTIARITMICE LA PACIENȚII CU COMORBIDITĂȚI CARDIACE

Catcov Carolina¹, Chișlaru Svetlana², Rakovskaia Tatiana¹

¹IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, R. Moldova,

²Spitalul Clinic Municipal „Sf. Arhanghel Mihail”, Chișinău, R. Moldova

Autor corespondent: Catcov Carolina; e-mail: catcov.carolina@usmf.md

Rezumat

Aritmiile cardiace constituie o urgență în cardiologie prin consecințele negative asupra pronosticului vieții. Cauzele cele mai frecvente ale aritmiilor sunt comorbiditățile cardio-vasculare. S-a determinat, că cea mai frecvență comorbiditate ce însoțea fibrilația atrială a fost hipertensiunea arterială (95,23%), urmată de insuficiența cardiacă (79,76%), cardiopatia ischemică, hipertrofică, mixtă (77, 38%) și angina pectorală (69,04%). Tratamentul fibrilației atriale la pacienții cu insuficiență cardiacă a răspuns bine la amiodaronă, iar la pacienții cu hipertensiune arterială și aritmie – la beta-adrenoblocante, medicamentele

ce inhibă sistemul renină-angiotensină-aldosteron. Amiodarona poate fi utilizată în siguranță la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă după infarct miocardic, insuficiență cardiacă congestivă sau cardiomiopatie hipertrofică. Beta-adrenoblocante au dovedit o eficiență mica la pacienții cu fibrilație atrială și insuficiență cardiacă.

Cuvinte-cheie: antiaritmice, comorbidități cardiace, beta-adrenoblocante, amiodarona

Summary

The peculiarities of the use of antiarrhythmic drugs in patients with cardiac comorbidities

Cardiac arrhythmias constitute an emergency in cardiology due to the negative consequences on life prognosis. The most common causes of arrhythmias are cardiovascular comorbidities. It was determined that the most frequent comorbidity accompanying atrial fibrillation was arterial hypertension (95,23%), followed by heart failure (79,76%), ischemic, hypertrophic, mixed heart disease (77,38%) and angina pectoris (69,04%). The treatment of atrial fibrillation in patients with heart failure responded well to amiodarone, and in patients with hypertension and arrhythmia - to beta-adrenoblockers, drugs that inhibit the renin-angiotensin-aldosterone system. Amiodarone can be used safely in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction, congestive heart failure, or hypertrophic cardiomyopathy. Beta-adrenoblockers have shown little effectiveness in patients with atrial fibrillation and heart failure.

Keywords: antiarrhythmics, cardiac comorbidities, beta-adrenoblockers, amiodarone

Резюме

Особенности применения антиаритмических препаратов у больных с сопутствующей сердечной патологией

Аритмии представляют собой неотложную ситуацию в кардиологии в связи с негативными последствиями для прогноза жизни. Наиболее частыми причинами аритмий являются сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания. Установлено, что наиболее частым сопутствующим заболеванием, сопровождающим мерцательную аритмию, была артериальная гипертензия (95,23%), затем сердечная недостаточность (79,76%), ишемическая, гипертрофическая, смешанная болезнь сердца (77,38%) и стенокардия (69,04%). Лечение мерцательной аритмии у больных с сердечной недостаточностью хорошо отвечало на амиодарон, а у больных с артериальной гипертензией и аритмией - на бета-адреноблокаторы, препараты, угнетающие ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Амиодарон можно безопасно применять у пациентов с дисфункцией левого желудочка после инфаркта миокарда, застойной сердечной недостаточности или гипертрофической кардиомиопатией. Бета-адреноблокаторы показали небольшую эффективность у пациентов с мерцательной аритмией и сердечной недостаточностью.

Ключевые слова: антиаритмические препараты, сопутствующие заболевания сердца, бета-адреноблокаторы, амиодарон

Introducere. Bătăile neregulate ale cordului sau așa numitele aritmii (disritmii) reprezintă tulburări în formarea și/sau conducerea impulsului electric prin cord. Această disfuncție afectează milioane de oameni din întreaga lume. Există mai multe tipuri de aritmii cardiace în dependență de frecvența băților inimii, astfel deosebim: bradiaritmie, sau încetinirea frecvenței cardiace; tahiaritmie (fibrilație sau flutter)-bătăi rapide și neregulate ale cordului și contracții premature (extrasistole) [19].

Prevalența fibrilației atriale (FA) este estimată la 0,4% în populația generală și crește în raport cu vârsta, depășind 6 % printre subiecții de peste 80 ani [6]. Începând cu anul 2014, fibrilația atrială afectează aproximativ 2-3% din populația din Europa și America de Nord [18]. Fibrilația atrială și flutterul atrial au cauzat 112.000 de decese în 2013, de la 29.000 în 1990 [7]. Moartea subită cardiacă este cauza a aproximativ jumătate dintre decesele provocate de o afecțiune cardiovasculară sau aproximativ 15% dintre toate decesele la nivel global [14]. Aproximativ 80% dintre morțile subite cardiace sunt rezultatul aritmiilor ventriculare. Aritmiile pot apărea la orice vârstă, dar sunt mai comune la persoanele în etate [19]. Cauzele aritmiilor cardiace pot fi diferite printre

care se enumeră dezechilibrul electrolitic al ionilor de potasiu, calciu și magneziu; dezechilibrele endocrine (hipertiroidism, hipotiroidism, feocromocitom), cardiopatie ischemică (infarct miocardic), insuficiența cardiacă congestivă, pace-maker electric, agenții anestezici inhalatori sau intravenoși etc. [1,2]

Scopul publicației. Determinarea utilizării raționale a grupelor de medicamente antiaritmice în funcție de comorbiditățile cardiace.

Materiale și metode. S-a efectuat un studiu retrospectiv cu analiza a 84 fișe medicale (n=27, 34,14% bărbați) a pacienților internați în secția terapie/cardiologie a IMSP SCM „Arhanghel Mihail” în perioada ianuarie-martie 2022. În studiu s-au inclus persoanele internate cu dereglări de ritm ca stare de urgență pe fundalul patologiilor cardiovasculare. Variabilele determinate au fost: genul, vârsta pacienților, tipul aritmiei, comorbiditățile și medicamentele utilizate. Datele au fost procesate prin metoda statistică.

Rezultate și discuții. După procesarea a 84 fișe de observație s-a constatat, că 27 erau bărbați și 57 femei. Vârsta bolnavilor a variat de la 47 la 83 ani cu o repartizare pe grupe de vârstă după cum urmează: 41-50 ani – 2, 51-60 ani – 21, 61-70 ani – 30, 71-80 ani

- 29 și peste 81 ani -2. După examinare și stabilirea diagnosticului clinic, s-au determinat următoarele tipuri de aritmie: flutter atrial (7 cazuri), fibrilație atrială (persistentă/paroxistică) (72 fișe), extrasistolie ventriculară (2 fișe), extrasistolie atrială (3 cazuri) și bloc de ramură (47 fișe). Toți pacienții depistați cu dereglări de ritm sufereau de comorbidități cardiace precum: hipertensiune arterială de diferite grade (95,5%), cardiopatie ischemică/ hipertensivă/ mixtă (77,38%), angină pectorală (69,04%), insuficiență cardiac cronică de diferite grade după NYHA (79,76%). Analiza fișelor de indicații a relevat, că pentru corecția tulburărilor de ritm s-au utilizat preparatele din grupul beta-adrenoblocantelor selective (metoprolol, bisoprolol), blocantele canalelor de kaliu sau preparate care prelungesc perioada refractară efectivă și potențialul de acțiune (amiodarona) și ocazional glicozidele cardiace (strofantina).

Farmacoterapia aritmiilor va ține cont de modificările fiziopatologice ce au loc în miocard și care nemijlocit duc la apariția dereglărilor de ritm [6]. Printre cauzele aritmiilor se pot enumăra tulburările în generarea impulsului și tulburările în conducerea impulsului (blocurile cardiace), precum și formele mixte, la baza lor stau modificările electrolitice ale ionilor de potasiu, calciu și magneziu dezechilibrile acido-bazice și endocrine (hipertiroidism, hipotiroidism) etc Un rol deosebit îl au și catecolaminele, care cresc automatismul nu doar în nodulul sinusal, dar și în alte regiuni, inclusiv ventricule [1, 2].

Beta-adrenoblocantele, medicamente ce antagonizează competitiv receptorii beta-adrenergici (fig.1), au un mecanism de acțiune antiaritmie heterogen, incomplet înțeles deocamdată și cu diferențe importante între reprezentanții acestei grupe. În orice țesut numărul receptorilor poate să scadă datorită stimulării cronice (down-regulation) sau poate să crească ca urmare a administrării cronice de beta-adrenoblocante (up-regulation). Mecanismul de up-regulation poate explica de ce întreruperea bruscă a beta-blocantelor provoacă tahicardie de rebound și crește incidența ischemiei și a infarctului miocardic [3, 4].

În miocard sunt localizați beta1-receptorii (unde sunt 70% din beta-receptori), iar blocarea lor va determina: scăderea frecvenței cardiace; contractilității miocardului, vitezei de conducere prin nodul sinoatrial și atrio-ventricular; a automatismului, reducerea consumului de oxygen de miocard, inhibarea eliberării de renină la nivelul aparatului juxtaglomerular cu micșorarea activității sistemului renină-angiotensină-aldosteron [1,3].

Efectul antiaritmie al beta-blocantelor se explică prin încetinirea depolarizării diastolice lente (faza 4), cu deprimarea nodulului sinusal și, respectiv, a automatismului în condiții de efort sau solicitare simpatico. Un alt component al mecanismului anti-

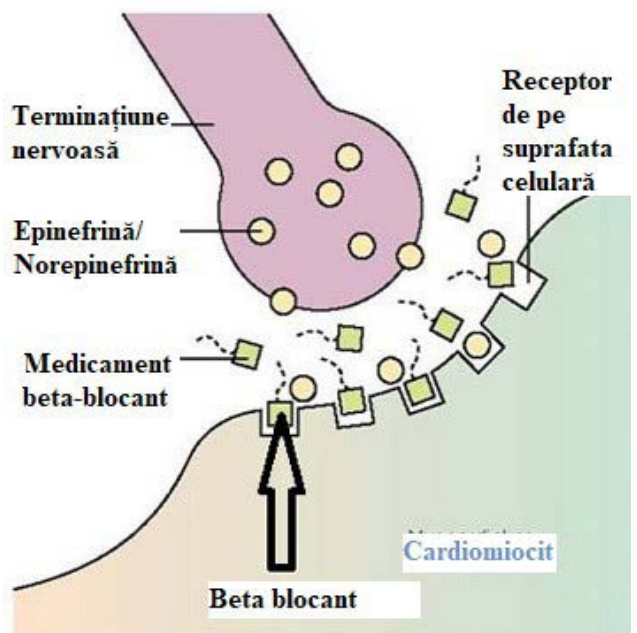


Figura 1. Localizarea acțiunii beta-adrenoblocantelor. [3].

aritmie constă în reducerea ischemiei miocardice și hipokaliemiei (faza 4) induse de catecolamine. Unele beta-adrenoblocante au o acțiune de anestezică locală, prin blocarea canalelor de sodiu cu o depresie a fazei 0 a potențialului de acțiune cardiac. Această acțiune membranostabilizatoare (efect de tip chinidinic) a fost observată la concentrații care au depășit cu mult nivelele terapeutice [3].

Selectarea medicamentelor antiaritmice, în funcție de prezența la pacienții internați a comorbidităților cardiace, se va efectua după principiul fiziopatologic și efectele farmacologice ale claselor de preparate, astfel ca o grupă de medicamente să înlăture două sau mai multe verigi patologice concomitente. Fibrilația atrială și insuficiența cardiacă sunt 2 tulburări cardiovasculare comune care se complică frecvent reciproc și exercită un efect dăunător semnificativ asupra sănătății și bunăstării cardiovasculare, provocând morbiditate și mortalitate cardiovasculară substanțială. Aproximativ 15-30 % din pacienții diagnosticați cu insuficiență cardiacă dezvoltă și fibrilație atrială, iar proporția crește o dată cu severitatea ICC [8, 10, 12].

Beta-adrenoblocantele sunt indicate la pacienții cu insuficiență cardiacă simptomatică cu fracție de ejeție redusă [8,10]. Eficacitatea acestor medicamente la pacienții cu fibrilație atrială concomitentă este incertă [8]. O explicație ar fi ca beta-adrenoblocantele, utilizate în insuficiență cardiacă, exercită un beneficiu major mușchiului cardiac prin inhibarea receptorilor respectivi cu scăderea consumului de oxygen și diminuarea acțiunii citotoxice a catecolaminelor, creșterea fracției de ejeție, diminuarea simptomelor ICC și reducerea mortalității. Beneficiile beta-adrenoblocantelor la pacienții cu fibrilație

atrială pot fi neutralizate datorită inducerii pauzelor care poate afecta funcția cardiacă cu agravarea insuficienței cardiace sau poate provoca aritmii care duc la deces [17].

O altă comorbiditate cardiacă diagnosticată la pacienții din studiu a fost hipertensiunea arterială (80 fișe sau 95,23% cazuri), iar corelația dintre aritmiile cardiace și hipertensiunea arterială determină un șir de consecințe ce face un prognostic mai puțin favorabil (tab. 1) [5].

Tabelul 1.

Legăturile clinice dintre fibrilația atrială și hipertensiunea arterială [5]

1.	Hipertensiunea arterială este cea mai frecventă comorbiditate cardiovasculară la pacienții cu fibrilație atrială.
2.	Hipertensiunea determină alterări electrice și structurale a atriului stâng, ce predispozează la apariția fibrilației.
3.	Hipertensiunea arterială și fibrilația atrială sunt asociate cu disfuncție autonomă și creșterea activității sistemului renină-angiotensină-aldosteron.
4.	Hipertensiunea arterială, în asocieră cu fibrilația atrială, reprezintă un factor de risc pentru ictus cerebral.
5.	Hipertensiunea arterială la pacienții cu fibrilație atrială tratați cu anticoagulante este un factor de risc pentru hemoragii.

Hipertensiunea arterială netratată de lungă durată duce la remodelare structurală și modificări electrofiziologice ale mușchiului cardiac determinând un substrat vulnerabil pentru dezvoltarea și menținerea fibrilației atriale. Din aceste considerente hipertensiunea arterială poate reprezenta o țintă im-

portantă pentru terapia în fibrilația atrială [13]. Există baze fiziopatologice și dovezi clinice care sugerează beneficiul inhibării sistemului renină-angiotensină-aldosteron în reducerea riscului de dezvoltare a fibrilației atriale, în special la pacienții cu hipertrofie ventriculară stângă sau disfuncție ventriculară stângă. O mai bună înțelegere a legăturii fiziopatologice a hipertensiunii arteriale cu fibrilația atrială poate duce la dezvoltarea de noi terapii pentru prevenirea primară a fibrilației atriale [9,13].

Amiodarona constituie o altă grupă de antiaritmice utilizată la pacienții incluși în studiu, cunoscută sub denumirea de blocantele canalelor de kaliu sau preparate ce prelungesc perioada refractară efectivă și potențialul de acțiune. Acest medicament este un derivat de benzofuran iodat, cu proprietăți lipofile marcante și cu o farmacocinetică imprevizibilă. Amiodarona, deși inițial a fost inclus în grupul III de antiaritmice după Vaughan-Williams, prezintă proprietăți antiaritmice ale tuturor celor patru clase de medicamente antiaritmice (fig.2) [6]. Amiodarona este un vasodilatator coronarian și periferic puternic și poate fi utilizat în siguranță la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă după infarct miocardic sau cei cu insuficiență cardiacă congestivă sau cardiomiopatie hipertrofică. Utilizarea sa este însoțită de prelungirea intervalului QT, dar rareori cu proaritmie ventriculară. Este cel mai puternic agent farmacologic pentru menținerea pe termen lung a ritmului sinusal la

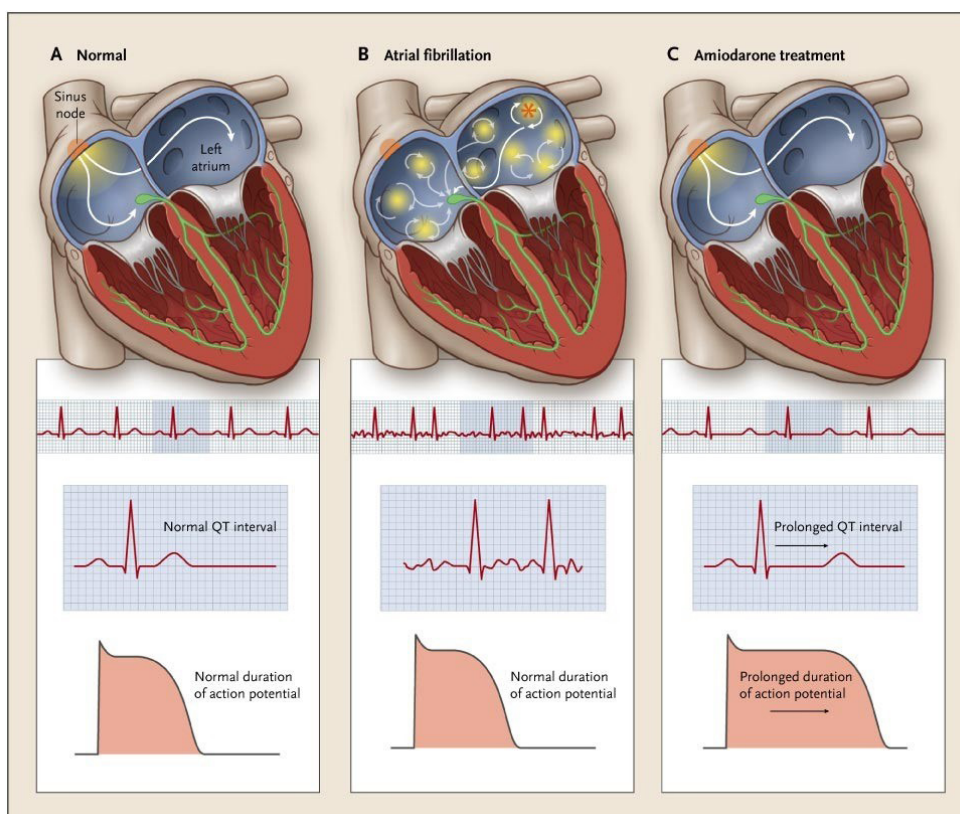


Figura 2. Acțiunea electrofiziologică a amiodaronei [16]

pacienții cu fibrilație atrială. Amiodarona, în special dacă este administrată concomitent cu beta-adrenoblocantele, reduce rata decesului aritmic din cauza tahiaritmiilor ventriculare la pacienții cu insuficiență cardiacă, dar beneficiul său asupra supraviețuirii cardiovasculare și globale la acești pacienți este incert. În plus, amiodarona este un medicament adjuvant important pentru reducerea șocurilor la pacienții cu un cardioverter-defibrilator implantabil [15, 16].

Un șir de studii au arătat, că amiodarona poate să reducă incidența morții subite la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă rezultată din infarct miocardic acut sau o cardiomiopatie dilatativă primară, în special dacă sunt prezente aritmii ventriculare complexe. Beneficiul amiodaronei asupra mortalității la acești pacienți se explică prin dezvoltarea efectelor antiischemice, neuromodulatoare, precum și efectul său asupra funcției ventriculare stângi și asupra ritmului cardiac. Mai mult, pacienții cu disfuncția ventriculului care au supraviețuit unui episod de moarte subită ar putea beneficia de terapia cu amiodarona. În baza datelor disponibile, amiodarona este singurul agent antiaritmie care nu s-a dovedit a crește mortalitatea la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică [11].

Concluzii. Aritmiile reprezintă dereglări în formarea și/sau conducerea impulsului prin cord, care pe fundalul patologiilor cardiace preexistente pot fi triggeri în dezvoltarea unor disfuncții cardiace. Indiferent de situație, dereglările de ritm cardiac trebuie suprimate. În baza analizei efectuate putem concludiona următoarele: hipertensiunea arterială, insuficiența cardiacă cronică, cardiopatia ischemică, hipertrofică, mixtă și angina pectorală au constituit cele mai frecvente comorbidități cardiace ce au cauzat aritmiile; amiodarona, în special la administrarea concomitentă cu beta-blocante, la pacienții cu fibrilație atrială și insuficiență cardiacă reduce rata decesului din cauza tahiaritmiilor ventriculare la pacienții cu insuficiență cardiacă; asocierea hipertensiunii arteriale și fibrilației atriale cel mai bine răspunde la tratamentul cu inhibitorii sistemului renină-angiotensină-aldosteron, datorită remodelării miocardului și preîntâmpinării apariției focarelor ectopice; amiodarona reduce incidența morții subite la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă din infarctul acut de miocard sau cardiomiopatia dilatativă primară.

Bibliografie

1. Crivceanschi L.D. Urgențe medicale. Ghid practic. Chișinău, 2011. Ediția a IV-a.
2. Victor Botnaru. Boli cardiovasculare. Chisinau 2008, p.178.
3. Victor Ghicavii V., Nicolae Bacinschi N., Gheorghe Gușuică Gh. Farmacologie. Chișinău 2019, p.409.
4. Niță I., „Medicamentele beta-blocante”, *Medicamente.ro*. 2017, aprilie
5. Ogunsua A.A., Shaikh A.Y., Mohamed Ahmed, Atrial Fibrillation and Hypertension: Mechanistic, Epidemiologic, and Treatment Parallels. *J.Methodist Deakey Cardiovasc.* 2015, 11(4): 228–234. doi: 10.14797/mdcj-11-4-228.
6. Camm A.J., Kirchhof P., Gregory Y.H. et al. Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *European Heart Journal.* 2010, 31, 2369-2429.
7. DeLago A.J., Essa M., Ghajar A. et al. Incidence and Mortality Trends of Atrial Fibrillation/Atrial Flutter in the United States 1990 to 2017, *The American Journal of Cardiology.* 2021; 148 (1), 78-83.
8. Kotecha D., Holmes J., Krum H. et al. Efficacy of beta-blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: An individual-patient data meta-analysis. *Lancet.* 2014; ID: 25193873. doi:10.1016/S0140-6736(14)61373-8.
9. Jakub Gumprecht J., Magdalena Domek M., Gregory Y. H. et al. Invited review: hypertension and atrial fibrillation: epidemiology, pathophysiology, and implications for management *Hum Hypertens.* 2019 Dec; 33(12): 824-836. doi: 10.1038/s41371-019-0279-7.
10. Fung J.W.H., Cheuk M.Yu., Leo C.C. et al. Role of beta-blocker therapy in heart failure and atrial fibrillation. *Electrophysiol Rev.*, 2003(3): 236-42. doi: 10.1023/B:CEPR.0000012390.43937.2c.
11. Pinto J.V. Jr, Ramani K.S., Kown N.M., Gheorghide M. Amiodarone therapy in chronic heart failure and myocardial infarction: a review of the mortality trials with special attention to STAT-CHF and the GESICA trials. *Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardiaca en Argentina Prog Cardiovasc Dis.* 1997 Jul-Aug; 40(1): 85-93. doi: 10.1016/s0033-0620(97)80025-4.
12. Carlisle M.C., Fudim M., DeVore A.D. et al. , Jonathan P Piccini Heart Failure and Atrial Fibrillation, Like Fire and Fury. *JACC Heart Fail.* 2019 Jun; 7(6): 447-456. doi: 10.1016/j.jchf.2019.03.005.
13. Walker M., Patel P., Kwon O. et al. Atrial Fibrillation and Hypertension: „Quo Vadis”, *Curr Hypertens Rev.* 2022;18(1):39-53. doi: 10.2174/1573402118666220112122403.
14. Mehra R. „Global public health problem of sudden cardiac death”. *Journal of electrocardiology.* 2007. 40 (6 Suppl): S118–22.
15. Mujović N., Dobrev D., Marinković M. et al. The role of amiodarone in contemporary management of complex cardiac arrhythmias, *Pharmacol Res.* 2020 Jan; 151:104521. doi: 10.1016/j.phrs.2019.104521.
16. Zimetbaum P. Amiodarone for Atrial Fibrillation. *Engl J Med* 2007; 356:935-941 DOI: 10.1056 / NEJMct065916.
17. Mareev Y., Cleland J.G.F. Should β -blockers be used in patients with heart failure and atrial fibrillation? *Clin Ther.* 2015 Oct 1; 37(10):2215-24. doi: 10.1016/j.clinthera.2015.08.017.
18. Zoni-Berisso M., Lercari F., Carazza T., Domenicucci S. „Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective”. *Clinical epidemiology.* 2014. 6: 213–20. doi:10.2147/CLEP.S47385.
19. „Who Is at Risk for an Arrhythmia?”. <http://www.nhlbi.nih.gov/>. 2011.

PHENOTYPIC AND GENOTYPIC DIAGNOSIS OF WILSON’S DISEASE: A CLINICAL CASE**Cumpata Veronica¹, Turcanu Adela¹, Tcaciuc Eugen¹**¹Discipline of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, “Nicolae Testemitanu” State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova

Autor corespondent: Cumpata Veronica; e-mail: veronica.cumpataciorba@gmail.com

Summary

Wilson’s disease is a rare genetic disease determined by a mutation of the ATP7B gene, which leads to reduced biliary excretion of copper and its storage in various tissues. Although it is a monogenic disorder, the disease is characterized by extraordinary clinical and genetic diversity. The given article tells about a young man diagnosed with Wilson’s disease. The patient was evaluated according to international protocols: clinical, hematological, biochemical, ophthalmological, imaging, endoscopic and genetic. Thus, according to the results of all investigations, a Leipzig score ≥ 4 points was established, which is valid for a definite diagnosis of Wilson’s disease. The peculiarities of this clinical case are the early onset of the disease with primary manifestations of advanced liver disease, the delay in establishing the diagnosis, the compound heterozygous status, the low compliance of the patient, and the refusal to accept the presence of a genetic disease by the family.

Keywords: Wilson’s disease, phenotype, genotype, compound heterozygous.

Rezumat**Diagnosticul fenotipic și genotipic al bolii Wilson: caz clinic.**

Boala Wilson reprezintă o maladie genetică rară determinată de o mutația genei ATP7B, ce duce la reducerea excreției biliare a cuprului și depozitarea lui în diferite țesuturi. Deși, este o tulburare monogenică, boala se caracterizează printr-o diversitate clinică și genetică extraordinară. Articolul dat relatează despre un tânăr diagnosticat cu boala Wilson. Bolnavul a fost evaluat conform protocoalelor internaționale: clinic, hematologic, biochimic, oftalmologic, imagistic, endoscopic și genetic. Astfel, conform rezultatelor tuturor investigațiilor s-a stabilit un scor Leipzig ≥ 4 puncte, ce este valabil pentru un diagnostic cert de boală Wilson. Particularitățile acestui caz clinic sunt debutul precoce a bolii cu manifestări primare de boală hepatică avansată, întârzierea stabilirii diagnosticului, statutul de heterozigot compus, complianța redusă a pacientului și refuzul de a accepta prezența unei boli genetice de către familie.

Cuvinte-cheie: boală Wilson, fenotip, genotip, heterozigot compus.

Резюме**Фенотипическая и генотипическая диагностика болезни Вильсона: клинический случай.**

Болезнь Вильсона — редкое генетическое заболевание, определяемое мутацией гена ATP7B, что приводит к снижению экскреции меди с желчью и ее депонированию в различных тканях. Хотя это моногенное заболевание, заболевание характеризуется необычным клиническим и генетическим разнообразием. В данной статье рассказывается о молодом человеке с диагнозом болезнь Вильсона. Пациент был оценен в соответствии с международными протоколами: клиническим, гематологическим, биохимическим, офтальмологическим, ультразвуковое исследование, эндоскопическим и генетическим. Таким образом, по результатам всех исследований была установлена Лейпцигская оценка ≥ 4 балла, что справедливо для достоверного диагноза болезни Вильсона. Особенностью данного клинического случая является раннее начало заболевания с первичными проявлениями запущенного заболевания печени, задержка в установлении диагноза, компаунд-гетерозиготный статус, низкая комплаентность больного и отказ принять наличие генетического заболевания. семьей.

Ключевые слова: болезнь Вильсона, фенотип, генотип, компаунд-гетерозиготный.

Introduction. Wilson’s disease (WD) is a monogenic disorder with autosomal recessive transmission caused by a mutation in the ATP7B gene, which disrupts copper metabolism [1]. As a result of the synthesis of a dysfunctional protein, copper accumulates in toxic amounts in various tissues, especially the liver and brain, causing intracellular oxidative injuries with damage to lipids, proteins, DNA and RNA molecules, mitochondria, and finally, the induction of cell apoptosis [2].

WD was first described in 1912 by Dr. Samuel Kinnear Wilson as “progressive lenticular degeneration”, a fatal neurological disease with familial transmission associated with chronic liver disease leading to cirrhosis [3]. It is a potentially fatal disorder if not diagnosed and treated early, thus preventing disease progression and the development of irreversible sequelae. Today, WD is one of those rare genetic disorders that benefit from effective lifelong treatment, changing disease prognosis and quality of life in these patients [4].

WD is a globally widespread disorder with a traditionally reported prevalence of 1:30,000 individuals [5], although some research has shown a genetic prevalence of over 1:7026 individuals [6], particularly in socio-culturally isolated communities [7] and in populations with a high risk of inbreeding [8]. In Europe, the clinical prevalence is estimated at 12 – 20:100000 [9]. The age of onset of WD varies from 2 years to 80 years, but most are diagnosed between 5–35 years [5, 9].

WD should be suspected in all adults and children with unexplained liver disease; in all adults with liver disease in combination with a movement disorder or unexplained hemolytic anemia; in all patients between 5-50 years who develop a progressive postural tremor, dystonia, or parkinsonism; in all patients who develop a mixed movement disorder with any red flags and in all patients with an unexplained Coombs-negative hemolytic anemia [10].

Once the diagnosis has been made, the treatment must be lifelong, and its interruption is associated with the progression of the disease and the worsening of the general condition up to acute liver failure [5, 10].

Case report. Male P. C., 34 years old, consulted a hepatologist with the following symptoms: moderate asthenic syndrome, dyspeptic syndrome (reduced appetite, periodic nausea), discomfort in the right hypochondrium during physical activity, hemorrhagic syndrome (weekly episodes of epistaxis and gingivorrhoea in quantities small, which stop on their own) in association with the pseudobulbar syndrome (mild dysarthria), extrapyramidal syndrome (tremor of the hands with impairment of writing), cognitive disorders (decreased concentration, attention and memory), instability in walking, emotional lability and periodic headache.

The history of the disease. The patient is considered sick since he was 14 years old when he was admitted to the Mother and Child Institute with decompensated cirrhosis (marked ascites and peripheral edema, severe hypersplenism, maximal cytolysis, hepatoprivation syndrome). Viral, autoimmune and toxic etiology were excluded. Copper metabolism parameters were recommended, but the parents refused to do. Therapy with hepatoprotective, beta-blockers, and diuretics was administered to the improvement of the general condition. Since then, he has been in the family doctor's records, but he did not show up regularly for diagnosis and treatment. In 2014, when he was 26 years old, neurological symptoms such as hand tremors and postural instability were associated. He was consulted by the neurologist and a specific evaluation for WD was insisted upon. Thus it was detected: ceruloplasmin -10.33 mg/dL (22-61), total copper - 37.80 µg/dL (70-150),

urinary copper in 24 h - 370 µg/24 h (14.8 - 59.2), the bio-microscopy of cornea - Kayser-Fleischer ring present. The Leipzig score was 4 points. After this, the patient was referred to a geneticist for genetic testing and initiation of chelator therapy. The patient's condition registered an obvious improvement with the initiation of the specific therapy.

Personal medical record. Caucasian race. Moldovan nationality. He is not married, without children.

Family medical record. No sick relatives with liver pathology and/or neuropsychiatric disorders are reported. Brother and sister are reported to be healthy. He does not know the details of intra-family marriage.

Epidemiological record. Occupation – grow flowers. No contact with toxic substances. No allergies. No transfusion. Smoker - 20 cigarettes a day. Occasional alcohol consumption - wine, beer.

Recent examinations. Thrombocytopenia ($67 \times 10^9/L$), mild transaminitis (ALT – 52 U/L, AST – 49 U/L), elevated alkaline phosphatase (135.9 U/L) and gamma-glutamyltransferase (124.90 U/L). Bilirubin, total protein, albumin, and prothrombin were normal. Serological viral marker: HBsAg, anti-HBs, anti-HBcor total, and anti-HCV – negative. Autoimmune markers: ANA, AMA – negative; Ig M, Ig G, Ig A, and Ig E were normal. Tumor markers: alpha-fetoprotein, CEA and CA 19-9 were normal.

The ultrasound of the abdominal organs showed moderate hepatomegaly (163.8*77.4 mm), marked splenomegaly (185.7*67.0 mm), increased size of the portal (13.5 mm), and splenic veins (8.0 mm), during inspiration and expiration, the size of the portal vein does not change. The gall bladder, intrahepatic and extrahepatic bile ducts were normal.

The high digestive endoscopy was performed with a finding of uncomplicated esophageal varices, grade I-II.

Genetic testing by the Sanger sequencing method identified pathogenic mutations on exon 14 - p.H1069Q (c.3207C>A) and on exon 20 - p.G1341D (c.4022G>A) of compound heterozygous type.

The patient is currently waiting for liver elastography and cerebral magnetic resonance.

The clinical diagnosis: Wilson's disease, clinically defined and genetically confirmed (p.H1069Q/p.G1341D), neuro-hepatic phenotype (N1 - Ferenci classification). The Leipzig score - 8 points. Clinical form: liver cirrhosis, active phase, compensated stage, slow-progressive evolution, Child-Pugh A score (5 points) in association with the pseudobulbar, extrapyramidal syndrome, and cognitive disorders. Secondary thrombocytopenia to the underlying pathology.

Treatment. It was recommended to have a low-copper diet, drink water with a verified amount of

copper, use copper-free cookware and utensils, avoid drinking alcohol, quit smoking, and take medications or supplements only as directed by a doctor to avoid copper overload.

The specific medication recommended for administration includes D-penicillamine 250 mg, 2 tablets t.i.d., 1 hour before meals; Pyridoxine 25 mg, 2 tablets q.d., throughout the administration with D-penicillamine; Zinc sulfate 124 mg, 1/2 tablets b.i.d., 30 min before the meal or 2 h after the meal. In addition, standard care therapy for a patient with chronic liver disease was recommended.

The subject is monitored by a hepatologist, neurologist, and geneticist. Unfortunately, the patient does not always follow the general recommendations, consumes alcohol 1-2 times a week (0.5-1 l of beer or 0.3-0.5 ml of wine), smokes, and sometimes forgets to administer the chelating agents. Family members cannot influence his lifestyle and sometimes remain indifferent to doctors' indications.

Discussion. WD occurs with an extraordinary phenotypic and genotypic diversity, which makes it difficult to define the diagnosis. Due to the multisystemic involvement (hepatic, cerebral, cardiac, osteoarticular, endocrine, ocular), the manifestations are often subtle and can mimic other diagnoses [4]. To facilitate the establishment of the diagnosis, the Leipzig score was proposed (April 2001), which represents an important tool in the evaluation of the suspect subject for WD. It includes clinical, hematological, biochemical, histological, and genetic data; and a score ≥ 4 points allows us to confirm the diagnosis. The phenotypic classification of WD (Ferenci classification, 2001) distributes the patient in the group with the predominantly affected organ, as well as allows us to identify the primary manifestations of other associated clinical symptoms over time [11]. The patient described in the article belongs to group N1 - neurological presentation associated with symptomatic liver disease. In this situation, the patient usually has cirrhosis of the liver at the time of diagnosis of neurological WD. Chronic liver disease may precede the onset of neurological symptoms for several years.

The clinical expression of the WD is very diverse, ranging from totally asymptomatic subjects to patients with severe liver disease and with an unpredictable relationship between liver severity disease and classic neurological patterns. The symptoms can occur at any age, but primary liver lesions are most frequently encountered in adolescence, manifesting as an advanced chronic liver disease [6, 12], as happened in the presented case. The hepatic presentation precedes the onset of neurological symptoms by as much as 10 years, which highlights that neurological

signs may be subtle and easily missed by patients and specialists [13]. In our patient, the neurological symptoms were diagnosed 12 years after the first liver manifestation and served as a reason for the diagnosis of WD.

There is no pathognomonic clinical sign or a single specific test for diagnosis, a series of tests must be used and the results obtained should be framed in a clinical, biochemical, and genetic context [5]. To increase diagnostic accuracy, WD must be differentiated from hepatitis of other etiologies such as viral (B, C, D), autoimmune, primary biliary cholangitis, primary sclerosing cholangitis, drug-induced liver injury, nonalcoholic or alcoholic steatohepatitis, hemochromatosis, deficiency alpha 1 antitrypsin and ischemic liver damage [14]. Also, the primary neurological manifestations or those associated along the way need to be differentiated from other Wilson-like neurological pathologies, depending on the syndrome present in the patient (multiple sclerosis, Parkinson's disease, Huntington's disease, etc.) [15].

When WD is suspected, it is necessary to perform a set of targeted examinations: parameters of copper metabolism (serum ceruloplasmin, total serum copper, urinary copper in 24h); eye control by an experienced ophthalmologist to identify the Kayser-Fleischer ring or other changes described in this disease; liver biopsy to quantify copper in liver tissue and a genetic test to detect mutations in the Wilson gene [5].

Suggestive values for WD include low level of the ceruloplasmin (typically <0.1 g/L, but can be <0.2 g/L); low serum copper and high 24-hour urine copper (> 1.6 $\mu\text{mol}/24$ h (100 $\mu\text{g}/24$ h) or > 0.64 $\mu\text{mol}/24$ h in children/asymptomatic siblings) [1, 10]. In some cases, the values of copper metabolism parameters can be influenced by the presence of conditions such as chronic cholestasis, acute inflammation, hyperestrogenemia, healthy heterozygotes, administration of certain drugs, increased absorption of zinc, incorrect collection of samples, and in inappropriate containers, other rare genetic disorders or overestimated by immunological tests. Therefore, copper findings must be interpreted interdependently with other clinical and genetic modifications to avoid false results [5, 15].

The Kayser-Fleischer ring occurs in 95% of patients with a neurological phenotype, 50% in those with liver damage, and 20-30% in presymptomatic/asymptomatic ones [5, 10]. The evaluation of the eye is a complex one and includes all the ocular structures, including the movement of the eyeball, thus it is possible to identify other changes, such as sunflower-type cataract, reduced eye mobility, apraxia of eyelid opening, loss of accommodation response [16].

Quantification of copper in dry liver tissue is one of the specific tests for confirming WD, and a result of $> 4 \mu\text{mol/g}$ or $\geq 250 \mu\text{g/g}$ in the absence of cholestasis is considered the hallmark of WD. Although it is an important diagnostic test, its performance is recommended in uncertain clinical cases due to the complications that may occur, the associated cost, as well as the need for special instruments and devices. It is performed only in specialized centers [5]. Our patient did not conduct such an investigation.

Carrying out an imaging examination (abdominal ultrasonography, magnetic resonance, or computed tomography), endoscopic evaluation, and assessment of the degree of fibrosis can help in confirming and staging the disease, to prevent complications and irreversible sequelae [5, 10].

In the case of a subject with a clinically definite WD diagnosis, the molecular-genetic test is not mandatory but provides direction in the process of guiding the screening of relatives. Also, knowing the mutational status is important in identifying the genotype-phenotype correlation depending on socio-demographic and epidemiological indices, clinical and paraclinical data [17]. In the patient described in this article, 2 compound heterozygous mutations were identified - p.H1069Q/p.G1341D.

p.H1069Q (c.3207C>A) represents the most known pathogenic mutation located in exon 14, with allele frequency in the general population ranging from 10-40%, and in the European population being 30-70% [9, 18]. It is located in the SEHPL sequence in the N domain resulting from the substitution of histidine \rightarrow glutamic acid at position 1069 of the ATP7B polypeptide chain [18].

p.G1341D (c.4022G>A) is a likely pathogenic mutation located in exon 20, that occurs in the M domain of ATP7B proteins at the level of the transmembrane channel 7 resulting from the substitution of glycine \rightarrow aspartic acid at position 4022 of the ATP7B polypeptide chain. This mutation is associated with neurological and hepatic manifestations. It has been reported so far in Albania, Czechoslovakia, Poland, Bulgaria, Serbia, Egypt, and the Mediterranean area [19, 20].

The type of mutation and the affected functional domain of the ATP7B protein set the age of onset and the course of the disease, mutations in important areas are correlated with a severe course, early onset, and a liver-predominant phenotype, and mutations in less important regions of the gene present with late onset and a predominantly neurological or psychiatric phenotype [2]. The N domain is responsible for binding the ATP molecule to the protein ATP7B, and the mutation at the SEHPL motif level (p.H1069Q) has a major impact on disrupting

the intracellular copper transport process [2, 18]. Also observed in the presented case, with a severe early onset at the age of 14 and primary hepatic manifestation.

The studies of the genotype-phenotype correlation in WD showed contradictory results. The phenotypic evolution of mutations proceeds differently when it is a homozygous or compound heterozygous mutation, a fact also determined in studies with a large number of Wilson subjects [21]. Research on the Bulgarian WD patients revealed that a homozygous p.H1069Q mutation was associated more frequently with the hepatic presentation and the significantly rarer presence of the Kayser-Fleischer ring than with the compound heterozygous p.H1069Q mutation and other mutations [22]. Although the genetic aspects of the disease have been clarified, the involvement of epigenetic, metabolic, and habit factors (diet, traditions, exposure to toxic environment) may contribute to clinical heterogeneity [1].

According to published data on 120 patients with WD from the Republic of Moldova, the most frequent pathogenic variants identified were p.H1069Q (19.5%, 47/240 alleles) and p.G1341D (7%, 14/200 alleles). All p.G1341D mutations were compound heterozygous with p.H1069Q, which highlights that these sites are important in the evaluation of Moldavian cohorts [23].

Thus, analyzing the previously exposed data and the patient's case, the following can be suggested, that the p.H1069Q/p.G1341D variant correlates with an onset of the disease in childhood with advanced liver disease, the presence of the Kayser-Fleischer ring, and the association of neurological manifestations over 12 years since the onset of the disease. Of course, to establish with certainty the interrelationship between genotype and phenotype in the presence of these types of mutations, detailed studies on a larger cohort of Wilson patients are needed.

The key points of the presented case:

1. Onset at a young age with decompensated liver cirrhosis highlights the impact of the mutation on disease severity.
2. The duration from the first manifestation of the disease until the establishment of the diagnosis was approximately 12 years. Although the evaluation of copper metabolism was recommended from the beginning, the parent's refusal to accept a genetic aspect of this disease led to a delay in the diagnosis and the appearance of signs of extrahepatic toxic accumulation.
3. The identification of compound heterozygous type mutations emphasizes the complexity of the clinical case, considering the mutational variability of WD and the impossibility of

doing additional research on the same type of mutations.

4. The initiation of specific drugs led to the improvement of the evolution and stabilization of the pathogenic process.
5. Low patient compliance, family passivity, alcohol consumption, and smoking are factors that can lead to the worsening of the disease evolution.

Unanswered questions...

What would have been the clinical evolution of this patient if the diagnosis had been established from the age of onset?

What would have been the fate of the neurological manifestations if the therapy with copper chelators was initiated from the beginning?

Conclusions:

The presence of WD should be assumed in any patient with liver pathology of unknown cause, regardless of age.

Early diagnosis and initiation of etiopathogenic treatment prevent damage to other organs and irreversible changes.

Compliance with the general and therapeutic recommendations of doctors can improve the quality of life and increase life expectancy.

The family has a major impact in providing psycho-emotional support, helping in the care process (preparing free-copper meals, using low-copper cosmetics/detergents, and controlling the water consumed), increasing treatment adherence, monitoring doctor's visits, and training relatives/friends regarding WD.

The involvement of a multidisciplinary team (family doctor, hepatologist, neurologist, geneticist, and psychologist) ensures adequate care for the patient with WD and valuable support for his family.

Abbreviations

ALT - alanine transaminase; ANA - antinuclear antibodies; AMA - antimitochondrial antibodies; AST - aspartate aminotransferase; ATP - adenosine triphosphate; ATP7B - *copper-transporting ATPase 2*; anti-HBcor tot - hepatitis B core total antibody; antiHBs - hepatitis B surface antibody; anti-HCV sum - *antibody to hepatitis C virus*; b.i.d. - two times a day; CA 19-9 - cancer antigen 19-9; CEA - carcinoembryonic antigen; HBsAg - hepatitis B surface antigen; Ig A - immunoglobulin A; Ig E - immunoglobulin E; Ig G - immunoglobulin G; Ig M - immunoglobulin M; q.d. - *antibody to hepatitis C virus*; t.i.d. - three times a day; WD - Wilson's disease.

Conflict of interests. No competing interests were disclosed.

References

1. SÁNCHEZ-MONTEAGUDO, Ana, RIPOLLÉS E., BERENGUER M., and ESPINÓS C. Wilson's Disease: Facing the Challenge of Diagnosing a Rare Disease. In: *Biomedicines* [on-line]. 2021, 9(9):1100. ISSN: 2227-9059. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8471362/>
2. WU, Fei, WANG J., PU Ch., QIAO L., and JIANG Ch. Wilson's Disease: A Comprehensive Review of the Molecular Mechanisms. In: *International Journal of Molecular Sciences* [on-line]. March, 2015; 16(13): 6419-6431. ISSN: 1422-0067. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25803104/>
3. DOOLEY, James and PURCHASE R. Wilson Disease. In: *History of Wilson Disease*. Elsevier Inc., 2019. ISBN: 978-0-12-811077-5. <https://www.sciencedirect.com/book/9780128110775/wilson-disease>
4. POUJOIS, Aurelia and WOIMANT F. Wilson's disease: A 2017 update. In: *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology* [on-line]. December 2018; 42 (6): 512-520. ISSN: 2210-741X. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29625923/>
5. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. In: *Journal of Hepatology* [on-line]. March 2012; 56 (3): 671-685. ISSN: 1600-0641. [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(11\)00812-9/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(11)00812-9/fulltext)
6. COFFEY, Alison J., DURKIE M., and al. A genetic study of Wilson's disease in the United Kingdom. In: *Brain* [on-line]. May 2013; 136 (Pt5):1476-1487. ISSN: 1460-2156. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23518715/>
7. COCOȘ, Relu, ȘENDROIU A., SCHIPOR S., BOHÎLȚEA L.C., ȘENDROIU I., and al. Genotype-Phenotype Correlations in a Mountain Population Community with High Prevalence of Wilson's disease: Genetic and Clinical Homogeneity. In: *PLoS ONE* [on-line]. June 2014; 9(6): e98520. ISSN: 1932-6203. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24897373/>
8. DEDOUSSIS, George V., GENSCHEL J., SIALVERA T.-E., BOCHOW B., MANOLAKI N., MANIOS Y., and al. Wilson Disease in a Mountainous Area of Crete. In: *Ann Hum Genet* [on-line]. 2005 May; 69(Pt 3):268-74. ISSN: 1469-1809. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15845031/>
9. GOMES, Amanda and DEDOUSSIS G. Geographic distribution of ATP7B mutations in Wilson disease. In: *Annals of Human Biology* [on-line]. 2016; 43(1):1-8. ISSN: 1464-5033. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26207595/>
10. SHRIBMAN, Samuel, MARJOT Th., SHARIF Ab., VIMALESVARAN S., AFTAB A., GRAEME Al., and al. Investigation and management of Wilson's disease: a practical guide from the British Association for the Study of the Liver. In: *Lancet Gastroenterol Hepatol* [on-line]. April 13, 2022. ISSN: 2468-1253. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35429442/>
11. FERENCI, Peter, CACA K., LOUDIANOS G., MIELI-VERGANI G., TANNER S., TANNER S., and al. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson's disease. In: *Liver International* [on-line]. 2003; 23:139-42. ISSN: 1478-3231. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12955875/>
12. IORIO, Raffaello, D'AMBROSI M., MAZZARELLA G., VARRELLA F., VECCHIONE R., and VEGNENTE A. Early occurrence of hypertransaminasemia in a 13-month-

- old child with Wilson disease. In: J Pediatr Gastroenterol Nutr [on-line]. October 2003; 36 (4):6378. ISSN: 1536-4801. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15448420/>
13. GHEORGHE, Liana, POPESCU I., IACOB S., and al. Wilson's disease: a challenge of diagnosis. The 5-year experience in a tertiary center. In: Rom J Gastroenterol [on-line]. 2004 Sep; 13(3):179-85. ISSN: 1842-1121. <https://www.jgld.ro/jgld/index.php/jgld/article/view/2004.3.1>
 14. TURCANU, Adela. The "Mimic" liver disease in Wilson's disease. In: Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină [on-line]. 2015; 4(16): 74-76. ISSN: 1729-8687. http://revistaspemmd.md/wp-content/uploads/2019/05/cm4_61_2015.pdf
 15. WIELAND, Hermann. Classification and differential diagnosis of Wilson's disease. In: Annals of Translational Medicine [on-line]. 2019 Apr; 7 (Suppl 2): S63. ISSN: 2305-5847. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6531651/>
 16. CHEVALIER, Kevin, MAUGET-FAÏSSE M., VASSEUR V., AZAR G., and al. Eye Involvement in Wilson's Disease: A Review of the Literature. In: J Clin Med [on-line]. 2022 Apr 30; 11(9):2528. ISSN: 2077-0383. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9102176/>
 17. ESPINOS, Carmen and FERENCI P. Are the new genetic tools for diagnosis of Wilson's disease helpful in clinical practice? In: Journal of Hepatology [on-line]. 2020; 2. ISSN: 2589-5559. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32613181/>
 18. CAMARATA, Michelle Angela and Si Houn HAHN. Wilson Disease. In: The genetics of Wilson disease. Elsevier Inc., 2019. ISBN: 978-0-12-811077-5. <https://www.sciencedirect.com/book/9780128110775/wilson-disease>
 19. Scorțova, Elena. Evaluarea expresiei genei ATP7B în liniile celulare CHO transgenice la nivelul proteinei. In: Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină [on-line]. 2014; 1 (52). ISSN: 1729-8687. http://revistaspemmd.md/wp-content/uploads/2019/04/cm1_52_2014-1.pdf
 20. <https://clingen.igib.res.in/WilsonGen/>
 21. FERENCI, Peter, STREMMEL W., CZLONKOWSKA A., and al. Age, and sex but Not ATP7B genotype effectively influence the clinical phenotype of Wilson disease. In: Hepatology [on-line]. 2019; 69:1464-1476. ISSN: 1527-3350. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30232804/>
 22. MIHAYLOVA, Violeta, TODOROV T., JELEV H., and al. Neurological symptoms, genotype-phenotype correlations and ethnic-specific differences in Bulgarian patients with Wilson disease. In: Neurologist [on-line]. 2012; 18:184-9. ISSN: 2331-2637. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22735241/>
 23. HLISTUN, Victoria, SACARĂ V., and al. Clinical and Molecular Characterization of Wilson Disease in Moldova. In: Filodiritto Editore – Proceedings [on-line]. 2018; 142-147.

UDC: 616.72-002-021.5:616.98:578.834.1

REACTIVE ARTHRITIS IN A PATIENT AFTER COVID-19 INFECTION: A CASE REPORT AND REVIEW OF THE LITERATURE

Sadovici – Bobeica Victoria, Loghin-Oprea Natalia, Varghese Nevin, Istrati Valeriu, Mazur Minodora

Disciplina medicina internă-semiologie,

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Corresponding author: Victoria Sadovici-Bobeică, email: victoria.sadovici-bobeica@usmf.md

Summary

Reactive arthritis in a patient after COVID-19 infection: a case report and review of the literature

COVID-19 infection can lead to a wide variety of complications involving the majority of body systems, including the musculoskeletal one. One of its clinical manifestations of it is reactive arthritis. In the following, we present the clinical case of a 56-year-old woman with post-COVID-19 reactive arthritis and its follow-up.

Key words: reactive arthritis, COVID-19 infection

Rezumat

Artrita reactivă la un pacient după infecția COVID-19: raport de caz

Infecția cu COVID-19 poate duce la o varietate mare de complicații care implică majoritatea sistemelor corpului, inclusiv pe cel musculo-scheletal. Una dintre manifestările clinice ale acesteia este artrita reactivă. În cele ce urmează prezentăm cazul clinic al unei femei de 56 de ani cu artrită reactivă post COVID-19 și monitorizarea acestuia.

Cuvinte cheie: artrită reactivă, infecția COVID-19

Резюме

Реактивный артрит у пациента после инфекции COVID-19: клинический случай

Инфекция COVID-19 может привести к самым разнообразным осложнениям, затрагивающим большинство систем организма, в том числе опорно-двигательный аппарат. Одним из клинических проявлений его является реактивный артрит. Ниже мы представляем клинический случай 56-летней женщины с реактивным артритом после инфекции COVID-19 и его последующее наблюдение.

Ключевые слова: реактивный артрит, инфекция COVID-19

Introduction. It has been over two years since the first documented case of the COVID-19 virus was recorded. Since that time, our understanding of this virus has continually evolved; however, its wide-ranging effects are still unfolding. Like previously studied viral infections, severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus-2 (SARS-CoV-2) has been shown to lead to a degree of autoimmunity in patients who are recovering from its effects. Due to its effects on the innate immune system such as the toll-like receptors and complement system, a varying degree of pro-inflammatory markers can become widespread in those who continue to recover from the virus [28]. COVID-19 can lead to a wide variety of complications affecting pulmonary, neurological, cardiovascular, rheumatological, dermatological, and many other systems. It is not yet clear how these complications will progress and whether they are reversible or not [4].

Conquering the early symptoms of COVID-19 may simply be the start of a long and challenging road to recovery as a substantial number of patients “long haulers” may have persistent post-COVID-19 symptoms [8,10]. Several studies reported post-COVID-19 reactive arthritis, vasculitis, and connective tissue illnesses, including lupus and inflammatory myositis. Others documented that, patients with COVID-19 with pre-existing rheumatic disorders may worsen or develop new autoimmune characteristics [13]. In this context, patients recovering from COVID-19 must be closely monitored for autoantibody production and rheumatic symptoms.

The mechanisms of post-viral arthritis are still unknown; these may include joint infection, immunologic complex formation, and immune dysregulation. Most researchers believe that molecular mimicry between SARS-CoV-2 epitopes and the synovial membrane causes local inflammation; other opinions speculate about the presence of circulating immune complexes or the virus’s direct localization on joint tissue [18,24]. Furthermore, by boosting IL-6-related pathways, SARS-CoV-2 causes cytokine storm and macrophage activation syndrome. Antigen presentation and interferon-dependent routes can both be affected. Those altered inflammatory systems may elicit autoimmune processes in predisposed individuals [17]. Factors that predispose to arthritis as a result of SARS-CoV-2 infection are unknown; however, a review of medical literature, in line with the results of the current study, suggests that smoking affects mucosal surfaces, including the lungs, as well as synovial membrane and cartilage predisposing to arthritis [2,22]. In addition, studies reported that the incidence of viral arthritis was dependent on patients’ age being more common in adults [23]. Likewise, Lokugamage et al. [25] stated

that viral arthritis usually presents as a self-limiting bout of symmetric polyarticular arthritis or arthralgia. They also noted that toll-like receptors, which are abundantly expressed in the lung and bronchus, can recognize SARS-CoV-2 to produce IL-6. Thus, patients with COVID-19 may have inflammatory or autoimmune symptoms, such as arthritis [41]

The body of literature on the manifestations following COVID-19 is expanding and has ramifications in many disciplines. The medical community is still grasping the full picture of the aftermath of SARS-CoV-2 infection among recovered patients. Awareness about the possibilities of ReA in the immediate course of recovery from COVID-19 is essential as it may impede physical and occupational therapies, which are crucial in the recovery process. Moreover, in patients who have had a severe COVID-19 course and required intensive care management, ReA may coexist with the active or lingering symptoms of critical illness myopathy to further limit optimal gain from occupational therapies. It points to the importance of an adequate multidisciplinary team involving rheumatologists, physiatrists, pain physicians, and occupational therapists for efficient management in such scenarios.

Recommended first-choice treatment for reactive arthritis caused by other pathogens is NSAID’s and glucocorticoids. If these agents are insufficient, disease-modifying anti-rheumatic drugs may be attempted. Although various rheumatic and musculoskeletal disorders associated with COVID-19 have been reported [1,11,27], there have been no controlled clinical studies on ReA associated with COVID-19.

Aim of the publication: To present the clinical case of a patient with post COVID-19 reactive arthritis.

Material and methods. We have examined an outpatient with manifestations of musculoskeletal system involvement after COVID-19 infection.

Inclusion criteria:

1. New onset of musculoskeletal symptoms after COVID-19 infection;
2. Fulfilment of both major criteria and a relevant minor criterion for definitive diagnosis of ReA;
3. More than 18 years old;
4. Informed consent of the patient.

Exclusion criteria:

1. Patient with previous history of rheumatic disorders;
2. Presence of positive serology for Chlamydia Trachomatis, Mycoplasma Hominis, Ureaplasma Urealiticum, Parvovirus, HBV, HBC, HIV;
3. Presence of positive serology for RF, anti-CCP, ANCA, ANA and subtypes ENA and subtypes,;
4. Presence of personal or hereditary history of psoriasis or IBD;
5. Patient refusal to participate in the study.

The subject was examined by general and specific methods of evaluation, as follows:

DAS-28

DAS stands for 'disease activity score', and the number 28 refers to the 28 joints that are examined in this assessment. The DAS28 is a composite score derived from 4 of these measures which includes:

1. SJC
2. TJC
3. ESR/CRP
4. PGA

According to the formula of the DAS, DAS28-ESR and DAS28-CRP were calculated and both DAS28 values were categorized as follows: > 5.1, high disease activity; ≤ 3.2, low disease activity; and < 2.6, remission.

VAS

A Visual Analogue Scale (VAS) is one of the pain rating scales. The intensity of pain was measured over the last 7 days on a scale from 0-100mm. Where 0mm corresponds to an absence of pain and 100mm to extreme pain. A value of 0-30 mm was classified as mild pain, 30 mm-70 mm as moderate pain and >70 mm as severe pain.

TJC and SJC

The swollen joint count reflects the amount of inflamed synovial tissue and the tender joint count is associated more with the level of pain. Joint tenderness is defined as pain at rest that is induced by pressure at examination of the joints. Joint count includes the MCP, proximal interphalangeal (PIP), and distal interphalangeal joints of the hands, the metatarsal phalangeal (MTP) and distal interphalangeal joints of the feet, and the shoulder, elbow, wrist, hip, knee, ankle, tarsus, and temporomandibular, sternoclavicular, and acromioclavicular joint .

Clinical case.

First consultation

Patient E. M, 56 years old female was consulted by the rheumatologist in December 2021, with the complaints of arthritis of the left knee.

Medical history: the patient was diagnosed with a mild form COVID-19 disease 14 weeks ago, with symptoms of low grade fever (37.6oC, rhinorrhea, loss of smell and loss of taste). She was treated ambulatory by her family physician with Paracetamol and vitamin C and D. After 4 weeks from COVID-19 onset, the patient noted inflammatory knee pain.

Pathological antecedents: arterial hypertension 2nd degree treated with Bisoprolol and Indapamide, diabetes mellitus treated with Metformin.

Hereditary anamnesis: no particularities.

Bad habits: none.

Allergies: none.

Physical examination: the general state was good. Active attitude, clear conscience, normosthenic constitution, overweight (BMI – 29 kg/m²).

Vital signs: temperature in the axillary fossa 36.5C, heart rate – 76 bpm, blood pressure – 123/78 mmHg. Musculoskeletal system: SJC – 1 left knee, TJC – 1 left knee, VAS pain was 65 mm and PGA 55 mm. The remainder of the physical examination was normal, with teguments and mucosa visible pink – pale, clean, normal pulmonary and cardiac stetaoustics, pulsatile peripheral arteries, supple abdominal pain, intestinal transit present, physiological motions.

The paraclinical stage reveals the presence of mild biological inflammatory syndrome by increased level of erythrocytes sedimentation rate (ESR) of 16 mm/hour and the serum C – reactive protein (CRP) of 6,6 mg/dl (normal < 5 mg/dl). The CBC was normal. Antibodies examination has shown that FR, anti – CCP, ANA, ANCA, complement C3 and C4, liver function tests such as ALT, AST, GGT, ALP were normal. Tests for hepatitis (anti HVC, anti Hbs and anti HBc antibodies) was proven to be negative. HIV test was negative as well CMV antibodies test'. Serology for Chlamydia Trachomatis, Mycoplasma Hominis, Ureaplasma Urealiticum were negative. US of the knee demonstrated synovitis – synovial hypertrophy and moderate joint effusion. Knee X-Ray revealed second degree osteoarthritis (figure 1).



Figure 1. Ultrasound knee joint showing synovial thickening
Radiography of the knee showing second degree osteoarthritis

In this case, based on the clinical symptoms and the results of the paraclinical evaluation, a diagnosis of bilateral knee osteoarthritis with left knee synovitis was established.

For the treatment of the patient were recommended short period NSAIDs, left knee arthrocentesis with infiltration of Diprosan 2 ml and general recommendations of the management of knee osteoarthritis (knee orthosis, weight loss).

Second consultation

After 20 days the patient returned for rheumatology consultation. She reported that after joint arthrocentesis the symptoms ameliorated for a short period of time. The disease flared with diffuse arthralgia and arthritis, involving symmetrically the hands, feet, despite taking permanently NSAIDs. Morning stiffness was more than 60 minutes. VAS pain scale was corresponded to intense pain 84 mm.

Joint examination showed: TJC 16, SJC 7.

In the repeated paraclinical examination, the ESR was 12 mm/h and CRP of 4.7 mg/dl.

Radiological examination of the hands and feet was in favor of ReA.

By analysing the clinical, paraclinical data as well as the mild responsiveness of the patient to the early treatment, the diagnosis post – COVID 19 ReA has been established.

It was then recommended to start treatment with DMARDs (Methotrexate 10 mg a week), low dose CS (Deflazacort 6 mg a day), folic acid, PPI and Ca + VitD.

Third consultation

After 1 month, the patient noticed an improvement of the joint syndrome – VAS pain was 31 mm, the duration of morning stiffness 10 minutes, she had no swollen joints and only 1 tender joint. ESR was 8 mm/Hg and CRP was negative. We have recommended to withdraw the GCS and to continue with Methotrexate intake (12,5 mg per week) plus NSAIDs.

Discussion on the clinical case. Reactive arthritis (ReA) is classically considered a sub-type of spondyloarthritis (SpA) that is precipitated after a gastrointestinal or genitourinary infection [19]. The usual presentation is monoarticular or oligoarticular arthritis involving large joints that occurs around 2–4 weeks after an infection. However, the term has been used in a wider context of an immune-mediated arthritis that may occur after any infection. The primary concept is that there is no direct invasion of the joints by any pathogen but the arthritis occurs as a result of induced changes in the immune system [21].

The American College of Rheumatology (ACR) or the European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) does not have separate practice guidelines pertaining to ReA. The incidence is apparently declining in most high-income countries

[22]. However, the rest of the world that depend on the ACR and EULAR recommendations may find this gap challenging. For example, Latin America had the largest proportion of patients with “peripheral spondyloarthritis” [27]. ReA from India has arthritis as the predominant feature in 95% of patients [42] while a report from Finland showed only arthralgia in two and arthritis in none of 17 patients with post-*Escherichia coli* musculoskeletal conditions [43]. Thus, there seem to be great differences in how clinicians from different parts of the world view ReA.

Only a small percentage of patients who have infections with organisms such as *Campylobacter*, *Salmonella*, *Shigella*, or *Yersinia* develop ReA [32]. Similarly, amongst millions who have developed SARS-CoV-2 infection, only a minor proportion develops arthritis.

The pathogenesis of viral associated arthritis is only partially understood but one of the mechanisms supposed to mediate the activation of the inflammatory process is molecular mimicry, well known to be responsible for eliciting autoimmune responses in predisposed individuals. Examples of molecular mimicry concerning SARS-CoV2 are reported [9] and this mechanism is hypothetically involved in the pathogenesis of both the acute systemic infection and the post-infective viral-related immunological consequences [3]. Previous and actual studies demonstrate that coronaviruses share molecular epitopes with human proteins (e.g., spike glycoprotein S) that play a key role to host cell invasion and escape immune response attacks, giving to the infectious agent an immune-evasive capacity [20]. Viruses have been long implicated in the breakdown of immune tolerance and precipitation of autoimmune disease [39]. SARS-CoV-2 activates CD14+ monocytes and PD-L1 + neutrophils via the Osteopontin-mediated inhibition of Interleukin-10. This pathway is involved in rheumatoid arthritis and thus provides a common pathway for the evolution of inflammatory arthritis. In Chikungunya viral infection, a prominent role of monocytes and anti-viral responses such as interferons has been postulated [40].

Interferon (IFN)-related pathways have been implicated in COVID-19 and these have a role in the initiation of rheumatoid arthritis. The TNF (Tumor Necrosis Factor)-induced animal models of rheumatoid arthritis are dependent on IFN and IFN response elements such as the IRF1 (interferon regulatory factor 1) transcription factor [8].

In addition, various autoantibodies have been reported in COVID-19. Some of these might have pathological potential and if they persist after the infection, they may lead to rheumatic manifestations like arthritis. At least 15 different autoantibodies

have been described in COVID-19 and 34 human peptides have similarities with SARS-CoV-2 proteins [18]. This may have implications for molecular mimicry in COVID-19.

TLR-3 and TLR-7 activation is presumed to be one of the first steps in SARS-Cov2 clearance. Nevertheless, the SARS-CoV2 infection relationship with TLRs is nothing but straightforward, as both clinical and experimental evidence seems to indicate that some unexplained TLRs alteration, either as inhibition or dysfunction, could sustain the defective immune response to viral infection and subsequent severe clinical manifestations [7,31,33]. Despite the knowledge we possess about the viral role in inflammatory arthritis, COVID-19 appears to operate following different immuno-pathogenic pathways. Furthermore, other immunological alterations are observed in COVID-19 patients, such as regulatory cells dysfunction and increased circulating T_H17 cytokines like IL-17 among all [29,44].

Post COVID-19 arthritis more commonly has a rheumatoid like phenotype affecting the wrists, ankles, and small joints of hands and feet. However, a spondyloarthritis-like presentation with axial involvement has also been reported [12]. It can also present as classical ReA with lower limb predominant oligoarthritis [40]. Isolate monoarthritis of a single metacarpophalangeal joint has also been reported [11]. Although ReA causes asymmetric oligoarthritis in the lower extremities, a mild form of upper limb arthritis can also occur. In contrast to this, Danssaert *et al.* [14] reported arthritis of unilateral hand joints without involvement of lower extremities. Liew *et al.* [26] described a patient with acute right knee arthritis manifesting 3 days after fever and simultaneously being positive for SARS-CoV-2 infection. Schenker *et al.* [36] and De Stefano *et al.* [15] described cases of ReA associated with cutaneous vasculitis and psoriatic skin lesions, respectively. The patient reported by Ono *et al.* [30] had severe respiratory distress requiring mechanical ventilation, whereas respiratory involvement was milder in the other five patients. Other manifestations of ReA include inflammatory back pain, dactylitis, enthesitis, tendinitis and bursitis. Arthritis persists for >6 months in 30–50% of patients [10]. There are no specific laboratory tests for ReA, and diagnosis relies on the typical clinical presentation with detection of the triggering infection [37]. However, the established definitive diagnostic criteria is based on the fulfilment of both major criteria and a relevant minor criterion, while a 'probable' diagnosis is characterized by both major criteria but no relevant minor criterion or one major criterion and one or more of the minor criteria.

ReA tends to occur most often in men between ages 20 and 50. The initial reports of post-COVID-19

ReA were in men past 50 years of age [20,26,35]. This is in contrast to the classical ReA that is most common between 15 and 40 years of age. Again, at least three cases of post-COVID-19 ReA have also been reported in the paediatric age group [24,38]. Unlike classical ReA, gender distribution appears equal between males and females. However, the total number of reported cases is too small for conclusive comments. The duration between COVID-19 diagnosis and ReA varied between cases. However, it was seen that arthritis generally appeared after acute infection and during the recovery period (median: 18 days). Clinical data of ReA indicate that oligoarticular involvement predominates, followed by monoarthritis with prominent involvement of the lower extremity joints [23,36]. Monoarthritis was the most common form of involvement in ReA cases after COVID-19, followed by oligoarthritis and polyarthritis at equal rates. The most commonly involved joints were the knee, ankle, and proximal interphalangeal joint. Lahu *et al.* [36] reported the most commonly involved joints in ReA to be the knee, talocrural (ankle), and metatarsophalangeal joints, which were consistent with the current results. The presence of polyarticular involvement with the involvement of the hand joints in ReA cases after COVID-19 is compatible with the clinical status of other viral-associated arthritides, which occur with a polyarticular pattern similar to rheumatoid arthritis [38].

Classical ReA is self-limiting in two-thirds of cases, but can damage the joints even in such a short period. Chronic ReA can have much worse sequelae. In the case of post-COVID-19 ReA, the manifestations appear more transient and self-limiting. This appears more similar to post-streptococcal ReA rather than classical ReA [1]. Also, some cases of post-COVID-19 ReA have different antibodies. There is a possibility that these may evolve into classifiable rheumatic diseases such as rheumatoid arthritis or lupus [2].

A 30–50% of patients with ReA carry HLA-B27. Although patients without HLA-B27 can develop ReA, some degree of genetic susceptibility is considered necessary, since ReA occurs in only 7–15% of infected population-level subjects. The association of HLA-B27 and ReA is further illustrated by the fact that the prevalence of disease in HLA-B27-positive individuals is five times greater than in the general population. In HLA-B27-positive relatives of patients with ReA, the prevalence is an additional 10 times greater. Moreover, HLA-B27 positivity may be a poor prognostic factor, as a previous study has shown that the presence of HLA-B27 in ReA has been linked to more severe disease, higher frequencies of sacroiliitis and extra-articular manifestations, and an increased likelihood of persistent arthropathy (table 1).

Table 1.

Differences between classical and post-COVID 19-ReA [6]

	“Classical” reactive arthritis	Post-COVID-19 reactive arthritis
Age	15–40 years predominantly	Above 45 years predominantly, but reported in all ages
Gender	Male preponderance	Equal male–female distribution
Precipitating factor	Gut or urogenital infection	Respiratory tract infection
Inciting agent	Bacteria	Virus
Phenotype	Spondyloarthritis-like	Multiple phenotypes
	-Axial involvement	
	-Lower limb predominant oligoarthritis	
	Large joints	
Joint predilection	1/3rd become chronic (lasts beyond 3 months)	Small joints
Chronicity	Treated as other spondyloarthritis (limited evidence base)	Most resolve within 2 weeks to 3 months
Management	Dactylitis	Usually, low dose steroids with or without NSAIDs is sufficient (limited evidence base)
Extra-articular manifestations	Enthesitis	Unknown/limited
	Skin	
	Uveitis	
	Inflammatory bowel disease	

According to the majority of literature sources the patients had responded to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) while some received intra-articular steroids or rapidly tapered oral steroids. Where outcomes are reported, usually, there was a response within the first week and the steroids / NSAIDs could be tapered down after 4 weeks. Only patients with rheumatoid arthritis-like phenotype with anti-citrullinated peptide antibodies had a chronic course and had to be given methotrexate [5,16,34].

Reports on axial involvement were depicted in the studies of Colatutto et al., Coath et al., and Shokrae et al. In these studies, the patients developed arthritis symptoms in a period of 2–3 weeks after being diagnosed with COVID-19. These patients were also presenting with new onset debilitating inflammatory back pain in the lumbar, thoracic and cervical regions, Symptoms improved with NSAIDs therapy over the following months while MRI remained positive.

In the studies by Liew et.al, Talarico et.al, Danssaert et.al, Schenker et.al, Houshmand et.al and Di Carlo et.al, patients presented also with symptoms of extra-articular manifestations of reactive arthritis such as balanitis, diffuse myalgia, urticaria as well as palpable pupura of the calves.

The case represents a 56 years old woman who presented with knee monoarthritis shortly after COVID-19 infection, mild form of the disease. Regardless of the treatment with anti-inflammatory drugs, joint syndrome became poliarticular, involving symmetrically hands, knees and feet. In the exclusion of other cause of arthritis, a diagnosis of post COVID-19 ReA was established.

The clinical picture of our patient corresponds to the data regarding post COVID-19 ReA presented in the literature, where post COVID-19 arthritis was had commonly a rheumatoid like phenotype affecting the wrists, ankles, and small joints of hands and feet [12] and at the onset it can also present as classical ReA with lower limb predominant oligoarthritis or monoarthritis. Our patient did not respond to NSAIDs and intra-articular steroids, she required DMARD treatment. From the literature we know that only patients with rheumatoid arthritis-like phenotype had a chronic course and had to be given methotrexate [5,16,34].

Conclusions. Post-COVID-19 reactive arthritis is one of the many outcomes related to the SARS-CoV-2 infection. Clinical and laboratory presentation of the case reported in this article resembles reactive arthritis due to other pathogens, with few differences, this might be related to the diversity of pathophysiological mechanisms involved and still missing information about this infection.

Declarația de conflict de interes: autorii declară că nu există conflict de interese.

Bibliography

1. Ahmed S, Padhan P, Misra R, Danda D. Update on post-streptococcal reactive arthritis: narrative review of a forgotten disease. *Curr Rheumatol Rep.* 2021;23:19.
2. Ahmed S, Zimba O, Gasparyan AY. COVID-19 and the clinical course of rheumatic manifestations. *Clin Rheumatol.* 2021; 40:2611–2619.
3. Angileri F, Legare S, Marino Gammazza A, Conway de Macario E, JL Macario A, Cappello F. Molecular mimicry may explain multi-organ damage in COVID-19. *Autoimmun Rev.* 2020; 19:102591.
4. Antonio I-G, Jose FR, Rafael V, Eric LM. A brief history of Stoll-Brodie-Fiessinger-Leroy syndrome (Reiters

- syndrome) and reactive arthritis with a translation of Reiters original 1916 article into English. *Curr Rheumatol Rev.* 2004;1:71–79
5. Baimukhamedov C, Barskova T, Matucci-Cerinic M. Arthritis after SARS-CoV-2 infection. *Lancet Rheumatol.* 2021; 3:e324–e325.
 6. Bekarysova, D., Yessirkepov, M., Zimba, O., Gasparyan, A. Y., & Ahmed, S. (2022). Reactive arthritis before and after the onset of the COVID-19 pandemic. *Clinical rheumatology*, 1–12. Advance online publication.
 7. Birra D, Benucci M, Landolfi L, et al. . COVID 19: a clue from innate immunity. *Immunol Res* 2020;68:161–8,
 8. Bonelli M, Dalwigk K, Platzer A, et al. IRF1 is critical for the TNF-driven interferon response in rheumatoid fibroblast-like synoviocytes. *Exp Mol Med.* 2019; 51:1–11.
 9. Cappello F. Is COVID-19 a proteiform disease inducing also molecular mimicry phenomena? *Cell Stress Chaperones.* 2020;25:381–382
 10. Carter JD, Hudson AP. Reactive arthritis: clinical aspects and medical management. *Rheum Dis Clin North Am* 2009;35:21–44
 11. Cincinelli G, Di Taranto R, Orsini F, et al. A case report of monoarthritis in a COVID-19 patient and literature review: simple actions for complex times. *Medicine (Baltimore)* 2021;100:e26089
 12. Coath, F. L., Mackay, J., & Gaffney, J. K. (2021). Axial presentation of reactive arthritis secondary to COVID-19 infection. *Rheumatology (Oxford, England)*, 60(7), e232–e233
 13. Colmegna I, Cuchacovich R, Espinoza LR. HLA-B27-associated reactive arthritis: pathogenetic and clinical considerations. *Clin Microbiol Rev.* 2004; 17:348–369.
 14. Danssaert Z, Raum G, Hemtasilpa S.. Reactive arthritis in a 37-year-old female with SARS-CoV2 infection. *Cureus* 2020;12:e9698
 15. De Stefano L, Rossi S, Montecucco C, Bugatti S. Transient monoarthritis and psoriatic skin lesions following COVID-19. *Ann Rheum Dis* 2020; published on 4 Aug 2020.
 16. Derksen VFAM, Kissel T, Lamers-Karnebeek FBG, et al (2021) Onset of rheumatoid arthritis after COVID-19: coincidence or connected? *Ann Rheum Dis Annrheumdis* 2021–219859.
 17. Di Carlo M, Tardella M, Salaffi F. Can SARS-CoV-2 induce reactive arthritis? *Clin Exp Rheumatol.* 2021;39(Suppl 128):25–26
 18. Dotan A, Muller S, Kanduc D, et al. The SARS-CoV-2 as an instrumental trigger of autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2021; 20:102792.
 19. García-Kutzbach A, Chacón-Súchite J, García-Ferrer H, Iraheta I. Reactive arthritis: update 2018. *Clin Rheumatol.* 2018; 37:869–874.
 20. Gasparotto M, Framba V, Piovella C, et al. Post-COVID-19 arthritis: a case report and literature review. *Clin Rheumatol.* 2021;40:3357–3362
 21. Hannu T, Inman R, Granfors K, Leirisalo-Repo M. Reactive arthritis or post-infectious arthritis? *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2006; 20:419–433.
 22. Hayes KM, Hayes RJP, Turk MA, Pope JE. Evolving patterns of reactive arthritis. *Clin Rheumatol.* 2019; 38:2083–2088.
 23. Hønge BL, Hermansen M-LF, Storgaard M. Reactive arthritis after COVID-19. *BMJ Case Rep.* 2021;14:e241375
 24. Houshmand H, Abounoori M, Ghaemi R, et al (2020) Ten-year-old boy with atypical COVID-19 symptom presentation: a case report. *Clin Case Rep* [Online ahead of print].
 25. Jali I. Reactive arthritis after COVID-19 infection. *Cureus.* 2020;12:e11761
 26. Liew IY, Mak TM, Cui L, et al. A case of reactive arthritis secondary to coronavirus disease 2019 infection. *J Clin Rheumatol.* 2020; 26:233.
 27. López-Medina C, Molto A, Sieper J, et al. Prevalence and distribution of peripheral musculoskeletal manifestations in spondyloarthritis including psoriatic arthritis: results of the worldwide, cross-sectional ASAS-PerSpA study. *RMD Open.* 2021; 7:e001450.
 28. Metyas S, Chen C, Aung T, Ballester A, Cheav S. Rheumatologic Manifestations of Post SARS-CoV-2 Infection: A Case Series. *Curr Rheumatol Rev.* 2022 Feb 11. Epub ahead of print. PMID: 35152867
 29. Muyayalo KP, Huang DH, Zhao SJ, Xie T, Mor G, Liao AH. COVID-19 and Treg/Th17 imbalance: potential relationship to pregnancy outcomes. *Am J Reprod Immunol* 2020;84:e13304,
 30. Ono K, Kishimoto M, Shimasaki T, et al. Reactive arthritis after COVID-19 infection. *RMD Open.* 2020;6:e001350
 31. Onofrio L, Caraglia M, Facchini G, Margherita V, De Placido S, Buonerba C. Toll-like receptors and COVID-19: a two-faced story with an exciting ending. *Future Sci OA* 2020;6:FSO605
 32. Pogreba-Brown K, Austhof E, Tang X, et al. Enteric pathogens and reactive arthritis: systematic review and meta-analyses of pathogen-associated reactive arthritis. *Foodborne Pathog Dis.* 2021;18:627–639
 33. Poulas K, Farsalinos K, Zanidis C. Activation of TLR7 and innate immunity as an efficient method against COVID-19 pandemic: imiquimod as a potential therapy. *Front Immunol* 2020;11:1373.
 34. Roongta R, Chattopadhyay A, Ghosh A (2021) Correspondence on “Onset of rheumatoid arthritis after COVID-19: coincidence or connected?” *Ann Rheum Dis Annrheumdis* 2021–220479.
 35. Saricaoglu EM, Hasanoglu I, Guner R. The first reactive arthritis case associated with COVID-19. *J Med Virol.* 2021;93:192–193
 36. Schenker HM, Hagen M, Simon D, et al. Reactive arthritis and cutaneous vasculitis after SARS-CoV-2 infection. *Rheumatology (Oxford)* 2021;60:479–480
 37. Selmi C, Gershwin ME.. Diagnosis and classification of reactive arthritis. *Autoimmun Rev* 2014;13:546–9
 38. Sinaei R, Pezeshki S, Parvaresh S, et al. Post SARS-CoV-2 infection reactive arthritis: a brief report of two pediatric cases. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2021; 19:89.
 39. Smatti MK, Cyprian FS, Nasrallah GK, et al. Viruses and autoimmunity: a review on the potential interaction and molecular mechanisms. *Viruses.* 2019; 11:762.
 40. Suhrbier A. Rheumatic manifestations of chikungunya: emerging concepts and interventions. *Nat Rev Rheumatol.* 2019; 15:597–611. doi: 10.1038/s41584-019-0276-9
 41. Taha SI, Samaan SF, Ibrahim RA, El-Sehsah EM, Youssef MK. Post-COVID-19 arthritis: is it hyperinflammation or autoimmunity? *Eur Cytokine Netw.* 2021 Dec 1;32(4):83–88. doi: 10.1684/ecn.2021.0471. PMID: 35118946; PMCID: PMC8831681
 42. Thomas KN, Anuja AK, Gupta L. Clinical profile of adults and children with reactive arthritis in India - A cohort study. *Indian J Rheumatol.* 2020; 15:304–309.
 43. Tuompo R, Lääveri T, Hannu T, et al. Reactive arthritis and other musculoskeletal symptoms associated with acquisition of diarrhoeagenic *Escherichia coli* (DEC) *Ann Rheum Dis.* 2020;79:605–611
 44. Wu D, Yang XO. T_H17 responses in cytokine storm of COVID-19: an emerging target of JAK2 inhibitor Fedratinib. *J Microbiol Immunol Infect* 2020;53:368–70.

SIMILITUDINI ȘI DIFERENȚE CLINICE ȘI PARACLINICE DINTRE PROCESELE INFILTRATIVE TUBERCULOASE ȘI NESPECIFICE

Lesnic Evelina¹, Caraiani Olga², Malic Alina¹, Niguleanu Adriana¹,
Kulcitkaia Stela¹, Corlăteanu Alexandru¹

¹Departamentul de Medicină Internă, Disciplina de pneumologie și alergologie, IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

²Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”, din Republica Moldova

Autor corespondent: Evelina Lesnic, e-mail: evelina.lesnic@usmf.md

Rezumat

Introducere: Diagnosticul diferențial al proceselor pulmonare infiltrative impune identificarea diferențelor și similitudinilor dintre tuberculoza (TB) pulmonară și pneumonia comunitară, datorită poverii epidemiologice determinate de aceste maladii. Scopul studiului a constat în evaluarea particularităților pacienților diagnosticați cu TB pulmonară și pneumonie comunitară cu identificarea criteriilor de diagnostic diferențial al proceselor pulmonare infiltrative pentru optimizarea managementului clinic. *Material și metode:* A fost realizat un studiu prospectiv, descriptiv, de tip caz-control care a evaluat particularitățile a 198 pacienți cazuri noi cu tuberculoză pulmonară și 65 pacienți cu pneumonie comunitară. *Rezultate obținute:* criteriile de diferențiere ale proceselor infiltrative pulmonare specifice și nespecifice sunt: expunerea la factorii de risc socio-demografici și factori de risc de îmbolnăvire de TB, aspectele clinico-radiologice relevante și evoluția în dinamică sub acțiunea tratamentului etiotrop. *Se recomandă:* a se utiliza criteriile de diagnostic diferențial al proceselor infiltrative pulmonare la evaluarea primară a pacienților suspecți luând în considerație indicatorii pentru optimizarea managementului clinic.

Cuvinte-cheie: tuberculoză, pneumonia comunitară acută, factori de risc, management, diagnostic diferențial

Summary

Clinical and paraclinical similarities and differences between pulmonary tuberculosis and community-acquired pneumonia

The differential diagnosis of infiltrative pulmonary processes requires identifying the differences and similarities between pulmonary tuberculosis (TB) and community-acquired pneumonia CAP, due to high burden of both diseases. The purpose of the study was to evaluate the particularities of patients diagnosed with pulmonary TB and community-acquired pneumonia with the development of new criteria of differential diagnosis of pulmonary infiltrative processes for improvement of the clinical management. Material and methods: A prospective, descriptive, case-control study was conducted that evaluated the characteristics of 198 new cases of pulmonary tuberculosis and 65 patients with community-acquired pneumonia. *The criteria for differentiation of specific and non-specific pulmonary infiltrative processes are: exposure to socio-demographic risk factors and risk factors for TB disease, relevant clinical-radiological aspects and dynamic evolution under the treatment. It is recommended: to use the criteria of differential diagnosis of pulmonary infiltrative processes during the primary evaluation of suspected patients taking into account the indicators for the optimization of clinical management.*

Keywords: tuberculosis, acute community-acquired pneumonia, risk factors, management, differential diagnosis

Резюме

Клинические и параклинические сходства и различия между туберкулезом легких и внебольничной пневмонией

Дифференциальная диагностика инфильтративных процессов в легких требует выявления различий и сходств между туберкулезом легких (ТБ) и внебольничной пневмонией из-за высокого бремени обоих заболеваний. Целью исследования явилась оценка особенностей течения больных с диагнозом туберкулез легких и внебольничной пневмонией с разработкой новых критериев дифференциальной диагностики легочных инфильтративных процессов для улучшения клинического ведения. Материалы и методы. Проведено проспективное описательное исследование случай-контроль, в котором оценивались характеристики 198 новых случаев туберкулеза легких и 65 больных с внебольничной пневмонией. Результаты: Критериями дифференциации специфических и неспецифических инфильтративных процессов в легких являются: воздействие социально-демографических факторов риска и факторов риска заболевания туберкулезом, соответствующие клинко-рентгенологические аспекты и динамика в процессе лечения. Рекомендуются: использовать критерии дифференциальной диагностики легочных инфильтративных процессов при первичной оценке больных с учетом соответствующих показателей для оптимизации клинического ведения.

Ключевые слова: туберкулез, острая внебольничная пневмония, факторы риска, тактика, дифференциальная диагностика

Introducere. Tuberculoza (TB) reprezintă una din prioritățile sistemului de sănătate a oricărui stat [1]. Depistarea precoce, prevenția și combaterea bolii sunt obiective strategice naționale abordate în Programul Național de Control al Tuberculozei [2]. Global au fost estimate 10 milioane de cazuri noi de TB în 2021 și 1,2 milioane de decese. În perioada 2016- 2020 s-a constatat o reducere cu 52% a incidenței globale a TB în R. Moldova [3]. Respectiv în 2016 a constituit 88,5/100.000 de locuitori (3.569 cazuri), iar în 2020 43,9/100.000 de locuitori (1.535 cazuri) [4, 5]. O provocare majoră pentru sistemul de sănătate publică constituie rata mare a pacienților nedepistați sau eronat diagnosticați, care constituie surse necunoscute a infecției tuberculoase și mențin pericolul epidemiologic avansat în societate [6]. Procesele pulmonare nespecifice, în special de etiologie infecțioasă constituie cele mai importante entități nozologice, cu care TB pulmonară necesită a fi diferențiată [7, 8]. Pneumonia comunitară acută (PCA) reprezintă infecția acută a parenchimului pulmonar contractată în condiții extraspitalicești [8]. Constituie una din cele mai frecvente cauze ale diagnosticului eronat și pierderii pacienților cu TB din procesul de înregistrare și tratament, dar și de managementul eronat al PCA [7, 8].

Diagnosticul diferențial (DD) al infiltratului pulmonar constituit dintr-o zonă tisulară caracterizată printr-o acumulare de elemente celulare inflamator-infecțioase, eozinofile sau tumorale este o provocare pentru clinician, datorită aspectelor clinico-paraclinice necaracteristice. În conformitate cu aceasta, se disting următoarele grupe principale de infiltrate pulmonare: infecțioase-inflamatorii (inclusiv PCA, TB, etc.) alergice (pneumonia eozinofilică, infiltratele determinate de perturbări metabolice, de expunere la medicamente și substanțe chimice, infecțiile cu fungi și infestările cu paraziți) și infiltratele tumorale (neoplazice, leucemice, limfoame maligne) [8]. Identificarea criteriilor de DD constituie o prioritate științifică, care facilitează semnificativ diagnosticul clinic al pacientului cu leziuni pulmonare infiltrative și optimizează managementul cazului. Conform standardului național Protocolul Clinic Național-123 „Tuberculoza la adult” pacienții simptomatici cu simptomatologie sugestivă pentru TB - tuse cu durată mai mare de 2 săptămâni cu expectorații muco-purulente și sindromul de intoxicație cu specific tuberculos li se vor impune examinarea sputei prin metode microbiologice convenționale: examenul microscopic al sputei după colorația Ziehl-Neelson și cultura pe mediul solid Lowenstein-Jensen/mediul lichid BACTEC MGIT 960, cât și examenul molecular genetic prin metoda GeneXpert MTB/RIF al probei matinale [7]. Conform Protocolul Clinic

Național-3 „Pneumonia comunitară la adult” pacienții simptomatici, care manifestă tuse cu expectorații, astenie, febră sau subfebrilitate, transpirații profuze, hemoptizii, dureri toracice, dispnee și cu examenul radiologic al cutiei toracice care relevă procese pulmonare infiltrative li se vor efectua obligatoriu hemoleucograma, examenul biochimic al serului, examenul microbiologic al sputei (menționate pentru TB și germeni nespecifici-colorația Gram), spirografia, pulsoximetria și recomandabil – examenul serologic pentru *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Chlamydia pneumoniae* [8]. Sensibilitatea redusă a metodelor microbiologice (20-30% pentru microscopia directă la colorația Ziehl-Neelsen), condiționează dificultatea DD cu PCA, care a fost ameliorată de utilizarea pe scară națională a metodei molecular genetice GeneXpert MTB/RIF [5]. Totuși, rata pacienților diagnosticați cu TB în baza metodelor clinico-radiologice fără confirmare microbiologică rămâne înaltă, aproximativ 65%, iar diagnosticul eronat constituie o problemă pentru clinician [4]. Luând în considerație aspectele etiologice plurifactoriale frecvent intricate ale TB pulmonare și PCA, cât și a unor aspecte clinice și paraclinice comune am identificat necesitatea efectuării unui studiu pentru identificarea similitudinilor și diferențelor între aceste maladii pentru identificarea unei criterii, care ar permite diagnosticul diferențial și stabilirii naturii tuberculoase (specifice) a proceselor infiltrative pulmonare. În conformitate cu cele expuse am realizat studiul cu scopul evaluării particularităților pacienților diagnosticați cu TB pulmonară și PCA cu elucidarea criteriilor de DD al proceselor pulmonare infiltrative de etiologie specifică tuberculoasă și nespecifică. Ipoteza de cercetare: criteriile de diagnostic diferențial al proceselor pulmonare infiltrative dezvoltat în baza similitudinilor și diferențelor dintre TB pulmonară și PCA utilizând combinația dintre factorilor de risc, aspectelor clinice și rezultatelor investigațiilor paraclinice va permite stabilirea oportună a diagnosticului, inițierea tratamentului adecvat și în consecință la un management adecvat al cazului clinic.

Obiective:

- Studiarea particularităților generale, sociale și economice, epidemiologice și medico-biologice ale pacienților primar depistați (cazuri noi) și diagnosticați cu TB pulmonară și compararea cu ale pacienților diagnosticați cu PCA.
- Evaluarea managementului cazurilor, particularităților clinice și paraclinice ale pacienților diagnosticați cu TB pulmonară și compararea cu a celor diagnosticați cu PCA.
- Elucidarea criteriilor de diagnostic diferențial dintre TB pulmonară și PCA cu propunerea

indicatorilor relevanți pentru stabilirea naturii tuberculoase (specifice) a infiltratului pulmonar.

Material și metode. A fost realizat un studiu prospectiv o serie cazuri care a evaluat particularitățile biologice, sociale, economice și epidemiologice ale 198 pacienți cazuri noi cu TB pulmonară infiltrativă și 65 pacienți cu PCA. Criteriile de includere în eșantionul de studiu au fost: diagnosticul de PCA, spitalizarea pentru investigații de diagnostic și tratament în perioada 2017-2020 în subdiviziunile clinice ale Spitalului Clinic Municipal de Ftiziopneumologie din municipiul Chișinău, sau a Institutului de Ftiziopneumologie, și consimțământul informat semnat. În eșantionul de control au fost incluși pacienții care au întrunit următoarele criterii de includere: diagnostic de TB pulmonară forma clinico-radiologică infiltrativă, caz nou (caz primar depistat), tratați în perioada 2017-2020, în subdiviziunile clinice ale Institutului de Ftiziopneumologie și Spitalul Clinic Municipal de Ftiziopneumologie din municipiul Chișinău și consimțământul informat semnat. Criteriile de excludere din eșantionul de studiu au fost diagnosticul de TB a aparatului respirator, anamneza tuberculoasă (prezența tratamentului antituberculos în antecedente), pacientul investigat și tratat înafara R. Moldovei, înregistrat în altă perioadă calendaristică decât cea menționată și absența acordului informat semnat. Criteriile de excludere din eșantionul de control au fost diagnosticul de TB a aparatului extra-respirator, diagnosticul de patologii infecțioase a parenchimului pulmonar non-specific, anamneza tuberculoasă prezentă (cazul a fost anterior tratat pentru TB), pacientul investigat și tratat înafara R. Moldovei, înregistrat în altă perioadă calendaristică decât cea menționată și absența acordului informat semnat. Ancheta studiului a inclus informații despre sex: (masculin - feminin), vârstă (distribuție în grupuri de vârstă conform recomandărilor OMS), caracteristicile demografice (urban/rural), originea pacientului (născut în Republica Moldova, cetățean al RM), statutul educațional (ultimul nivel al studiilor), statutul economic (angajat, neangajat, pensionat, invalid, student), statutul de asigurat (prezența/absența asigurării sociale), caracteristicile cu risc sporit (vulnerabilitatea socială, contactul tuberculos apropiat, istoricul recent de migrație sau întors de peste hotare și istoricul de detenție, comorbiditățile, inclusiv statutul infecției cu HIV), barierele pentru accesul la serviciile de sănătate, metodele de depistare și de diagnostic, caracteristicile clinice ale maladiei primare: datele examenu-

lui obiectiv, diagnostic, localizare, extensibilitate, evoluția morfologică, asocierea complicațiilor, localizările extrapulmonare și indicatorii paraclinici

Toți pacienții din eșantionul de control au fost diagnosticați și tratați conform PCN- 123 „Tuberculoza la adulți” iar cei din eșantionul de studiu conform PCN 3 „Pneumonia comunitară la adult” [7, 8]. Criteriile de diagnostic al TB pulmonare și a PCA au fost: clinice, radiologice și microbiologice conform protocoalelor în vigoare [7, 8]. Rezultatele au fost colectate din fișele de observație și comparate cu datele sistemului informatic de monitorizare SIMETB, pentru pacienții cu TB pulmonară. Analiza statistică a fost efectuată utilizând programul SPSS v. 23. Sursele bibliografice au fost selectate în dependență de relevanța lor asupra temei de cercetare și anului publicației cu includerea celor mai recente publicații.

Rezultate. *Particularitățile generale și factori de risc.* Distribuind pacienții în dependență de sex a fost stabilit predominarea pacienților de sex masculin față de cei de sex feminin în ambele eșantioane la același nivel statistic ($p < 0,001$), iar la compararea eșantioane s-a stabilit o predominare nesemnificativă a bărbaților în eșantionul de studiu. Distribuind pacienții în grupuri conform vârstei după criteriile OMS, am stabilit predominarea nesemnificativă a adulților cu vârstă de până la 45 de ani în eșantionul de control, iar a celor cu vârstă de peste 45 de ani în eșantionul de studiu. Pacienții care aveau loc de reședință stabilă în districtele orașului Chișinău au predominat semnificativ în eșantionul de control 142 ($71,7 \pm 3,21\%$) vs. 11 ($16,92 \pm 4,65\%$) în eșantionul de studiu, iar a celor din localitățile rurale în eșantionul de studiu 54 ($83,07 \pm 4,65\%$) vs. 11 ($16,92 \pm 4,65\%$). Toți pacienții selectați au fost născuți în R. Moldova și erau cetățeni ai R. Moldova. Statutul economic de persoană dezavantajată, care a inclus persoanele șomere, cu dizabilități și integrați la studii în instituțiile de învățământ a predominat semnificativ în eșantionul de control 168 ($84,8 \pm 2,54\%$) vs. 38 ($58,46 \pm 6,11\%$). Persoanele fără viză de reședință, luate în considerație ca fără loc stabil de trai au fost într-o proporție minoră și au predominat nesemnificativ în eșantionul de control. Nivelul de școlarizare redus, care a inclus pacienți cu studii primare și medii incomplete, care au constituit aceeași proporție, fiind câte o treime ambele eșantioane. Statutul social de persoană solitară prin absența căsătoriei, divorț sau decesul partenerului a predominat semnificativ în eșantionul de control 96 ($48,5 \pm 3,5\%$) vs. 14 ($21,53 \pm 5,09\%$) pacienți în eșantionul de studiu (Tab. 1).

Tabelul 1.

Distribuția cazurilor în funcție de particularități biologice și socio-economice

Sex	Eșantion de studiu n=65		Eșantion de control n=198		P
	n	M ± m (%)	n	M ± m (%)	
Bărbați	41	63,07 ± 5,98	109	55,05 ± 3,53	>0,05
Femei	24	36,92 ± 5,98	89	44,9 ± 3,53	>0,05
Vîsta <45 ani	28	43,07±6,14	106	53,5 ± 3,5	>0,05
Vîsta <45 ani	37	56,92±6,14	92	46,5 ± 3,54	>0,05
Reședință rurală	54	83,07±4,65	56	28,3 ± 3,21	<0,001
Reședință urbană	11	16,92±4,65	142	71,7 ± 3,21	<0,001
Statut economic dezavantajat	38	58,46±6,11	168	84,8 ± 2,54	<0,001
Pauperitate extremă (FLT)	2	3,07±2,14	14	7,01 ± 1,82	>0,05
Nivel școlarizare redus	24	36,92±5,98	71	35,8 ± 3,41	>0,05
Statut civil solitar	14	21,53±5,09	96	48,5±3,5	<0,001

Notă: prezentarea datelor a fost efectuată ca medie aritmetică ± eroarea standard (M ± ES).

Referitor la apartenența la anumite grupuri cu risc sporit de îmbolnăvire pentru TB, am constatat că bolnavii cu particularități social-epidemiologice agravate au predominat concludent statistic în eșantionul bolnavilor de tuberculoză. Respectiv, anamneza tuberculoasă fundamentată de contactul tuberculos apropiat (familiar, de vecinătate, de serviciu) s-a constatat la fiecare al șaptelea pacient cu TB și la nici un pacient diagnosticat cu PCA. Persoanele care au revenit de peste hotare recent sau au avut un sejur extern mai îndelungat de 3 luni au fost identificate în aceeași proporție în ambele eșantioane și a constituit fiecare al șaptelea caz. Ponderea pacienților cu deprinderi nocive cu risc morbid a fost semnificativ mai mare în eșantionul de control, însă doar tabagismul activ a predominat statistic semnificativ. Respectiv fumători activi au fost 156 (78,8±2,91%) în eșantionul de control vs. 16 (24,61±5,34%) cazuri în eșantionul de studiu. Ponderea pacienților comorbizi a fost semnificativ mai mare în eșantionul de studiu 58 (89,2±3,84%) vs. 55 (27,7±3,18%) în eșantionul de control. Patologiile non-comunicabile asociate afectării cronice a aparatului cardio-vascular și bronhopulmonar au predominat în eșantionul de studiu. Respectiv pacienți cu maladii cronice au fost stabilite la 18 (27,7±3,18%) cazuri din eșantionul de studiu vs. 14 (7,01±1,82%) cazuri din eșantionul de control. Patologiile comunicabile asociate co-infecției HIV s-au înregistrat 12 (6,1±1,96%) cazuri cu TB și nici un caz la pacienții cu PCA. Un număr limitat de cazuri au avut istoric de detenție sau au fost utilizatori de droguri (Tab. 2).

Tabelul 2.

Distribuția pacienților în dependență de factorii de risc de îmbolnăvire

Grupuri de risc	Eșantion de studiu n = 65		Eșantion de control n = 198		P
	n	M ± m (%)	n	M ± m (%)	
Contact tuberculos	0	0	28	14,1±2,47	<0,001
Istoric recent de migrație sau reînțoarcere de peste hotare	11	16,92±4,65	32	16,1±2,61	>0,05
Istoric de detenție	0	0	2	1,1±0,71	>0,05
Consumul de alcool	6	9,23±3,59	34	17,2±2,68	>0,05
Tabagism activ	16	24,61±5,34	156	78,8±2,91	<0,001
Narcomanie	1	1,53±1,52	4	2,1±1,1	>0,05
Infecția HIV	0	0	12	6,1±1,96	<0,001
Statut comorbid	58	89,2±3,84	55	27,7±3,18	<0,001

Notă: prezentarea datelor a fost efectuată ca medie aritmetică ± eroarea standard (M ± ES).

Similitudini și diferențe în tabloul clinic și rezultatele examenelor paraclinice.

Durata de evoluție a simptomatologiei a fost acută (mai puțin de 14 zile) la majoritatea pacienților cu PCA și mai îndelungată de 14 zile la majoritatea pacienților cu TB. Tusea persistentă a fost stabilită la întregul contingent de pacienți investigați, constituind motivul principal al inițierii investigațiilor de diagnostic. Cele mai evocatoare semne clinice caracteristice pacienților cu TB și care au predominat semnificativ față de cei cu PCA au fost: scăderea în greutate, subfebrilitatea vespérală și hemoptiziile. În eșantionul cu PCA au predominat semnificativ febra și dispneea. Nu s-au stabilit diferențe concludente între ponderea pacienților cu transpirații profuze și dureri toracice. Ponderea bolnavilor cu comorbidități a fost mai mare în eșantionul pacienților cu PCA, pe seama patologiilor non-comunicabile (bolile aparatului cardio-vascular și bolile cronice respiratorii nespecifice). Pacienți cu co-infecția HIV au fost diagnosticați doar în eșantionul cu TB (tabelul 3).

Datele examenului obiectiv primar realizat la internarea pacienților în instituțiile medico-sanitare specializate au demonstrat diferențe semnificative doar la examenul auscultativ. Respectiv, murmur vezicular diminuat la nivelul zonei afectate s-a constatat semnificativ mai frecvent în eșantionul de studiu 34 (52,3±6,19%) vs. 49 (24,7±3,01%) pacienți în eșantionul de control, la care s-au asociat ralurile crepitante la 37 (56,9±6,14%) pacienți din eșantionul de studiu vs. 42 (21,2±2,91%) pacienți din eșantionul de control. Nu s-au stabilit diferențe semnificative în rata pacienților la care s-a stabilit la palparea cutiei toracice frează vocal accentuat și la percuție semne de condensare pulmonară - matitate asimetrică (Tabelul 4).

Tabelul 3.

Distribuția pacienților în dependență de factorii de risc de semne clinice și aspecte radiologice

Indicatori	Eșantion de studiu n=65		Eșantion de control n=198		P
	n	M ± m (%)	n	M ± m (%)	
Debut acut (<14 zile)	61	93,84±2,98	12	6,01±1,69	<0,001
Debut insidios (> 14 zile)	4	6,15±2,98	186	93,9±1,69	<0,001
Scădere în greutate	8	12,30±4,07	154	77,8±2,95	<0,001
Transpirații profuze	32	49,2±6,21	109	55,1±3,57	>0,05
Febră	33	50,7±5,96	21	10,6±2,18	<0,001
Subfebrilitate vesperală	11	16,9±4,65	86	43,43±3,52	<0,001
Hemoptizii	4	6,2±2,98	41	20,7±2,88	<0,001
Dispnee	19	29,2±5,64	21	10,6±2,18	<0,01
Dureri toracice	8	12,3±4,01	18	9,09±2,04	>0,05

Notă: prezentarea datelor a fost efectuată ca medie aritmetică ± eroarea standard (M ± ES).

Tabelul 4.

Repartizarea bolnavilor în dependență de semnele patognomonice evidențiate la examenul clinic primar

Indicatori	Eșantion de studiu n=65		Eșantion de control n=198		P
	n	M ± m (%)	n	M ± m (%)	
Freamăt vocal accentuat	7	10,7±3,84	18	9,01±2,04	>0,05
Percuție semne de condensare pulmonară (matitate)	11	16,9±4,65	16	8,09±1,93	>0,05
Auscultație murmur vezicular diminuat	34	52,3±6,19	49	24,7±3,01	<0,001
Raluri subcrepitante	21	32,3±5,91	112	56,6±3,52	<0,001
Raluri crepitante	37	56,9±6,14	42	21,2±2,91	<0,001

Notă: prezentarea datelor a fost efectuată ca medie aritmetică ± eroarea standard (M ± ES).

La evaluarea aspectelor radiologice ale leziunilor pulmonare am stabilit predominarea semnificativ statistică a afectării ambilor plămâni la pacienții cu TB 145 (73,2±3,15%) vs. 24 (36,94±5,96%) pacienți cu PCA și a localizării leziunilor în „zonele de alarmă”- segmentele superioare și posterioare ale plămânilor la 172 (86,9±2,41%) pacienți cu TB vs. 8 (12,3±4,08%) pacienți cu PCA. O particularitate a proceselor infiltrative pulmonare a fost prezența ariilor de destrucție parenchimatosa la 45 (22,7±2,97%)

pacienți cu TB vs. 2 (3,07±2,14%) pacienți cu PCA. Ponderele pacienților cu procese infiltrative extinse pe mai mult de 3 segmente pulmonare a fost similară în ambele eșantioane. Rata pacienților cu opacități de diseminație de origine bronhogenă în segmentele de vecinătate leziunilor primare a predominat nesemnificativ în eșantionul de control, iar patternul reticulonodular interstițial asociat opacităților infiltrative a predominat semnificativ în eșantionul de studiu 8 (12,3±4,08%) vs. 2 (2,01±0,71%) în eșantionul de control. Postcurativ s-a constatat o rezoluție considerabilă a leziunilor pulmonare sub acțiunea antibioterapiei cu spectru larg în eșantionul de studiu 38 (58,6±6,12%) și o rezoluție parțială cu închiderea ariilor de destrucție sub acțiunea chimioterapiei antituberculoase în eșantionul de control 12 (18,46±4,94%) vs. 34 (17,2±2,68%) în eșantionul de control (Tabelul 5).

Tabelul 5.

Repartizarea bolnavilor în dependență de semne clinice, aspecte radiologice (la consultul primar și în dinamică)

Indicatori	Eșantion de studiu n=65		Eșantion de control n=198		P
	n	M ± m (%)	n	M ± m (%)	
Ambii plămâni afectați	24	36,94±5,96	145	73,2±3,15	<0,001
Localizarea în „zonele de alarmă”	7	10,7±3,84	172	86,9±2,41	<0,001
Localizarea în segmentele bazale	50	76,9±5,2	14	7,1±1,82	<0,001
Proces infiltrativ extins	18	27,6±5,51	51	25,6±3,11	>0,05
Distrucția parenchimatului pulmonar	2	3,07±2,14	45	22,7±2,97	<0,01
Diseminație	5	7,7±3,31	31	15,7±2,59	>0,05
Pattern reticulonodular interstițial asociat	8	12,3±4,08	2	2,01±0,71	<0,01
Epanșament pleural	7	10,7±3,84	15	7,6±1,68	>0,05
Resorbția parțială a infiltratului pulmonar	12	18,46±4,94	34	17,2±2,68	>0,05
Resorbția rapidă infiltratului pulmonar sub acțiunea antibioterapiei cu spectru larg	38	58,6±6,12	0	0	<0,001

Notă: prezentarea datelor a fost efectuată ca medie aritmetică ± eroarea standard (M ± ES).

Discuții. Datele studiului efectuat a stabilit că la prima etapă, medicul trebuie să se asigure că pacientul are într-adevăr un infiltrat pulmonar, apoi să stabilească extinderea și localizarea lui- lobară, segmentară, polisegmentară sau non-lobară (interstițială), care și constituie piatra de temelie a DD între TB și PCA. Rezultatele studiului a elucidat criteriile de diferențiere ale infiltratelor cu caracter lobară, segmentară sau polisegmentară care au fost fundamentate de anamneza tuberculoasă, simptomatologia sugestivă, tabloul radiologic caracteristic și

evoluția lui în dinamică sub acțiunea tratamentului etiotrop.

În funcție de natura infiltratului pulmonar au fost constatate diverse modificări fizice la nivelul plămânilor, iar cele mai vădite s-a observat în infiltratele pulmonare nespecifice: accentuarea freamătului vocal, matitate la percuție în zona afectată, diminuarea murmurului vezicular și raluri crepitante la nivelul infiltratului. La pacienții cu infiltrat pulmonar de natură tuberculoasă fără afectarea drenajului bronșic s-a stabilit într-o proporție mai mică diminuarea murmurului vezicular asociat cu raluri crepitante la auscultație. Însă la o pondere mai mare a pacienților s-au auzit raluri subcrepitante.

Criteriile radiologice de DD în infiltratul pulmonar pe radiografia pulmonară standardă la care se evidențiază o opacitate cu un diametru mai mare de 1 cm de intensitate slabă sau moderată, până la infiltrate extinse, de exemplu, polisegmentare și lobare constituie: contururi neclare în infiltratele tuberculoase sau contururi nete în infiltratele nespecifice, localizarea infiltratelor în segmentele bazale caracteristice pentru etiologia nespecifică și „zonele de alarmă” pentru etiologia tuberculoasă, structura opacității omogenă în infiltratele pulmonare nespecifice și heterogenă pentru cele specifice, dar și de prezența complicațiilor asociate afectării pleurale. Prezența ariilor de destrucție pulmonară constituie criteriul de distincție între infiltratele tuberculoase de cele nespecifice. La a doua etapă a efectuării DD se face prin observarea în dinamică a evoluției radiologice a infiltratului pulmonar. Astfel în procesele infiltrative nespecifice semnele clinice și radiologice evoluează rapid, iar un tratament etiotrop adecvat duce la rezoluția completă a opacităților pulmonare și ameliorare clinică a pacientului. Infiltratele inflamatorii cu caractere specific involuează lent fiind frecvent asociat cu dezvoltarea sechelelor fibroase și calcificări.

De mare importanță pentru diagnostic este examenul microscopic al specimenelor pulmonare. Bronhoscopia cu lavajul bronhoalveolar și examinarea bacteriologică pe mediile convenționale pentru cultivarea *M. tuberculosis* oferă cele mai importante argumente în stabilirea diagnosticului etiologic, deși rata de confirmare rămâne mică.

Concluzii:

- Analiza similitudinilor și diferențelor aspectelor clinice și paraclinice cu stabilirea particularităților proceselor infiltrative pulmonare este importantă pentru facilitarea diagnosticului diferențial între TB pulmonară și PCA.
- Elucidarea criteriilor de diagnostic diferențial va permite stabilirea în termen oportun al diagnosticului cu inițierea promptă a tratamentului etiotrop.
- La pacienții cu TB din categoria factorilor de risc socio-demografici au predominat vulnerabilitatea socială și reședința în localitățile urbane, iar din factorii de risc de îmbolnăvire - contactul tuberculos, tabagismul activ și infecția HIV, iar la pacienții cu PCA - statutul comorbid.
- Aspectele clinice ale pacienților care ghidează clinicianul pentru diagnosticul de TB sunt debutul insidios al simptomatologiei, scăderea în greutate, febra, subfebrilitatea vesperală, iar pentru PCA – debutul acut și febra.
- Doar modificările auscultative permit diferențierea infiltratelor prin predominarea pacienților cu raluri subcrepitante în infiltratul TB și crepitante în PCA.
- Particularitățile radiologice ale proceselor pulmonare infiltrative cu predominare semnificativă în TB sunt localizarea în ambii plămâni, localizarea în „zonele de alarmă” și distrucția parenchimului pulmonar, iar pentru PCA - localizarea în segmentele bazale și asocierea cu patternul reticulonodular interstițial.
- Dinamica clinico-radiologică rapidă spre rezoluție sub acțiunea antibioterapiei cu spectru larg constituie un criteriu de stabilire a etiologiei nespecifice a infiltratului pulmonar.

Recomandări practice: Criteriile de diagnostic diferențial cu includerea indicatorilor clinici, radiologici și evolutivi relevanți pot fi utilizate la evaluarea primară a pacienților cu procese infiltrative pulmonare pentru optimizarea managementului tactic.

Bibliografie

- Ministerul Sănătății. Raport privind realizarea Hotărârii Guvernului nr. 886 din 06.08.2007 „Cu privire la aprobarea Politicii Naționale de Sănătate”. <https://msmps.gov.md/wp-content/uploads/2021/08/Raport-implementarea-Politicii-Na%C8%9Bionale-de-S%C4%83n%C4%83tate-2020.pdf>
- Analiza Strategiei de dezvoltare a sistemului de sănătate în perioada 2008-2017 în Republica Moldova. Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale, anul 2018. <https://msmps.gov.md/wp-content/uploads/2020/09/Analiza-Strategiei-de-dezvoltare-a-sistemului-de-s%C4%83n%C4%83tate-%C3%AEen-perioada-2008-2017-%C3%AEen-Republica-Moldova-Raport-Final-.pdf>
- World Health Organization. Tuberculosis Report, 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240013131>
- Biroul Național de Statistică a Republicii Moldova. Anuarul statistic al Republicii Moldova, Chișinău 2020. https://statistica.gov.md/public/files/publicatii_electronice/Anuar_Statistic/2020/Anuar_statistic_editia_2020.pdf

5. Institutul de Ftiziopneumologie Chiril Draganiuc, Notă informativă privind situația epidemiologică a tuberculozei, Chișinău, 2020. Valabil: https://simetb.ifp.md/Download/tbreps.excel/raport_2020 Hotărârea Guvernului RM NR. 1160 din 20/10/2016, publicat în monitorul oficial nr.3690378 a fost aprobat Programul Național de Control al Tuberculozei (Programul) pentru anii 2016-2020. https://www.legis.md/cautare/getResults?doc_id=95807&lang=ro
6. World Health Organization. End TB Strategy. Geneva, 2014. https://www.who.int/tb/strategy/End_TB_Strategy.pdf
7. Ministerul Sănătății. Protocolul Clinic Național Tuberculoza la adult, 2020. https://msmps.gov.md/wp-content/uploads/2021/02/PCN-123-Tuberculoza_la_adult.pdf
8. Ministerul Sănătății. Protocolul Clinic Național Pneumonia comunitară la adult, 2020. <https://msmps.gov.md/wp-content/uploads/2021/02/PCN-3-Pneumonia-comunitara-la-adult.pdf>

CZU: 616.136.41/43:616.342-002.44-036.65

STAREA FLUXULUI ARTERIAL HEPATIC LA BOLNAVII CU ULCER DUODENAL ÎN ACUTIZARE

Cobîleanschii Eugen¹, Cobîleansaia Liubovi²

¹Departamentul Medicină internă, Disciplina Geriatrie și Medicina muncii, USMF „Nicolae Testemițanu”

²Policlinica de Stat

Autor corespondent: Eugen Cobîleanschii; e-mail: eugen.cobileanschii@usmf.md

Rezumat

Evacuarea parțială a sângelui arterial se produce prin arterele gastrice, care la rândul său, dereglează circuitului arterial hepatic, în deosebi, în formele evolutive complicate ale ulcerului. S-a evidențiat reducerea elasticității și tonusului arterelor, accelerarea hemodinamicii în rețelele arteriale de calibru mare ale ficatului cu diminuarea umplerii arterelor de calibru mic și mediu.

Cuvinte-cheie: artera gastrică, artera hepatică, viteza liniară a fluxului sanguin, indicele de rezistență, indicele de pulsație

Summary

Status of hepatic arterial flow in patients with acute duodenal ulcer

The partial evacuation of the arterial blood occurs through the gastric arteries, which in turn disrupts the hepatic arterial circuit, especially in the complicated evolutionary forms of the ulcer. The reduction of the elasticity and tonus of the arteries, and the acceleration of the hemodynamics in the large-caliber arterial networks of the liver with the decrease of the filling of the small and medium-caliber arteries was highlighted.

Keywords: gastric artery, hepatic artery, linear blood flow velocity, resistance index, pulsatility index

Резюме

Состояние артериального печеночного кровотока у больных язвой двенадцатиперстной кишки в стадии обострения

Частичная эвакуация артериальной крови происходит по желудочным артериям, что в свою очередь нарушает печеночно-артериальный контур, особенно при осложненных эволюционных формах язвы. Выявлено снижение эластичности и тонуса артерий, ускорение гемодинамики в крупнокалиберных артериальных сетях печени при снижении наполнения артерий мелкого и среднего калибра.

Ключевые слова: желудочная артерия, печеночная артерия, линейная скорость кровотока, показатель сопротивления, показатель пульсации

Introducere. Artera hepatică reprezintă vascularizarea nutritivă, pornind ca ramură din trunchiul celiac și care propulsează spre ficat-sânge îmbogățit cu oxigen. Partea superioară, segmentul cel mai sărac irigat, primește sânge prin artere de calibru mic ce provin din: artera supraduodenală, ramură a gastro-duodenalei ce irigă doua treimi din șanțul anterior și o treime din cel posterior, pe o lungime de circa 1,5 cm în aval de pilor. Peretele cranial al acestei porțiuni, e alimentat de artera gastrică dreaptă, iar cel inferior de ramuri mici pornite din gastroduodenală și/sau din artera gastroepiploică dreaptă.

Partea ascendentă a duodenului e alimentată de ramuri pornind din arcada pancreatico-duodenală posterioară precum și de ramuri directe din artera pancreatico-duodenală inferioară, prima artera jejunală și artera mezenterică superioară.

Restul duodenului e irigat de ramurile duodenale pornite din arcadele pancreatico-duodenale, care constituie anastomoza dintre arterele supraduodenale superioare și arterele pancreatico-duodenale inferioare.

Astfel, din conexitatea arcadei pancreatico-duodenale anterioare pleacă ramuri duodenale (rami

duodenales), vase drepte în număr de 8-10, care asigură irigația șanțului anterior al părții descendente orizontale și ascendente, iar din cea posterioară 5-10 ramuri duodenale pentru peretele dorsal al aceluiași porțiuni ale organului.

Venele duodenului alcătuiesc arcade paralele concomitente cu cele arteriale. Din aceste arcade pleacă inelele pancreatico-duodenale care drenează în vena portă sau mezenterica superioară.

Partea superioară drenează sângele prin vene infra-pilorice în vena gastroepiploică dreaptă și prin vene suprapilorice în vena porta. Aici se formează anastomoze între venele supra- și infrapilorice menționate și anume vena pilorică Mayo (vena pre-pilorică) care urcă de pe fața anterioară a pilorului, revărsându-se direct în vena gastrică dreaptă, confluent al venei portă.

În rest, anterior, sângele din arcada venoasă ajunge în vena gastroepiploică dreaptă, ce coboară anterior, apoi pe sub capul pancreatic, unde drenează în vena mezenterică superioară, după ce în prealabil, a primit vena colică dreaptă (sau vena flexurii colice drepte). Peretele dorsal e drenat prin afluenți ai arcadei venoase posterioare.

Ambele arcade venoase pot drena caudal, separat sau prin trunchi comun în vena mezenterica superioară sau, uneori la nivelul primei sau celei de-a doua vene jejunale (tributare la rândul lor venei mezenterice superioare).

Dereglarea circuitului arterial hepatic este caracteristică, în deosebi, formelor evolutive complicate ale ulcerului. S-a evidențiat reducerea elasticității și tonusului arterelor, accelerarea hemodinamicii în rețelele arteriale de calibr mare ale ficatului cu diminuarea umplerii arterelor de calibr mic și mediu.

Conform rezultatelor, publicate de un șir de autori, modificările funcționale și morfologice ale ficatului (mărirea activității enzimelor, necroza celulelor hepatice etc.) sunt prezente la 31-85% din bolnavii cu ulcer, frecvența acestor modificări fiind în avansare pe măsura creșterii duratei manifestărilor ulcerului [1,2].

S-a demonstrat, că dereglarea circuitului arterial a ficatului este caracteristică, în deosebi, formelor evolutive complicate ale ulcerului. Modificări similare au fost constatate și de alți savanți, care n-au depistat modificări ale vitezei circuitului în ficat la bolnavii cu evoluție ulceroasă neagravată cu localizarea defectului ulceroasă în duoden, nici până la tratament, nici după 4 săptămâni de tratament [3,4].

Se confirmă dereglarea hemodinamicii, preponderent, în venele hepatice, evacuarea anevrioasă a sângelui din ficat, propulsarea retrogradă a sângelui prin venele ficatului, scăderea gradului de predominare a circuitului arterial în timpul sistolei,

față de refluxul venos în timpul diastolei, reducerea elasticității și tonusului arterelor mari, dereglarea hemodinamicii în rețelele arteriale mari ale ficatului cu diminuarea umplerii arterelor de calibr mic și mediu ale ficatului [1,2,3,4]. Se presupune, că parțial evacuarea sângelui arterial se produce prin arterele gastrice [3,4].

Conform datelor literaturii s-a stabilit că modificarea circuitului portal în ulcerul duodenal nu este însoțită de schimbările afluxului arterial spre ficat, și invers, în cazul dereglării afluxului arterial cu certitudine se dereglează însuși circuitul portal [1,2].

Scopul publicației. Acest studiu urmărește evaluarea indicilor cantitativi și calitativi ai hemodinamicii hepatice la bolnavii cu ulcer duodenal declanșat, prin perspective inedite la urmărirea fluxurilor sanguine hepatopetal și hepatofugal.

Material și metode. În studiu au fost incluși 46 pacienți cu ulcer duodenal în acutizare - 32 bărbați, 14 femei, vârsta medie constituie $39 \pm 0,21$ ani. Indicii hemodinamici au fost studiați prin intermediul Doppler-color care ne permite dirijarea fasciculului în punctul dorit al vasului vizualizat și calcularea debitului de flux în zona de interes. Parametrii liniari - indicii de pulsație și indicii de rezistență periferice - s-au calculat în regim impuls-amplitudă în artera hepatică.

Înregistrările au fost obținute prin scanare duplex cu tehnică ecografică în regim impuls-amplitudă cu utilizarea aparatului *ASU - 3000 plus CFM ultrasound Scanner cu sondă 3,5 Mg τ (30°-90°)*. Examinările endoscopice au beneficiat de suportul echipamentelor Olympus: Videoesofagogastroduodenoscop.

Metodologia examinărilor prin ultrasunet a fost constituită din 2 etape: 1 etapă includea examinarea ultrasonografică în regim-B (examinarea abdominală generală), etapa a 2-a - studiul circuitului în vasele magistrale prin Doppler-impuls și cartării Doppler-color.

Scanările prin ultrasunet au fost supuse: ficatul, vezica și căile biliare - pentru depistarea modificărilor difuze și regionale; endoscopic - stomacul și duodenul, pentru aprecierea nivelului de antrenare în procesul patologic.

Următoarea etapă a inclus examinarea ecografică a vaselor magistrale: artera hepatică comună - care constituie una din laturi a îndestulării sanguine a stomacului, duodenului și pancreasului; vena portă, vena lienală.

Rezultate și discuții. În mod normal, viteza liniară a fluxului sanguin în arteră hepatică e de 59 ± 15 cm/s, diastolică - 21 ± 5 cm/s, volumul vitezei fluxului sanguin - 269 ± 115 ml/min, indicii de rezistență - $0,64 \pm 0,02$, indicii de pulsație - $1,25 \pm 0,16$. Viteza liniară a fluxului sanguin a oscilat între

76,8±0,8 cm/s – 85,5±0,5 cm/s. Viteza de volum a fluxului sanguin portal în ulcer duodenal s-a ridicat la 990±69 ml/min. În diagnosticul ulcerului duodenal specificitatea cea mai semnificativă cât și sensibilitatea au avut-o viteza diastolică a fluxului sanguin, indicele rezistenței arterei hepatice. Indicele de rezistență periferică și indicele de pulsație în artera hepatică erau cu 25% și respectiv 30% mai mari decât acești indici în vena lienală.

Concluzii:

1. Accelerarea fluxului sanguin în artera hepatică reprezintă parametrii hemodinamici informativi care invocă secundar procesul de ulcerare și cicatrizare a ulcerului.
2. Cele mai pronunțate modificări în fluxul sanguin hepatic au avut loc în ulcer duodenal sever,

atunci când pe fundalul fluxului sanguin stagnant în sistemul portal, s-a stabilit o creștere a vascularizației arteriale.

Bibliografie

1. BADEA, Radu, DUDEA, Sorin, MIRCEA, Petru Adrian, STAMATE, Mircea. Ficatul. *Tratat de ultrasonografie clinică. București: Editura Medicală, 2009, p. 105-175.*
2. SPOREA, Ioan, CIJEVSCHI PRELIPCEAN, Cristina. *Ecografia abdominală în practica clinică. Timișoara: Editura Mirton, 2010. ISSN 1875-0666*
3. COBÎLEANSCHII, Eugen, COBÎLEANSCAIA, Liubovi. Modificările hemodinamicii hepatice în hepatita virală B complicată cu anemie. *Materialele Conferinței anuale dedicate zilelor USMF „N. Testemițanu”*. Chișinău, 16-18 octombrie 2015, p. 265-267. ISSN 1729-8687
4. GATMAN, Dorina, COBÎLEANSCHII, Eugen. „Hemodinamica hepatică în ulcerogeneza duodenală”. *Teza de diplomă, USMF „N. Testemițanu”*, Chișinău, 2017, 29 p.

CZU: 616.149-005.6:616.36

TROMBOZA PORTALĂ ÎN BOALA HEPATICĂ AVANSATĂ: SINTEZĂ DE LITERATURĂ

Cebanu Ecaterina, Țurcanu Adela, Tcaciuc Eugen

Departamentul Medicină Internă, Disciplina de Gastroenterologie,

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

Autor corespondent: Cebanu Ecaterina; e-mail: ecaterinacebanu26@gmail.com

Rezumat

Scopul lucrării prezente constă în studierea mecanismelor de dezvoltare ale trombozei de sistem venos port la pacienții cu boală hepatică avansată, impactul asupra evoluției bolii, perspective fiziopatologice. A fost efectuată o căutare în baza de date electronice PubMed, fiind luate în considerare articolele relevante, publicate în ultimii 10 ani. Termenii de căutare utilizați (în limba engleză) au fost: “Portal vein thrombosis”, “Liver cirrhosis”, “Hypercoagulability”, “Anticoagulation”, “Direct oral anti-coagulants”, “Portal hypertension”, “protrombotic state”. Tromboza de venă portă reprezintă o complicație binecunoscută în cursul natural al bolii hepatice avansate, variind de la cazuri asimptomatice până la afecțiuni care pun viața în pericol, legate de hipertensiunea portală și decompensarea hepatică. Staza fluxului portal, tulburările complexe de hipercoagulare dobândite și factorii exogeni care conduc la disfuncția endotelială se prezintă ca factori cheie pentru dezvoltarea TVP. Cu toate acestea, apariția TVP rămâne imprezvizibilă și multe aspecte legate de istoria sa naturală, semnificația prognostică și tratamentul sunt încă evazive. Deși rezoluția spontană sau stabilitatea bolii apar în majoritatea cazurilor de TVP, factorii care predispun la progresia sau recidiva bolii după recanalizarea spontană nu sunt încă clarificați. În plus, impactul TVP asupra progresiei cirozei hepatice este încă dezbătut, deoarece TVP poate reprezenta în sine o consecință a progresiei fibrozei hepatice și a disfuncției hepatice. Boala hepatică avansată nu mai este considerată o afecțiune asociată cu un risc scăzut de apariție a evenimentelor trombotice. Tromboza de venă portă reprezintă o complicație comună și potențială a cirozei hepatice. În ciuda cunoștințelor avansate în patogeneza și diagnosticul TVP, multe aspecte privind istoria sa naturală și rezultatul prognostic rămân evazive.

Cuvinte-cheie: ciroză hepatică, hipertensiune portală, tromboză de vena portă

Summary

Portal thrombosis in advanced liver disease: literature review

Portal vein thrombosis is a well-known complication in the natural course of advanced liver disease, ranging from asymptomatic cases to life-threatening conditions related to portal hypertension and hepatic decompensation. Portal flow stasis, complex acquired hypercoagulation disorders and exogenous factors leading to endothelial dysfunction appear as key factors for the development of PVT. However, the occurrence of PVT remains unpredictable and many aspects of its natural history, prognostic significance and treatment are still elusive. Although spontaneous resolution or disease stability occurs in most cases of PVT, the factors that predispose to disease progression or recurrence after spontaneous recanalization are still unclear. Furthermore, the impact of PVT on the progression of liver cirrhosis is still debated, as PVT itself may represent a consequence of the progression of liver fibrosis and liver dysfunction. Advanced liver disease is no longer considered a condition associated with a low risk of thrombotic events. Portal vein thrombosis is a common and potentially life-threatening complication of liver cirrhosis. Despite advanced knowledge in the pathogenesis and diagnosis of PVT, many aspects regarding its natural history and prognostic outcome remain elusive.

Keywords: liver cirrhosis, portal hypertension, portal vein thrombosis

Rezюме**Портальный тромбоз при прогрессирующем заболевании печени: обзор литературы**

Тромбоз воротной вены является хорошо известным осложнением естественного течения прогрессирующего заболевания печени, начиная от бессимптомных случаев до угрожающих жизни состояний, связанных с портальной гипертензией и печеночной декомпенсацией. Ключевыми факторами развития ТВВ являются стаз портального кровотока, комплекс приобретенных нарушений гиперкоагуляции и экзогенные факторы, приводящие к эндотелиальной дисфункции. Однако возникновение ТВВ остается непредсказуемым, и многие аспекты его естественного течения, прогностического значения и лечения до сих пор неясны. Хотя в большинстве случаев ТВВ происходит спонтанное разрешение или стабилизация заболевания, факторы, предрасполагающие к прогрессированию или рецидиву заболевания после спонтанной реканализации, до сих пор неясны. Кроме того, влияние ТВВ на прогрессирование цирроза печени все еще обсуждается, поскольку сам ТВВ может быть следствием прогрессирования фиброза печени и дисфункции печени. Прогрессирующее заболевание печени больше не считается состоянием, связанным с низким риском тромботических событий. Тромбоз воротной вены является распространенным и потенциально опасным для жизни осложнением цирроза печени. Несмотря на передовые знания в области патогенеза и диагностики ТВ, многие аспекты естественного течения и прогностического исхода остаются неясными.

Ключевые слова: цирроз печени, портальная гипертензия, тромбоз воротной вены

Introducere

Tromboza sistemului venos portal este una din cele mai dramatice complicații ce poate surveni în evoluția bolii hepatice avansate. Hemostaza în ciroza hepatică este într-un echilibru extrem de instabil între procesele protrombotice și cele antitrombotice, direct proporțional cu gradul insuficienței hepatice, reprezentând o provocare permanentă pentru medicul practician [1, 3, 33]. Conceptul potrivit caruia ciroticul este protejat fata de evenimente trombotice a fost infirmat în ultimii ani, prin publicarea unor dovezi care au marcat existența unui status procoagulant alături de cel anticoagulant la acești pacienți. Toate studiile plasează pacientul în mijlocul unei balanțe foarte sensibile ale cărei talere pot inclina către sângerare sau tromboză deopotrivă.

Tromboza de venă portă (TVP) se referă la formarea cheagurilor de sânge în trunchiul venei porte (VP) sau ramurile sale principale, care se pot extinde până la venele splenice și mezenterice superioare (SMV). Poate varia de la o obstrucție parțială și asimptomatică a vasului până la o blocare completă a fluxului sanguin venos portal, ducând la decompensare hepatică, sângerare variceală și infarct intestinal secundar hipertensiunii portale (HP) [1,3]. TVP reprezintă o complicație bine cunoscută în istoria naturală a cirozei hepatice, ca urmare a stazei fluxului portal, a tulburărilor protrombotice moștenite sau dobândite și/sau a leziunii endoteliale vasculare din cauza infecției abdominale, intervențiilor chirurgicale sau traumatisme [2,3].

Scopul publicației prezente constă în studierea mecanismelor de dezvoltare ale trombozei de sistem venos port la pacienții cu boală hepatică avansată, impactul asupra evoluției bolii, perspective fiziopatologice.

Material și metode. Publicațiile au fost selectate din bazele de date PubMed și HINARI (*Health Internet Work Acces to Research Initiative*) - program

Research4Life, fiind utilizați termenii de căutare în limba engleză: "Portal vein thrombosis", "Liver cirrhosis", "Hypercoagulability", "Anticoagulation", "Portal hypertension", "protrombotic state". Conform criteriilor de căutare au fost selectate toate publicațiile în text integral, oferite de aceste platforme, fiind prioritizate articolele în limba engleză începând cu 2012, deși nu au fost stabilite limite lingvistice.

Rezultate și discuții. După procesarea informației din bazele de date PubMed și HINARI, conform criteriilor de căutare au fost selectate de surse relevante, care au fost considerate reprezentative pentru materialul publicat la tema acestui articol de sinteză. Publicațiile, conținutul cărora nu reflectau subiectul abordat în articolul dat, deși au fost alese de programul de căutare, precum și articolele, care nu au fost accesibile pentru acces liber și prin baza de date HINARI (*Health Internet Work Acces to Research Initiative*) sau disponibile în biblioteca științifică medicală a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” au fost excluse din listă.

Hepatopatiile cronice reprezintă una dintre patologiile cu care ne întâlnim frecvent în practică și care se asociază cu rate crescute de morbiditate și mortalitate, în special în rândul populației active. Afecțiunile hepatice avansate precum ciroza hepatică reprezintă o provocare pentru medicul gastroenterolog și internist, fiind o patologie complexă, cu evoluție progresivă, nefavorabilă, spre insuficiență hepatică ireversibilă și deces, în fața căreia de multe ori asistăm neputincioși în lipsa transplantului hepatic [1,33]. Giroza nu mai este considerată o afecțiune asociată cu risc scăzut de apariție a evenimentelor trombotice. Într-adevăr, mai multe studii clinice au demonstrat că pacienții cu ciroză prezintă un risc mai mare de dezvoltare a trombozei venoase splanhnice și extrasplanhnice [2]. Tromboza venei porte (TVP) este definită ca prezența unui tromb în vena portă, fie în trunchiul principal, fie în ramurile intrahepa-

tice, care se poate extinde până la vena splenică sau mezenterică superioară (SMV) [2,3,33]. Pe baza gradului de obstrucție, TVP poate fi caracterizată ca ocluzivă sau nonoccluzivă [4,5,33]. Pe baza debutului, TVP poate fi clasificată ca recentă sau cronică. TVP recentă include un debut simptomatic și excluderea colateralelor portoportale în imagistică, în timp ce TVP cronică este definită ca TVP diagnosticată anterior sau ca TVP asociată cu semne de lungă durată de tromboză, cum ar fi cavernomul. Poate varia de la o obstrucție parțială și asimptomatică a vasului la o blocare completă a fluxului sanguin venos portal, ducând la decompensare hepatică, sângerare variceală și infarct intestinal secundar hipertensiunii portale (PH) [3,5, 33].

Apare în principal în stadiile avansate ale CH și în prezența carcinomului hepatocelular (HCC). Merită menționat că pacienții cirofici cu HCC pot experimenta două tipuri de TVP: TVP „non-malign”, secundar hemostatic tulburărilor suprapuse de HCC și TVP „malignă”, datorită invaziei directe a VP de către celulele neoplazice.

Deși TVP în CH a fost descrisă pentru prima dată acum aproape 150 de ani și a fost studiată pe scară largă în studii clinice și experimentale, multe aspecte legate de patogeneză, istoria naturală, prevenirea și tratamentul sunt încă subiecte de dezbatere [5].

Tabelul 1

Tromboza portală – Nomenclatura actuală

Descriptorul	Definiție
Timpii de apariție • Recentă • Cronică	- Prezența trombozei VP < 6 luni - Persistența trombozei VP > 6 luni
Procentajul ocluziei VP - Ocluzie completă - Ocluzie parțială - Ocluzie minimală - Transformare cavernoasă	- Nu se vizualizează lumenul VP - Obstrucție trombotică > 50% - Obstrucția trombotică < 50% - Persistența colateralelor portoportale brute, fără vizualizarea lumenului VP
Evoluție - Progresivă - Stabilă - Regresivă	- Trombul crește în d-ni și/sau progresează spre ocluzie completă - Nu se apreciază modificarea d-lor trombului sau gradul de ocluzie - Trombul și gradul ocluziei se reduce

Date epidemiologice :

Heterogenitatea incidenței și prevalenței TVP este determinată multifactorial, dintre care cei mai importanți factori incriminați sunt severitatea cirozei, prezentarea clinică a TVP și tehnicile de diagnostic utilizate pentru identificarea TVP [7].

Prevalența TVP crește odată cu gradul de insuficiență hepatică și în cazul HCC, fiind de până

la 1% la pacienții cu boală compensată și crescând la 8%-25% la candidații pentru transplant hepatic și 40% în prezența HCC [7,8]. Etiologia cirozei poate juca, de asemenea, un rol în dezvoltarea TVP. Datele emergente sugerează că steatohepatita non-alcoolică (NASH), sindromul metabolic, obezitatea pot să fie factori de risc independenți pentru evenimente trombotice semnificative, inclusiv TVP [8,9]. Diferite metode de diagnostic utilizate în diverse studii pot fi responsabile pentru heterogenitatea datelor de prevalență, care variază de la 0,6% la 16% în studiile angiografice sau chirurgicale la 10%-25% în ecografie (US) [8].

Date patofiziologice și factori de risc

Ficatul este locul predominant pentru sinteza multiplilor factori ai coagulării, deși factorul VIII se sintetizează și extrahepatic. Toate proteinele pro și antifibrinolitice sunt sintetizate în ficat, atât de celulele hepatice, cât și de celulele endoteliale, cu afectarea subsecventă a fibrinolizei. În hepatopatii este redusă atât sinteza factorilor procoagulanți (fibrinogen, factori VI, VII, IX, X, XI, XII, V, VIII), cât și a inhibitorilor factorilor procoagulanți [PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1), α2-antiplasmina] și a sintezei factorilor anticoagulanți: antitrombina, proteina C, proteina S, TFPI (tissue factor pathway inhibitor), plasminogen [10,11]. Cele trei proteine anticoagulante majore - proteina C, proteina S și antitrombina - au un nivel scăzut în ciroza hepatică, atât prin scăderea sintezei, cât și prin creșterea consumului. Dacă stimulul trombotic este puternic, trombina se va forma în pofida nivelului scăzut al proteinelor procoagulante [10]. Atât protrombina, cât și antitrombina sunt scăzute în hepatopatii, dar concentrația plasmatică a protrombinei este mai mare și activarea ei poate duce la consumul rapid al antitrombinei rămase. Balanța dintre hemoragie și tromboză devine precară pe măsură ce se pierde capacitatea de sinteză a proteinelor, cu tendința paradoxală de apariție a ambelor fenomene, hemoragie și tromboză, în insuficiența hepatică [11].

Caracteristicile specifice ale teritoriului splanhnic în ciroză pot fi responsabile de riscul crescut de tromboză în sistemul portal, peste circulația venoasă sistemică. Într-adevăr, sistemul venos portal este unic. Este responsabil pentru drenarea sângelui din tractul gastrointestinal către ficat și, prin urmare, nu se scurge în inimă, ci într-un sistem capilar (sinusoidale hepatice) care devine foarte rezistent cu apariția cirozei. Nu conține valve și nu are nici un flux pulsatil care este influențat de ciclul cardiac. În condiții obișnuite, sistemul venos portal reprezintă un mediu vascular distinctiv datorită presiunii scăzute, fluxului lent și hemodinamicii de volum mare. Complanța VP

este foarte mare (vasul poate fi ușor dilatat pentru a compensa variațiile fluxului venei porte), făcând tromboza un eveniment rar în populația generală [12]. Totuși, la pacienții cu ciroză, chiar și în absența trombofiliei, cel mai frecvent loc de dezvoltare a trombozei este teritoriul splanhnic [6], în timp ce în populația generală tromboza apare de obicei la membrele inferioare și, într-o măsură mai mică, în circulația pulmonară, sugerând că modificările care apar în teritoriul splanhnic în timpul cirozei pot juca un rol cheie în dezvoltarea TVP [12,13]. În prezent, nu este clar dacă TVP este cauza sau consecința agravării bolii hepatice și, prin urmare, măsura în care TVP influențează evoluția la pacienții cu ciroză este încă o chestiune în dezbatere. Înțelegerea rolului pe care diferiți factori îl joacă în patofiziologia TVP pare crucială pentru a dezvoltării noi ținte terapeutice presupuse care pot ajuta la prevenirea dezvoltării trombilor în circulația VP sau care pot realiza recanalizarea odată ce trombul este format, cu tratament personalizat. Patogenia unui tromb este în general multifactorială și se crede că apariția lui este determinată în principal de interrelația dintre cei trei factori fiziologici ai triadei lui Virchow: hipercoagulabilitatea sângelui, staza fluxului sanguin și afectarea peretelui vasului –disfuncția endotelială. Cu toate acestea, contribuția exactă a fiecăruia dintre acești factori la dezvoltarea TVP nu a fost pe deplin elucidată [14,15].

Disfuncția hepatică duce la scăderea sintezei mai multor proteine hemostatice, procoagulante (protrombină, factor V și X) și factori anticoagulanți (proteina C, proteină S și antitrombină), rezultând o reducere a nivelurilor plasmatiche ale majorității acestor căi de coagulare, generând o reechilibrare a sistemului hemostatic la pacienții cu ciroză. De menționat este că acest reechilibru între factorii pro și anticoagulanți este fragil și reprezintă o adevărată provocare pentru practicieni. Acești pacienți prezintă un risc ridicat de sângerare din cauza hipertensiunii portale (de exemplu, sângerare intestinală, puncție etc.) dar prezintă și un risc trombotic crescut. TVP este cea mai frecventă complicație trombotică la acești pacienți [15,16]. Prin urmare, posibilitatea de a evalua și de a stratifica fiecare pacient în funcție de riscul său fie de a sângera, fie de a dezvolta trombi, va afecta cu siguranță practicile clinice și va îmbunătăți prognosticul pacientului [12]. Pacienții cu ciroză dobândesc frecvent modificări substanțiale ale sistemului lor hemostatic.

Parametrii standard utilizați pentru a analiza starea de coagulare în populația generală (timp de protrombină, INR și timpul parțial de tromboplastină) nu sunt capabili să surprindă statutul de coagulare a pacienților cirofici. Din punct de vedere istoric, se credea că aceste modificări induc o tendință de sân-

gerare legată de hemostază. De asemenea, s-a stabilit că pacienții cu ciroză nu sunt protejați de apariția trombozei și pot necesita tratament anticoagulant pentru prevenirea sau tratamentul episoadelor trombotice. Apariția atât a sângerării, cât și a trombozei poate pune întrebări clinice dificile [1,12,16].

Mai multe studii clinice au descris modificări ale factorilor de coagulare atunci când au comparat pacienții cirofici care au dezvoltat TVP față de cei care nu au prezentat (proteina C, proteina S, antitrombina, F1+2 solubil și factorul VIIa); cu toate acestea, niciunul dintre ei nu este capabil să prezică dezvoltarea TVP [3,17].

Toate studiile descrise în literatura au evaluat factorii de coagulare din sângele sistemic, dar valoarea sa reprezentativă pentru a extrapola ceea ce se întâmplă în vena portă este incertă. Deși hipercoagulabilitatea este asociată cu progresia bolii hepatice și a hipertensiunii portale, datele disponibile nu susțin un rol major pentru hipercoagulabilitatea sângelui în patogeneza TVP [12].

Dovezile recente au schimbat înțelegerea tradițională conform căreia pacienții cu ciroză au dobândit tulburări de sângerare din cauza nivelurilor reduse de factori procoagulanți. În bolile hepatice cronice, reechilibrarea fragilă a sistemului hemostatic implică factori de coagulare, trombocite și fibrinoliza. În ceea ce privește sistemul de coagulare, are loc o modificare paralelă atât a factorilor prohemostatici, cât și a celor antihemostatici. Au fost evidențiate reduceri ale antitrombinei și proteinei C [11,12] și creșteri ale factorului VIII [12] și au fost demonstrate niveluri scăzute de fibrinogen și niveluri scăzute ale factorului II, V, VII, IX, X și XI [4]. În ceea ce privește trombocitele, trombocitopenia datorată sechestrului, un timp de înjumătățire scurt și producție redusă pot schimba echilibrul spre sângerare. În schimb, nivelurile ridicate ale factorului von Willebrand (vWF) și reducerile factorului său de clivaj, ADAMTS 13, promovează tromboza [4,18].

Factorii hemodinamici joacă un rol important în dezvoltarea TVP. O scădere a vitezei fluxului sanguin din vena portă cu mai puțin de 15 cm/secundă este strâns legată de dezvoltarea TVP în ciroza hepatică. Având în vedere acest lucru, toate condițiile care reduc viteza fluxului portal pot promova dezvoltarea TVP, cum ar fi beta-blocantele neselective (NSBB) sau prezența șunturilor portosistemice.

Important este că „efectul de furt” produs de circulația porto-colaterală, combinat cu creșterea diametrului venei porte, duce la o reducere a fluxului sanguin portal și a vitezei fluxului portal. În ultimii câțiva ani, au fost ridicate unele preocupări cu privire la utilizarea beta-blocanților neselectivi (NSBB) în tratamentul hipertensiunii portale, datorită efectului

lor asupra reducerii fluxului sanguin portal. Utilizarea NSBB în ciroză este de obicei indicată acelor pacienți cu hipertensiune portală și varice esofagiene pentru profilaxie primară de sângerare, fie resângerarea. Mecanismul de acțiune al NSBB implică blocarea atât a receptorilor adrenergici β_1 cât și β_2 , cu o scădere consecutivă a frecvenței cardiace și a debitului cardiac, promovarea vasoconstricției splanhnice, reducând în totalitate fluxul sanguin portal și, în consecință, hipertensiunea portală. Acest efect al NSBB asupra reducerii fluxului sanguin portal a determinat mai mulți cercetători să încerce să stabilească dacă pacienții cu ciroză sub NSBB pot avea un risc mai mare de a dezvolta TVP. Deși o revizuire sistemică și o meta-analiză publicate în 2019, inclusiv nouă studii, au sugerat o rată crescută de dezvoltare a TVP la pacienții pe NSBB, heterogenitatea studiilor a fost determinată de faptul că majoritatea studiilor au fost retrospective cu o perioadă scurtă de follow-up, iar faptul că niciunul dintre ei nu a evaluat rolul potențial al factorilor de risc induce o stare de confuzie, reducând credibilitatea rezultatelor acestei observații. Singurul studiu prospectiv care a realizat un model care variază în timp, care a luat în considerare administrarea NSBB (cu o retragere sau o nouă prescripție în timpul urmăririi) și a luat în considerație hemoragia variceală și prezența varicelor esofagiene mari ca potențiali factori de confuzie, nu a confirmat asocierea de NSBB cu un risc crescut de TVP. Într-adevăr, acest studiu a arătat că severitatea hipertensiunii portale ($p < 0,015$) și o viteză a fluxului sanguin portal de < 15 cm/s ($p < 0,008$) au fost principalii factori de risc care prezic dezvoltarea TVP [19,20,21].

În ciroza hepatică, producția de fibrinogen este relativ neschimbată, dar nivelurile funcționale de fibrinogen sunt reduse. Acest defect funcțional se numește disfibrinogenemie dobândită și este cauzat de îndepărtarea inadecvată a resturilor de acid sialic în exces din fibrinogen, ceea ce duce la afectarea polimerizării fibrinei [18].

Rolul activ al endoteliului în controlul hemostazei este bine cunoscut, deși implicarea sa deosebită în generarea TVP a fost puțin studiată (parțial din cauza inaccesibilității teritoriului splanhnic), iar majoritatea cunoștințelor noastre provin din studii în domeniul sistemului venos sistemic. Funcțiile atribuite endoteliului, în ceea ce privește coagularea, pot fi separate în două categorii principale interdependente. Prima categorie este locația sa. Celulele endoteliale căptușesc pereții interiori ai vaselor și sunt în contact direct cu sângele. Ele se comportă ca o barieră, împiedicând factorii de coagulare a sângelui să fie expuși la componentele matricei extracelulare protrombotice subendoteliale. Odată ce peretele endotelial este deteriorat, răspunsul de

vindecare a leziunilor duce la formarea cheagurilor pentru a opri/preveni pierderea de sânge, care se rezolvă în timp. Totuși, aceasta poate deveni un proces cronic și poate duce la tromboză, un eveniment care se observă frecvent în sistemul arterial după ruperea plăcilor de ateroscleroză, dar rar în sistemul venos. A doua categorie este aceea că endoteliul exprimă și secretă o multitudine de diferiți factori care reglează activarea trombocitelor, cascada de coagulare, fibrinoliza și contractilitatea vasculară, procese care contribuie la reglarea hemostazei și formarea trombilor. Acești factori includ molecule anticoagulante, cum ar fi oxidul nitric (NO), prostaciclina, trombomodulina, inhibitorul căii factorului tisular (TFPI) și receptorii proteinei C, precum și pro-coagulante, cum ar fi vWF, factorii tisulari (TF), P-selectină, FVIII și endotelină. Echilibrul net dintre pro- și anticoagulante, care este direct afectat de disfuncția endotelială, va determina în cele din urmă rolul pe care celulele endoteliale îl vor juca în fiecare cadru specific. În condiții homeostatice, celulele endoteliale prezintă un fenotip anticoagulant și ajută la controlul fluxului sanguin adecvat și a perfuziei tisulare; totuși, în condiții de stres, celulele endoteliale se activează (disfuncțional) și dobândesc un fenotip pro-coagulant, contribuind atât la inițierea, cât și la propagarea generării de trombi [12,20,21]. Se crede că hipertensiunea portală și translocarea bacteriană contribuie la activarea endoteliului [22].

Actualmente, TVP este încă o entitate provocatoare și destul de enigmatică. Pe lângă complexitatea formării sale, care a fost discutată pe larg în secțiunile de mai sus, există două aspecte suplimentare interconectate care fac din TVP o entitate unică printre trombozele venoase. Studiile ce reflectă istoria naturală a CH au descris TVP ca o entitate tranzitorie care se poate recanaliza în timp, chiar și în absența tratamentului. Cu toate acestea, destul de intrigant, ratele de recanalizare a VP după anticoagulare sunt substanțial mai mici, în special la un tromb cronic [12].

Ambele observații sunt greu de explicat cu abordările actuale și merită investigații suplimentare. În această direcție, studiul recent publicat de Driever și colab. [24] contestă viziunea actuală asupra TVP și fiziopatologia acesteia. În studiul lor, au analizat 16 segmente de venă portă colectate prospectiv și 64 retrospectiv de la pacienți cu ciroză, la care ar fi trebuit să existe un tromb, și au analizat în mare măsură atât vasele, cât și trombi folosind histologie și microscopie electronică. Ei au ajuns la concluzia că, în toate aceste specimene, nu era marcată prezența de TVP cât, ocluzia lumenului VP determinată în mare parte unei îngroșări a tunicii intime într-un aspect care seamănă cu fibroza intimală. În plus, în aproximativ o treime din

aceste cazuri, se determină de asemenea, un tromb sanguin bogat în fibrinogen, care a fost diferit de cele descrise în tromboza venoasă profundă sau cheaguri arteriale [12,25]. Aceste rezultate i-au determinat să propună o nouă terminologie care reflectă principalele lor constatări, cum ar fi „stenoza venei portale” sau „ocluzia venei portă non-malignă” și chiar i-au determinat să speculeze că rata scăzută de recanalizare observată la pacienții cu ciroză TVP, cu utilizarea anticoagulantelor, s-ar putea datora naturii acestei ocluzii de venă portă, sugerând că recanalizarea ar putea fi realizată numai în acele cazuri în care sunt prezenți cheaguri bogate în fibrină [25].

Studiile clinice care cercetează fiziopatologia TVP au fost îngreunate de două probleme majore. Pe de o parte, teritoriul venei porte a fost istoric, și este și astăzi, un teritoriu greu accesibil. Pe de altă parte, există o lipsă de modele preclinice pentru studiul generării de trombi și evaluarea terapiilor; cele care există în prezent necesită fie lezarea inițială artificială directă a peretelui venos, o ligatură parțială a vasului, fie ambele și, prin urmare, nu reflectă complexitatea modificărilor asociate cirozei în patul vascular splanhnic. În consecință, cea mai mare parte a cunoștințelor acumulate despre TVP sumate în această revizuire provine din studiile clinice de asociere între parametrii sanguini sistemici și informațiile clinice [12].

Manifestări clinice. Prezentarea clinică a TVP este mediată în principal de doi factori: amploarea ocluziei trombotice, parțială sau completă, și momentul formării trombului, recent sau cronic. TVP recentă se prezintă de obicei cu simptome gastrointestinale (datorită congestiei splanhnice), cum ar fi dureri abdominale, greață și vărsături, până la complicații gastrointestinale severe, cum ar fi sângerare, sepsis și acidoză lactică[3]. Splenomegalia este frecventă, ascita este rară[3,5]. Simptomele pot fi mai severe și prognosticul nefavorabil în cazurile de tromboză mezenterică completă. TVP cronică este adesea asimptomatică și este de obicei descoperită accidental în timpul examinărilor radiologice efectuate din alte motive. Prezentarea clinică a TVP cronică este legată de manifestările hipertensiunii portale, cum ar fi ascită, encefalopatie hepatică, sângerare variceală gastroesofagiană și hipersplenism cu pancitopenie[18]. În plus, formarea neovaselor și cavernomatoza pot altera anatomia căilor biliare. Efectele acestor modificări se pot manifesta prin colangiopatie portală, caracterizată prin prurit, icter obstructiv și colangită, sau „pseudocolangiocarcinom”, o încercătură de neovase care mimează colangiocarcinomul [26].

Instrumente de diagnostic. Ecografia Doppler este cea mai comună tehnică de diagnostic pentru TVP, cu sensibilitate și specificitate ridicate[16].

Fluxul VP normal exclude TVP, în timp ce rezultatele pozitive necesită evaluări suplimentare cu tehnici imagistice de nivelului doi, cum ar fi CT sau RMN, pentru a confirma prezența TVP recente sau cronice[22], pentru a exclude prezența unui tromb neoplazic și pentru a examina dimensiunea trombului. La majoritatea pacienților cu ciroză, TVP este o constatare incidentală, în timpul rutinei US, tomografie computerizată sau evaluare imagistică prin rezonanță magnetică. În alte cazuri diagnosticul se stabilește după un nou eveniment de decompensare hepatică sau durere abdominală. Tehnica de primă linie pentru detectarea TVP este Doppler US, cu o sensibilitate de aproximativ 90% pentru TVP completă și aproximativ 50% pentru TVP parțial și dependență ridicată de operator. Tehnicile imagistice cu contrast, inclusiv US cu contrast, au sensibilitate comparabilă pentru diagnosticul TVP, permițând în plus o mai bună definiție a extensiei TVP, precum și o evaluare a malignității subiacente și alte sechele. Apropierea HCC de TVP, mărirea VP > 23 mm, îmbunătățirea vizualizării trombului în faza arterială a scanării imagistice cu contrast sau fluxul arterial PV pe US Doppler au fost propuse ca criterii radiologice de încredere în TVP „malignă”, limitând confirmarea histologică la cazurile incerte selectate[3]. Sherman et al[27] au propus un sistem de notare numit A-VENA, care ia în considerare expansiunea venoasă, amplificarea trombului, neovascularitatea, tumorile adiacente trombului și nivelurile de alfa-fetoproteine pentru a distinge un tromb tumoral de un tromb neoplazic la pacienții cu HCC evaluați pentru transplant hepatic[15].

Istorie naturală și prognostic. Evoluția TVP netratate este încă neclară. Există trei scenarii posibile: rezoluția spontană, stabilizarea sau progresia trombului. Datele privind apariția acestor posibilități sunt foarte variabile. Rezolvarea sau stabilizarea spontană a trombului este cea mai frecventă evoluție a TVP și apare în 45% până la 70% din cazuri[28,33]. În prezent, încă lipsesc datele despre factorii predictivi pentru progresia TVP. Dovezile sugerează că gradul de ocluzie și extensia TVP nu corelează cu evoluția trombozei[29]. În ceea ce privește prognosticul, TVP pare să fie legată de un prognostic mai prost și să influențeze negativ decompensarea cirozei și supraviețuirea pe termen lung[30]. Încă nu este clar dacă TVP este cauza sau consecința deteriorării ficatului, iar datele sunt controversate, deoarece TVP este în mod clar asociată cu o hipertensiune portală mai severă și ciroză avansată[8]. În schimb, în ciroza compensată, dezvoltarea TVP este independentă de progresia bolii hepatice și nu este legată de decompensare sau de supraviețuire [3,33]. Aceste constatări ar putea fi explicate prin faptul că populația luată în considerare în aceste studii a inclus o majoritate a

pacienților cu Child-Pugh A, care au mai puțini factori de risc pentru TVP și o rată de mortalitate redusă decât pacienții cu ciroză avansată [31].

Deși TVP nu este o contraindicație majoră pentru transplantul de ficat, prezența unui tromb poate reduce fezabilitatea chirurgicală, care este asociată cu un prognostic prost atunci când se realizează reconstrucția nonfiziologică. Prezența TVP înainte de transplant este un factor de risc pentru recidiva după transplantul de ficat. Debutul TVP după transplantul de ficat este asociat cu o supraviețuire redusă a grefei și a pacientului [32].

Concluzii. Boala hepatică avansată nu mai este considerată o afecțiune asociată cu un risc scăzut de apariție a evenimentelor trombotice. Echilibrul hemostatic la bolnavii cu boală hepatică avansată este fragil; se caracterizează printr-o scădere a factorilor procoagulanți dar și anticoagulanți care sunt sintetizați de hepatocite, împreună cu o creștere a factorilor derivați endoteliali.

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

Declarația de finanțare: Autorul declară lipsa de finanțare.

Abrevieri

CH - ciroza hepatică

TPV – tromboza portal venoasă

HP-hipertensiune portală

VP –vena porta

Bibliografie :

- European Association for the Study of the Liver. „EASL Clinical Practice Guidelines on prevention and management of bleeding and thrombosis in patients with cirrhosis.” *Journal of Hepatology* 76.5 (2022): 1151-1184.
- Faccia M, Ainora ME, Ponziani FR, Riccardi L, Garcovich M, Gasbarrini A, Pompili M, Zocco MA. Portal vein thrombosis in cirrhosis: Why a well-known complication is still matter of debate. *World J Gastroenterol*. 2019 Aug 21;25(31):4437-4451. doi: 10.3748/wjg.v25.i31.4437. PMID: 31496623; PMCID: PMC6710174.
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Vascular diseases of the liver. *J Hepatol*. 2016;64:179–202
- Biolato M, Paratore M, Di Galleonardo L, Marrone G, Grieco A. Direct oral anticoagulant administration in cirrhotic patients with portal vein thrombosis: What is the evidence? *World J Hepatol*. 2022 Apr 27;14(4):682-695. doi: 10.4254/wjh.v14.i4.682. PMID: 35646264; PMCID: PMC9099104.
- Faccia M, Ainora ME, Ponziani FR, Riccardi L, Garcovich M, Gasbarrini A, Pompili M, Zocco MA. Portal vein thrombosis in cirrhosis: Why a well-known complication is still matter of debate. *World J Gastroenterol* 2019; 25(31): 4437-4451
- Zanetto A, Campello E, Spiezia L, Burra P, Simioni P, Russo FP. Cancer-Associated Thrombosis in Cirrhotic Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Cancers* (Basel) 2018; 10 [PMID: 30453547 DOI: 10.3390/cancers10110450]
- Intagliata NM, Caldwell SH, Tripodi A. Diagnosis, Development, and Treatment of Portal Vein Thrombosis in Patients With and Without Cirrhosis. *Gastroenterology*. 2019;156:1582–1599
- Nery F, Chevret S, Condat B, de Raucourt E, Boudaoud L, Rautou PE, Plessier A, Roulot D, Chaffaut C, Bourcier V, Trinchet JC, Valla DC Groupe d’Etude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire. Causes and consequences of portal vein thrombosis in 1,243 patients with cirrhosis: results of a longitudinal study. *Hepatology*. 2015;61:660–667
- Zhang Y, Xu BY, Wang XB, Zheng X, Huang Y, Chen J, Meng ZJ, Gao YH, Qian ZP, Liu F, Lu XB, Shi Y, Shang J, Li H, Wang SY, Yin S, Sun SN, Hou YX, Xiong Y, Li BL, Lei Q, Gao N, Ji LJ, Li J, Jie FR, Zhao RH, Liu JP, Lin TF, Chen LY, Tan WT, Zhang Q, Zou CC, Huang ZB, Jiang XH, Luo S, Liu CY, Zhang YY, Li T, Ren HT, Wang SJ, Deng GH, Xiong SE, Liu XX, Wang C, Yuan W, Gu WY, Qiao L, Wang TY, Wu DD, Dong FC, Hua J. Prevalence and Clinical Significance of Portal Vein Thrombosis in Patients With Cirrhosis and Acute Decompensation. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18:2564–2572.e1.
- ABERG F, LASSILA R, ILMAKUNNAS M, et al. Chronic liver disease and thrombosis risk. *Duodecim*, 2015;131(1):321-330.
- YANG ZJ, SHETH SH, SMITH CH, et al. Plasma from chronic liver disease subjects exhibit differential ability to generate thrombin. *Blood Coagulation & Fibrinolysis : an International Journal in Haemostasis and Thrombosis*, 2015;26(7):844-847.
- ANTON, Aina, et al. The Pathophysiology of Portal Vein Thrombosis in Cirrhosis: Getting Deeper into Virchow’s Triad. *Journal of Clinical Medicine*, 2022, 11.3: 800.
- Carneiro, C.; Brito, J.; Bilreiro, C.; Barros, M.; Bahia, C.; Santiago, I.; Caseiro-Alves, F. All about portal vein: A pictorial display to anatomy, variants and pathophysiology. *Insights Imaging* 2019, 10, 38
- Fortea, J.I.; Carrera, I.G.; Puente, A.; Cuadrado, A.; Huelin, P.; Tato, C.; Fernández, P.; Montes, M.D.R.P.; Céspedes, J.N.; López, A.B.; et al. Portal Thrombosis in Cirrhosis: Role of Thrombophilic Disorders. *J. Clin. Med.* 2020, 9, 2822
- Nicoară-Farcău, O.; Soy, G.; Magaz, M.; Baiges, A.; Turon, F.; Garcia-Criado, A.; Barrufet, M.; Burrel, M.; Hernández-Gea, V.; García-Pagán, J.C. New Insights into the Pathogenesis, Risk Factors, and Treatment of Portal Vein Thrombosis in Patients with Cirrhosis. *Semin. Thromb. Hemost.* 2020,
- Turon, F.; Driever, E.G.; Baiges, A.; Cerda, E.; García-Criado, Á.; Gilabert, R.; Bru, C.; Berzigotti, A.; Nuñez, I.; Orts, L.; et al. Predicting portal thrombosis in cirrhosis: A prospective study of clinical, ultrasonographic and hemostatic factors. *J. Hepatol.* 2021, 75, 1367–1376.
- Scheiner, B.; Balcar, L.; Nussbaumer, R.J.; Weinzierl, J.; Paternostro, R.; Simbrunner, B.; Hartl, L.; Jachs, M.; Bauer, D.; Stättermayer, A.F.; et al. Factor VIII/protein C ratio independently predicts liver-related events but does not indicate a hypercoagulable state in ACLD. *J. Hepatol.* 2022
- Zermatten MG, Fraga M, Moradpour D, Bertaggia Calderara D, Aliotta A, Stirnimann G, De Gottardi A, Alberio L. Hemostatic Alterations in Patients With Cirrhosis: From Primary Hemostasis to Fibrinolysis. *Hepatology*. 2020;71:2135–2148

19. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol.* 2018;69:406–460.
20. Xu X, Guo X, De Stefano V, Silva-Junior G, Goyal H, Bai Z, Zhao Q, Qi X. Nonselective beta-blockers and development of portal vein thrombosis in liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Hepatol Int.* 2019;13:468–481.
21. Poredos, P.; Jezovnik, M.K. Endothelial Dysfunction and Venous Thrombosis. *Angiology* 2018, 69, 564–567.
22. Wang, M.; Hao, H.; Leeper, N.J.; Zhu, L. Thrombotic regulation from the endothelial cell perspectives. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2018, 38, E90–E95.
23. Shalaby, S.; Simioni, P.; Campello, E.; Spiezia, L.; Gavaasso, S.; Bizzaro, D.; Cardin, R.; D'Amico, F.; Gringeri, E.; Cillo, U.; et al. Endothelial Damage of the Portal Vein is Associated with Heparin-Like Effect in Advanced Stages of Cirrhosis. *Thromb. Haemost.* 2020, 120, 1173–1181.
24. Driever, E.G.; von Meijenfheldt, F.A.; Adelmeijer, J.; de Haas, R.J.; Heuvel, M.C.V.D.; Nagasami, C.; Weisel, J.W.; Fondevila, C.; Porte, R.J.; Blasi, A.; et al. Nonmalignant portal vein thrombi in patients with cirrhosis consist of intimal fibrosis with or without a fibrin-rich thrombus. *Hepatology* 2021.
25. Ponziani FR, Zocco MA, Campanale C, Rinninella E, Tortora A, Di Maurizio L, Bombardieri G, De Cristofaro R, De Gaetano AM, Landolfi R, Gasbarrini A. Portal vein thrombosis: insight into physiopathology, diagnosis, and treatment. *World J Gastroenterol.* 2010;16:143–155.
26. Alzubaidi S, Patel I, Saini A, Knuttinen G, Naidu S, Kriegshuaser S, Albadawi H, Oklu R. Current concepts in portal vein thrombosis: etiology, clinical presentation and management. *Abdom Radiol (NY)* 2019;44:3453–3462.
27. Sherman CB, Behr S, Dodge JL, Roberts JP, Yao FY, Mehta N. Distinguishing Tumor From Bland Portal Vein Thrombus in Liver Transplant Candidates With Hepatocellular Carcinoma: the A-VENA Criteria. *Liver Transpl.* 2019;25:207–216
28. Rugivarodom M, Charatcharoenwitthaya P. Non-tumoral Portal Vein Thrombosis: A Challenging Consequence of Liver Cirrhosis. *J Clin Transl Hepatol.* 2020;8:432–444.
29. Violi F, Loffredo L, Pastori D. Anticoagulation in patients with advanced liver disease: an open issue. *Intern Emerg Med.* 2021;16:61–71.
30. Qi X, Dai J, Yang M, Ren W, Jia J, Guo X. Association between Portal Vein Thrombosis and Survival in Non-Liver-Transplant Patients with Liver Cirrhosis: A Systematic Review of the Literature. *Gastroenterol Res Pract.* 2015;2015:480842.
31. Noronha Ferreira C, Reis D, Cortez-Pinto H, Tato Marinho R, Gonçalves A, Palma S, Leite I, Rodrigues T, Pedro AJ, Alexandrino P, Serejo F, Sobral Dias M, Ferreira P, Vasconcelos M, Damião F, Xavier Brito L, Baldaia C, Fatela N, Ramalho F, Velosa J. Anticoagulation in Cirrhosis and Portal Vein Thrombosis Is Safe and Improves Prognosis in Advanced Cirrhosis. *Dig Dis Sci.* 2019;64:2671–2683.
32. Turon F, Hernández-Gea V, García-Pagán JC. Portal vein thrombosis: yes or no on anticoagulation therapy. *Curr Opin Organ Transplant.* 2018;23:250–256
33. NORTHUP, Patrick G., et al. Vascular liver disorders, portal vein thrombosis, and procedural bleeding in patients with liver disease: 2020 practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, 2021, 73.1: 366-413.

УДК: 616.24-002.5:614.2:004

МЕДИКО-ПРАВОВЫЕ АСПЕКТЫ ЦИФРОВИЗАЦИИ НАЦИОНАЛЬНОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ НА ПРИМЕРЕ ФТИЗИОПНЕВМОЛОГИИ

Писаренко К.С.¹, Писаренко С.В.²

¹Международный Независимый Университет Молдовы

²Институт Фтизиопневмологии «Кирилл Драганюк»

Ответственный автор: Писаренко С.В., эл. почта: pisarenco.sv2@gmail.com

Резюме

Освещены медико-правовые аспекты цифровизации здравоохранения Республики Молдова на примере фтизиопневмологии. Показано, что в последние десятилетия в национальное здравоохранение внедряются новые информационно-коммуникационные технологии. Во фтизиопневмологии они активно применяются для мониторинга и оценки туберкулеза, для оптимизации его скрининга и диагностики, обеспечения приверженности противотуберкулезной терапии, для телеконсультаций в режиме «врач - врач», ведения медицинской документации и др. Применение новых технологий, в том числе использование искусственного интеллекта, сопряжено с вторжением в личную жизнь пациента и должно происходить с соблюдением правовых норм. Сделан вывод о том, что для защиты прав граждан в условиях цифровизации здравоохранения национальное правовое поле должно быть дополнено отдельными нормативно-правовыми актами и гармонизировано с международным законодательством.

Ключевые слова: фтизиопневмология, цифровизация здравоохранения, информационно-коммуникационные технологии, искусственный интеллект, медицинское право

Rezumatul

Aspecte medicale și juridice ale digitalizării asistenței medicale naționale pe exemplul ftizio pneumologiei

Aspectele medicale și juridice ale digitalizării asistenței medicale în Republica Moldova sunt evidențiate pe exemplul ftizio pneumologiei. Se arată că în ultimele decenii au fost introduse noi tehnologii informaționale și comunicaționale în sistemul de sănătate național. În ftizio pneumologie, sunt utilizate activ pentru monitorizarea și evaluarea tuberculozei, pentru optimizarea

screening-ului și diagnosticului acesteia, asigurarea aderenței la terapia antituberculoză, pentru teleconsultații medic - medic, menținerea fișei medicale etc. Utilizarea noilor tehnologii, inclusiv utilizarea inteligenței artificiale, implică o invazie a vieții private a pacientului și trebuie efectuată cu respectarea normelor legale. Se concluzionează că, pentru a proteja drepturile cetățenilor în contextul digitalizării asistenței medicale, domeniul juridic național ar trebui completat cu acte juridice de reglementare separate și armonizat cu legislația internațională.

Cuvinte-cheie: ftiziopneumologie, digitalizarea asistenței medicale, tehnologii informaționale și comunicaționale, inteligență artificială, drept medical

Summary

Medical and Legal Aspects of Digitalization of National Healthcare on the Example of Phthisiopneumology

The medical and legal aspects of the digitalization of healthcare in the Republic of Moldova are highlighted on the example of phthisiopneumology. It is shown that in recent decades new information and communication technologies have been introduced into the national health care. In phthisiopneumology, they are actively used for monitoring and evaluating tuberculosis, for optimizing its screening and diagnosis, ensuring adherence to anti-tuberculosis therapy, for teleconsultations “doctor - doctor” mode, maintaining medical records, etc. The use of new technologies, including the use of artificial intelligence, involves an invasion of the privacy of the patient and must be carried out in compliance with legal norms. It is concluded that in order to protect the rights of citizens in the context of digitalization of healthcare, the national legal field should be supplemented by separate regulatory legal acts and harmonized with international legislation.

Keywords: phthisiopneumology, healthcare digitalization, information and communication technologies, artificial intelligence, medical law

Введение. Быстрое развитие информационно-коммуникационных технологий создает возможности для значительного расширения влияния решений в области цифрового здравоохранения на доступность основных медицинских услуг и помогает повышать стандарты здравоохранения [1, 2].

Цифровизация здравоохранения является одной из инициатив, которая призвана представить концепцию более эффективной поддержки стран со стороны Европейского регионального бюро ВОЗ для обеспечения соответствия систем здравоохранения ожиданиям их граждан в будущем [3].

С внедрением новых противотуберкулезных препаратов и быстрым переходом на полностью пероральные укороченные и длительные режимы лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза (ЛУ-ТБ), а также с учетом проблем, возникающих во время чрезвычайных ситуаций в области здравоохранения, необходимость внедрения и расширения цифровых медицинских решений является неоспоримой [4].

В этой связи целью исследования было осветить медико-правовые аспекты цифровизации здравоохранения Республики Молдова на примере фтизиопневмологии.

Материал и методы. Анализ информационно-коммуникационных технологий и нормативно-правовых актов, регламентирующих их использование.

Результаты и обсуждение. В документе ВОЗ Digital health for the End TB strategy сформулированы концептуальные основы использования эффективных технологий в сфере здравоохранения для решения важнейших задач, стоящих перед

программами по борьбе с туберкулезом [5]. В соответствии с этим в республике во фтизиатрическую практику активно внедряются различные информационно-коммуникационные технологии.

С 2015 года в республике применяется Автоматизированная информационная система «Первичная медицинская помощь» - единая национальная платформа, которая объединяет всю информацию о здоровье пациентов. В электронную медицинскую карту врачами вносятся персональные данные пациента, результаты лабораторных и инструментальных исследований, рекомендации специалистов, назначенные препараты и другое. Кроме того, организация процесса предварительной записи пациента к профильному врачу-специалисту производится включительно через электронную систему on-line [6].

С 2017 года в 15 больницах республики успешно применяется Автоматизированная информационная система «Стационарная медицинская помощь», которая позволяет в реальном времени управлять данными о состоянии здоровья каждого пациента, информацией о движении средств, запасах лекарств, гигиенических товаров. Информационная система обеспечивает передачу медицинских изображений (МРТ, КТ, УЗИ, рентгенологические исследования) из диагностических лабораторий в кабинет лечащему врачу [7].

В перспективе возможен обмен информацией между обеими автоматизированными информационными системами.

На протяжении последних десятилетий для мониторинга и оценки туберкулеза в республике успешно используется информационная система - SIMETB. Система представляет собой постоянно

совершенствующийся механизм и сочетает возможности мониторинга (оценка, анализ, прогноз) ситуации, централизованного учета больных и данных их микробного статуса.

Для обеспечения приверженности пациентов противотуберкулезной терапии в последнее десятилетие применяется технология связи медработника и пациента путем службы коротких текстовых сообщений с помощью мобильного телефона (Short Message Service).

В эпоху применения инновационных, цифровых технологий в медицине одним из эффективных методов лечения туберкулеза является применение элементов цифрового здоровья, в частности видеосопровождения лечения.

Видеоконтролируемое лечение как техническая альтернатива традиционному лечению под непосредственным наблюдением (DOT) предполагает взаимодействие пациента и медицинского работника в удаленном режиме - в записи или в формате реального времени - при помощи подключенных к интернету смартфонов, планшетов или компьютеров. С использованием современных информационно-коммуникационных технологий для нужд здравоохранения это решение позволяет избавиться от характерных для DOT сложностей, с которыми сталкиваются как медицинские работники, так и пациенты.

В республике метод видеосопровождения при лечении туберкулеза применяется с 2016 года. Созданная для этого цифровая платформа I LIKE VST, актуализированная в 2018-2019 годах, состоит из двух компонентов: бесплатного мобильного приложения, которое использует пациент для записи на видео приема препарата и веб-сайта, который использует врач. На сайте сохраняются видеоролики пациентов, по которым врач отслеживает регулярность лечения пациентов.

В сравнении с другими типами технологий, содействующих соблюдению режима лечения, например платформами для отправки текстовых сообщений (SMS) и устройствами для контроля приема лекарственных препаратов («умные» таблетки и конверты), видеосопровождение является наилучшим методом удаленного ведения пациентов и наблюдения за лечением туберкулеза в силу уникальности взаимодействия, которое оно обеспечивает [8].

Видеоконтролируемое лечение обретают особую актуальность в условиях ограниченности ресурсов, чрезвычайных ситуаций, а также в ситуациях, когда очный контакт медицинских работников с пациентами затруднен и проблематичен [9, 10]. В период пандемии COVID-19 видео-

сопровождение при лечении стало необходимым как никогда ранее. Дистанционное лечение помогает пациентам с туберкулезом, входящим в группу риска инфицирования коронавирусом нового типа, проводить лечение дома, находясь в безопасности [11].

В 2020 году Stop TB Partnership было объявлено о запуске нового сайта www.ai4hlth.org – онлайн ресурсного центра с новейшими данными по компьютеризированному обнаружению (CAD) и диагностике туберкулеза. Было отмечено, что Партнерство давно поддерживает внедрение инновационных решений для диагностики и лечения туберкулеза, а также поддерживает страны и национальные программы, которые отходят от устаревших инструментов борьбы с туберкулезом [12].

Технология CAD использует искусственный интеллект для анализа цифровых рентгенограмм грудной клетки и выявления изменений, связанных с туберкулезом. CAD рекомендована ВОЗ для обследования больших групп населения 15 лет и старше для выявления лиц, нуждающихся в дальнейшем обследовании на туберкулез [13].

К настоящему времени некоторыми медицинскими организациями за рубежом накоплен определенный опыт скрининга и триажа на туберкулез с использованием CAD и ультрапортативных рентгеновских систем. Обобщенный опыт и выработанные рекомендации, отраженные в специальном руководстве [14], могут помочь во внедрении технологии CAD в республике.

Для телеконсультаций врач - врач применяются мессенджеры, например, Skype - программное обеспечение, обеспечивающее текстовую, голосовую и видеосвязь через интернет между компьютерами, а также услуги для звонков на мобильные и стационарные телефоны.

Для удаленного обучения и конференций медицинских работников используются онлайн-сервисы, в том числе Zoom - программу, предоставляющую сервис видеотелефонии, который позволяет подключать одновременно до 500 устройств. Во время пандемии COVID-19 произошел рост популярности Zoom для удаленной работы и дистанционного обучения.

Применение информационно-коммуникационных технологий сопряжено с возможностью вторжения в личную жизнь пациента, разглашения сведений, составляющих врачебную тайну, иных персональных данных пациента, а потому должно происходить с соблюдением правовых норм.

Тем более, что по мнению экспертов в отношении персональных данных в медицине

присутствует определенная коллизия. Так, персональные данные можно обрабатывать без согласия субъекта, если такая обработка осуществляется в статистических или иных исследовательских целях - при условии обязательного их обезличивания. В то же время, сведения о состоянии здоровья закон относит к специальной категории персональных данных, где нет исключения для обработки таких данных без согласия субъекта. В отношении обработки персональных данных в медико-профилактических целях, в целях установления медицинского диагноза и оказания медицинских услуг есть исключение - если такая обработка осуществляется лицом, профессионально занимающимся медицинской деятельностью и обязанным в соответствии с законодательством сохранять врачебную тайну, однако к системам искусственного интеллекта ее применение вызывает вопросы [15].

Культура обращения с информацией ограниченного доступа у медицинских работников пока еще находится на довольно низком уровне. Около трети медицинских организаций по всему миру допускают утечки данных пациентов. В 2018 году аналитический центр компании InfoWatch зарегистрировал 429 утечек из различных учреждений медицинской сферы по всему миру (больницы, поликлиники, военные госпитали, лаборатории, аптеки, медицинское страхование). Это почти на 16% больше, чем в предыдущем году. Число скомпрометированных записей персональных данных за год выросло почти вдвое и составило 27 млн. В августе 2022 года стало известно, что база данных, содержащая личную информацию 48,5 млн граждан Шанхая, была выставлена на продажу в интернете. Речь идет о паспортах здоровья Suishenma QR Code [16].

Огласка конфиденциальной информации может произойти письменно, устно, в том числе с использованием информационных сетей, в ходе учебного процесса, публикации научных статей, при разговоре в присутствии посторонних лиц.

Лица, разгласившие персональные данные гражданина, в том числе информацию, являющуюся врачебной тайной, могут быть подвергнуты наказанию, конкретный вид и размер которого избирается судом с учетом степени и характера опасности совершенного деяния, смягчающих и отягчающих обстоятельств, личности виновного и так далее.

Медицинский работник, допустивший ошибку или совершивший общественно опасные действия, подвергается не только моральной оценке со стороны общества, но и несет юридическую ответственность.

С учетом изложенного для реализации широкого спектра деятельности и достижения стратегических задач как в области защиты персональных данных, так и на уровне первичной медицинской помощи с автоматизацией соответствующих процессов, необходимо укрепление эффективного и прозрачного сотрудничества между отраслевым министерством, Национальной компанией медицинского страхования, публичными медико-санитарными учреждениями, Национальным центром по защите персональных данных, а также другими соответствующими учреждениями и публичными органами [17, 18].

Проведенный в связи с изложенным выше анализ правового поля республики в области цифровизации здравоохранения (Законы: «О защите персональных данных»; «Об электронной подписи и электронном документе» и другие; Постановления: «Об утверждении требований по обеспечению безопасности персональных данных при их обработке в информационных системах» и другие); Приказы: «Об организации проведения противотуберкулезной терапии лечения под видеонаблюдением» и другие) показывает, что оно должно быть дополнено отдельными нормативно-правовыми актами, например такими как «О цифровом здравоохранении», «О телемедицине», «Об электронной истории болезни», и гармонизировано с международным законодательством.

Заключение. Цифровизация национального здравоохранения, внедрение информационно-коммуникационных технологий содействует реализации права гражданина на здоровье в результате улучшения качества жизни и эффективности оказываемой медицинской, в том числе противотуберкулезной помощи. В то же время применение цифровых технологий сопряжено с вторжением в личную жизнь пациента и должно происходить с соблюдением правовых норм. В этих условиях национальное правовое поле должно быть дополнено отдельными нормативно-правовыми актами и гармонизировано с международным законодательством.

Библиография

1. Тринадцатая общая программа работы на 2019-2023 гг.: укрепление здоровья, поддержание безопасности в мире, охват услугами уязвимых групп населения. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2019. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/328844>
2. Goal 3: Ensure healthy lives and promote well-being for all at all ages. SUSTAINABLE DEVELOPMENT GOALS <https://www.un.org/sustainable-development/health/>
3. Европейская программа работы на 2020-2025 гг. «Совместные действия для улучшения здоровья»

- жителей Европы». Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ; 2020. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/333909/70wd11r-rev4-EPW-200673.pdf>
4. Краткое руководство по видеосопровождению при лечении туберкулеза. Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ; 2020 г. Лицензия: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
 5. World Health Organization & European Respiratory Society. (2015). Digital health for the end TB strategy: an agenda for action. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/205222>
 6. ORDIN Nr. 400/219 din 28-05-2015 privind aprobarea Normelor metodologice de aplicare în anul 2015 a Programului unic al asigurării obligatorii de asistență medicală. Publicat : 25-09-2015 în Monitorul Oficial Nr. 262-266 art. 1724.
 7. ЧОКАНУ, М. Лучший уход и лучшее управление: молдавские больницы пользуются преимуществами Автоматизированной информационной системы. EU4Digital. <https://eufordigital.eu/ru/better-care-better-administration-moldovan-hospitals-reap-the-benefits-of-automated-information-system/>
 8. ВОЗ. Руководство по использованию цифровых технологий для обеспечения приверженности противотуберкулезной терапии. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2018. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259832/9789240002944-rus.pdf?ua=1>
 9. АХМАТОВ, М.Б., ДУЙШЕКЕЕВА, А.Б. Видеосопровождение лечения больных туберкулезом (литературный обзор). Здравоохранение Кыргызстана. <https://doi.org/10.51350/zdravkg20226221144>
 10. Краткое руководство по видеосопровождению при лечении туберкулеза. Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ; 2020 г. Лицензия: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
 11. ЧЕЛАН, К. TB-REP 2.0: Совершенствование ориентированной на нужды людей качественной противотуберкулезной помощи - от новой модели помощи к улучшению результатов раннего выявления и лечения ЛУ-ТБ. PAS Центр политики и исследований в здравоохранении. 29.04.2021. <https://pas.md/ru/TBRep/News/Details/163>
 12. ДИТИУ, Л. Запущен новый ресурсный центр искусственного интеллекта для диагностики и туберкулеза. PAS Центр политики и исследований в здравоохранении. 28.07.2020. <https://pas.md/ru/TBRep/News/Details/115>
 13. Determining the local calibration of computer-assisted detection (CAD) thresholds and other parameters: a toolkit to support. World Health Organization on behalf of the Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases, 2021. 54 p. ISBN 978-92-4-002862-3.
 14. Screening and Triage for TB using Computer-Aided Detection (CAD) Technology and Ultra-portable X-Ray Systems: A Practical Guide. Stop TB Partnership. [https://stoptb.org/assets/documents/dhthub/Screening and Triage for TB using Computer-Aided Detection \(CAD\) Technology and Ultra-portable X-Ray Systems-A Practical Guide.pdf](https://stoptb.org/assets/documents/dhthub/Screening%20and%20Triage%20for%20TB%20using%20Computer-Aided%20Detection%20(CAD)%20Technology%20and%20Ultra-portable%20X-Ray%20Systems-A%20Practical%20Guide.pdf)
 15. Сазонова Маргарита. Цифровизация медицины: основные проблемы правового регулирования. ГАРАНТ.РУ Информационно-правовой портал. 30 декабря 2021. <https://www.garant.ru/news/1511887>
 16. Утечки данных в медицинских учреждениях. ZDRAV.EXPERT 31.12.2021. https://zdrav.expert/index.php/Статья:Утечки_данных_в_медицинских_учреждениях
 17. Hotărârea Curții de Conturi Nr. 48 din 05-12-2016 cu privire la Raportul de audit TI „Cum se asigură protecția datelor cu caracter personal în domeniul asistenței medicale primare, prelucrate în cadrul sistemelor informaționale automatizate?”. Publicat : 06-01-2017 în Monitorul Oficial Nr. 2-8 art. 1.
 18. Hotărârea Curții de Conturi Nr. 15 din 27-03-2019 cu privire la aprobarea Raportului misiunii de follow-up al auditului TI „Cum se asigură protecția datelor cu caracter personal în domeniul asistenței medicale primare, prelucrate în cadrul sistemelor informaționale automatizate?” Publicat : 19-04-2019 în Monitorul Oficial Nr. 139-147 art. 17.

CZU:616.36-008.6:616.-056.52:616.98:578.834.1

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ С ОЖИРЕНИЕМ В КОНТЕКСТЕ ИНФЕКЦИИ COVID-19

Гельмич Татьяна¹, Лупашко Юлианна¹, Думбрава Влада-Татьяна¹, Лупашко Даниелла¹, Бурда Татьяна², Оуш-Чеботарь Марианна²

¹ Лаборатория гастроэнтерологии, ГУМиФ “Николае Тестемичану” Кишинэу, Республика Молдова

² Республиканская Клиническая Больница “Тимофей Мошнеага”

Автор корреспонденции: Гельмич Татьяна, эл. адрес: glmtt14@gmail.com

Резюме

Пандемия COVID-19 и ее последствия представляют серьезную угрозу для жизни и здоровья людей, приводит к высокой заболеваемости, инвалидности и смертности. Ожирение и другие компоненты метаболического синдрома могут ухудшать течение инфекции COVID-19 и функциональное состояние гепатобилиарной системы. Цель нашего исследования – изучение биохимических показателей, характеризующих синдром цитолиза и белкового обмена у больных с ожирением с вирусной инфекцией SARS-CoV-2. Нами было обследовано 44 пациента: мужчин 27 (61,62%), женщин 17 (38,6%). Средний возраст составил 55,16 ± 4,5 лет. Больные были разделены на 4 группы: 1 группу (9) составили пациенты с индексом массы тела (ИМТ) 30, 2 группу (8) – с ИМТ 35, 3 группу с ИМТ 40, 4 группу сравнения (ГС) составили пациенты (17) без признаков ожирения. У всех больных, исследовали синдром цитолиза (АЛАТ,

АСАТ) и белковый обмен: ферритин (ФТ), сывороточный альбумин и С-реактивный белок (СРБ). В ходе проведенного исследования выявлено повышение уровней АЛАТ, АСАТ, ФТ и СРБ у пациентов с высоким индексом массы тела на фоне снижения сывороточного альбумина. Выводы: У всех пациентов с COVID-19 вирусной инфекцией и ожирением были выявлены изменения показателей синдрома цитоллиза и белкового обмена. Пациенты с COVID-19 вирусной инфекцией и ожирением составляют высокую группу риска и нуждаются в постоянном профилактическом и диагностическом наблюдении врачей гастроэнтерологов и эндокринологов.

Ключевые слова: Вирусная инфекция COVID-19, ожирение, ИМТ, синдром цитоллиза, белковый обмен, альбумин, ферритин, С-реактивный белок

Rezumat

Tulburări metabolice ale funcției hepatice la pacienți cu obezitate în contextul infecției covid-19

Pandemia COVID-19 și consecințele ei reprezintă o amenințare gravă asupra viața și sănătatea oamenilor, ducând la morbiditate, dizabilitate și mortalitate ridicate. Obezitatea și alte componente ale sindromului metabolic pot agrava decursul infecției cu COVID-19 și starea funcțională a sistemului hepatobiliar. Scopul studiului a fost studierea parametrilor biochimici care caracterizează sindromul de citoliză și metabolismul proteic la pacienții obezi cu infecție virală SARS CoV-2. Am examinat 44 de pacienți: 27 bărbați (61,6%), 17 femei (38,6%). Vârsta medie a constituit $55,16 \pm 4,5$ de ani. Pacienții au fost împărțiți în 4 grupe: grupul 1 (9) a fost format din pacienți cu un indice de masă corporală (IMC) de 30, grupul 2 (8) cu un IMC de 35, grupul 3 cu un IMC de 40, grupul 4 de comparație (GC) a constat din pacienți (17) fără semne de obezitate. La toți pacienții au fost studiate sindromul de citoliză (ALAT, ASAT) și metabolismul proteic: feritina (FT), albumina serică și proteina C reactivă (CRP). Studiul a evidențiat o creștere a nivelurilor de ALAT, ASAT, FT și CRP la pacienții cu un indice de masă corporală ridicat pe fondul scăderii albuminei serice. Toți pacienții cu infecție virală COVID-19 și obezitate au prezentat modificări în parametrii sindromului de citoliză și metabolismului proteic. Pacienții cu infecție virală COVID-19 și obezitate constituie un grup cu risc ridicat și necesită monitorizare preventivă și diagnostic constantă de către gastroenterologi și endocrinologi.

Cuvinte cheie: infecție cu virus COVID-19, obezitate, IMC, sindrom de citoliză, metabolism proteic, albumină, feritină, proteină C reactivă

Summary

Metabolic disturbances of liver function in patients with obesity in the context of covid-19 infection

The COVID-19 pandemic and its consequences present a serious threat to the life and health of people, leading to high morbidity, disability and mortality. Obesity and other components of the metabolic syndrome may worsen the course of COVID-19 infection and the functional state of the hepatobiliary system. Purpose of study was the study of biochemical parameters characterizing the syndrome of cytolysis and protein metabolism in obese patients with SARS CoV-2 viral infection. We examined 44 patients: 27 men (61.62%), 17 women (38.6%). The mean age was 55.16 ± 4.5 years. The patients were divided into 4 groups: group 1 (9) consisted of patients with a body mass index (BMI) of 30, group 2 (8) with a BMI of 35, group 3 with a BMI of 40, group 4 of the comparison (CG) consisted of patients (17) with no signs of obesity. In all patients, cytolysis syndrome (ALAT, ASAT) and protein metabolism: ferritin (FT), serum albumin and C-reactive protein (CRP) were studied. The study revealed an increase in the ALAT, ASAT, FT and CRP levels in patients with a high body mass index against the background of a serum albumin decrease. All patients with COVID-19 viral infection and obesity showed changes in the parameters of cytolysis syndrome and protein metabolism. Patients with COVID-19 viral infection and obesity constitute a high-risk group and require constant preventive and diagnostic monitoring by gastroenterologists and endocrinologists.

Keywords: COVID-19 virus infection, obesity, BMI, cytolysis syndrome, protein metabolism, albumin, ferritin, C-reactive protein

Введение. Пандемия COVID-19 и последствия перенесенной вирусной инфекции представляют серьезную угрозу для жизни и здоровья людей, приводит к высокой заболеваемости, инвалидности и смертности [9]. Глобальный уровень смертности от CoVID-19 в среднем составляет - 3%, во Франции и Великобритании - 10%, в Индии, Израиле, России, Молдове - 2%. [28]. Более 75% летальности приходится на пациентов в возрасте 65 лет и старше, с сопутствующими заболеваниями: диабет, сердечно - сосудистые заболевания, гипертония и рак [29]. Проспективное исследование 5279 пациентов, поступивших в больницу в Нью-Йорке, США, показало, что ИМТ > 40 кг/м² повышает риск госпитализации более чем в 2 раза и риск критического заболевания на

50% [26]. Исследования, проведенные в других странах, показали, что ожирение может быть фактором риска в развитии и прогрессировании основного заболевания у пациентов с COVID-19 [33], тогда как высокий индекс массы тела (ИМТ) служить показателем тяжести заболевания у пациентов моложе 60 лет с инфекцией SARS-CoV-2 [43]. Во Франции у 47,6% пациентов, поступивших в отделение интенсивной терапии (ОИТ), ИМТ был > 30 кг/м², а у 28,2% ИМТ > 35 кг/м² [35].

Известно, что вирус SARS-CoV-2 вызывает респираторные симптомы и системное поражение органов. У пациентов с гипертонией, ожирением и хроническими заболеваниями печени может развиваться: тромбоз сосудов, поражение миокарда, острая почечная недостаточность,

желудочно-кишечные симптомы, гипергликемия и кетоз, неврологические заболевания, глазные и дерматологические проявления [2]. Прогрессирование тяжести инфекции COVID-19, способствует массивному выбросу провоспалительных цитокинов с развитием воспалительного шторма [19]. Цитокиновый шторм характеризуется повышенным уровнем С-реактивного белка (СРБ), интерлейкина 6 (ИЛ-6), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), ферритина (ФТ) и развитием полиорганной недостаточности: остро респираторного синдрома (ОРДС), прогрессирующего поражения печени и печеночной недостаточности [24]. Поражение гепатобилиарной системы у пациентов, инфицированных коронавирусом SARS-CoV, ассоциировалось в основном с тяжестью заболевания [41].

Цель исследования – определить функциональное состояние печени, при поражении инфекцией SARS-CoV-2, у пациентов с ожирением, исследуя синдром цитолиза (аланинаминотрансферазу (АЛАТ), аспаратаминотрансферазу (АСАТ), показатели белкового обмена (ферритин (ФТ), С-реактивного белок (СРБ) и альбумин (АБ) в сыворотке крови.

Материалы и методы. Нами было обследовано 44 пациента: мужчин 27(61,62%), женщин 17(38.6%). Средний возраст составил 55,16±4,5лет. Больные были разделены на 4 группы: 1 группу (9) составили пациенты с индексом массы тела (ИМТ) = 30, 2 группу (8) с ИМТ = 35,3 группу с ИМТ = 40, в 4 группу сравнения (ГС) вошли пациенты (17) без признаков ожирения. Ожирение определяли по значению индекса массы тела. Диагноз COVID-19 оценивался по клинической симптоматике, полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) и компьютерной томографии легких, согласно протоколу [10].

У всех больных, исследовали синдром цитолиза (АЛАТ, АСАТ), показатели белкового обмена: С-реактивный белок(СРБ), и уровень альбумина и ферритина в сыворотке крови.

Методы лабораторных исследований. АЛАТ и АСАТ определяли спектрофотометрическим (колориметрическим ферментативным методом), С-реактивный белок и ферритин исследовали количественным иммуно турбидиметрическим методом, альбумин в сыворотке крови определяли спектрофотометрическим (колориметрия с бромкрезоловым зеленым) методом. Референтные нормативные значения предоставлены лабораторией Synovo, в которой проводились лабораторные анализы.

Наше исследование представляет собой ретроспективную серию случаев 44 последовательно госпитализированных пациентов с

подтвержденным COVID-19, в Республиканской клинической больнице имени Тимофей Мошняга, г. Кишинев, Республика Молдова. Пациенты находились в отделении COVID-19 в период с 2020-по февраль 2022г. Заключение Комитета по этике научных исследований Государственного университета медицины и фармации им. Николае Тестемицану Кишинев, Республика Молдова, № 10 от 28.12.2020. Все больные добровольно согласились участвовать в исследовании и подписали документ информированного согласия. Клинические данные были собраны с использованием стандартизированного протокола.

Данные были извлечены из электронных медицинских карт пациентов с использованием стандартизированного протокола данных. Исследуемые параметры включали эпидемиологические, клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования и пациента. Исследуемая информация включала демографические данные, анамнез, основные сопутствующие заболевания, клинические симптомы, объективные данные и лабораторные данные. Медицинские карты пациентов были проанализированы исследовательской группой гастроэнтерологического профиля [22].

Статистический анализ: Для оценки и анализа переменных использовали проценты и средние значения и ошибку среднего, значимость различий (p) оценивали с помощью U-критерия Манна-Уитни.

Полученные результаты: В ходе проведенного исследования выявлен выраженный синдром цитолиза у пациентов 3 группы АЛАТ - 64.3 ±10,3 u/l, p≤0.001 по сравнению с пациентами: 2-группы 51,4±8,1 u/l, p≤0.001, 1-группы-44±6u/l, p≤0.001 и 4 группы - 47,3±11 u/l, p≤0.05. Значение АСАТ у пациентов 3 группы составлял 55.2 ±9,4u/l, p≤0.001 во 2группе - 48,3±7,5u/l), p≤0.001, в1 группе -42,6±6.2(u/l), p≤0.001 и в 4 группе - 39,3±7 u/l, p≤0.01.

Отмечается тенденция повышения уровня ферритина - в 1 группе - 455±18.3 ng/ml, p≤0.05 и во 2 группе-468±18ng/ml, p≤0.01. В то же время максимальные значения ферритина были выявлены у пациентов 3 группы -551±11,4 ng/ml, p≤0.001 и в 4группе -4474±184 ng/ml, p≤0.001, тогда как самые значимые показатели С реактивного протеина - в 1 группе - 44,4±9.4 mg/l, p≤0.001, во 2 группе-46,6±3.3 mg/l, p≤0.001, в 3 группе- 48,6±2,6 mg/l, p≤0.001 и в 4 группе - 45,3±8 mg/l, p ≤0.001. Выраженное снижение уровня альбумина выявлено у пациентов в 3 группе- 30.4±2.6 g/l, p≤0.01 и в 4 группе - 31.4±2.6 g/l, p≤0.01 по сравнению с показателями 1 - 35.2±2.3 g/l, p≤0.01 и 2 групп - 33,3±2,3 g/l, p ≤0.01.

Обсуждение полученных результатов.

Полученные нами результаты лабораторных показателей в ходе исследования соответствуют данным литературы [43], подтверждающие статистически значимую связь между ожирением и тяжестью течения COVID-19. Ожирение является фактором риска прогрессирования тяжести течения COVID-19. Исследование OpenSafely выявило высокий риск смертности, связанный с COVID-19, у лиц с ожирением (с коэффициентом риска 1,4 для ИМТ от 35 до 39,9 и 1,92 для ИМТ более 40) [39]. Проспективное исследование 5279 пациентов, поступивших в больницу в Нью-Йорке, США, показало, что ИМТ > 40 кг/м² повышает риск госпитализации более чем в 2 раза и риск критического состояния заболевания на 50% [26]. Следует особо отметить, что в 2016 году более 1,9 миллиарда взрослого населения страдали избыточным весом (ожирением) [38]. Ежегодно летальность из-за ожирения составляет более 300 000 [13].

Жировая ткань представляет собой эндокринный орган, секретирующий адипокины, хемокины и цитокины, которые влияют на метаболизм и иммунную систему всего организма [5]. Нормальная жировая ткань содержит противовоспалительный иммунный фенотип: Т-хелперы (Th2), макрофаги М-2 и регуляторные Т-клетки (Treg) [34].

При избытке жирных кислот (переедание, стресс, алкоголь) нарушаются процессы метаболизма и накопления липидов в жировой ткани, гипертрофируются адипоциты, развивается стресс в эндоплазматическом ретикулуме, гипоксия и митохондриальная дисфункция, повышается уровень провоспалительного фенотипа: макрофагов М1, клеток CD+4, CD+8, Т и В лимфоцитов, тучных клеток, и снижается уровень противовоспалительного фенотипа: макрофагов М2, Treg и Th2 клеток. В то же время увеличивается синтез провоспалительных адипокинов: лептина, MCP-1 (монокитарного хемоаттрактантного белка-1), TNF α , IL-6 на фоне снижения противовоспалительных адипокинов: (адинопектина, IL-4, IL-10, TGF β) [20]. Развивается локальное (жировая ткань) и системное (легкие, сосуды, сердце и почки) хроническое латентное или вялотекущее воспаление [14].

Дополнительное «наслоение» острого воспаления, обусловленного COVID-19, у больных с ожирением, приводит к критическому состоянию и к неблагоприятным исходам [30]. В процессе увеличения жировой ткани, при ожирении, преадипоциты дифференцируются в зрелые адипоциты, с усилением экспрессии гена ACE2 [15]. Повышенная экспрессия ACE2 в жировой ткани

создает из нее мишень для проникновения и репликации вируса SARS-CoV2 и дополнительное депо, для выделения и распространения инфекции [30]. Рецептор ACE2, является составной частью ренин-ангиотензиновой системы (РАС), контролирует баланс гормонов и активирует РАС, играет центральную роль в патогенезе и прогрессировании инфекции SARS-CoV2/COVID-19 [3].

Рецепторы ACE2 экспрессируются на апикальной поверхности реснитчатых клеток, в эндотелиальных клетках, почках, поджелудочной железе, надпочечниках и адипоцитах. Внутриклеточная инвазия COVID-19 опосредуется рецептором ACE2: шиповидный белок вируса «S» расщепляется на домены S1 и S2. Фрагмент S1 внедряется в клетку-хозяина через рецептор ACE2. Домен S2 дополнительно расщепляется клеткой-хозяином (трансмембранная сериновая протеаза) (TMPRSS2) [12].

Совсем недавно было установлено, что печень тоже экспрессирует ACE2 и его первичную протеазу TMPRSS2. У пациентов с ожирением и неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) наблюдается повышенная печеночная экспрессия этих генов [37], что способствует развитию симптоматического, тяжелого течения COVID-19 и прогрессированию поражения паренхимы печени, возникновению постковидного синдрома [31].

При ожирении воспалительная активность в печеночной паренхиме обусловлена липотоксичностью. Печень имеет самый большой резервуар макрофагов в организме (клетки Купфера). Макрофаги жировой ткани при ожирении (дифференцируются в провоспалительные М1), стимулируя клетки Купфера продуцировать воспалительные хемокины и цитокины, вызывая воспаление и резистентность печени к инсулину [18]. По мере прогрессирования тяжести клинического течения вируса COVID-19 у пациентов с ожирением и неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБ), развивается гепатоцеллюлярная гипоксия, которая приводит к сверхэкспрессии ACE2 [6]. Гиперэкспрессия ACE2 в эндотелиальных клетках увеличивает продукцию активных форм кислорода, активирует воспалительные пути в клетках Купфера и подавляет активность рецептора-альфа, активируемого пролифератором пероксисом, с проэкспрессией липогенных генов в паренхиме печени [6]. На этом фоне прогрессирует тяжесть течения инфекции COVID-19, (липотоксичность активирует клетки Купфера и поддерживает развитие фиброза печени), что способствует массивному выбросу провоспалительных цитокинов с развитием воспалительного шторма [19].

Воспалительный цитокиновый шторм, в свою очередь, характеризуется повышенным уровнем С-реактивного белка (СРБ), интерлейкина 6 (ИЛ-6), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), ферритина и полиорганной недостаточностью: острый респираторный синдром (ОРДС), прогрессирующее поражение печени и печеночной недостаточностью [24].

В одноцентровом исследовании, проведенном в США, изменение уровня ферритина и других энзимов было выявлено у пациентов с поражением печени, связанным с COVID-19 [11]. Сывороточный ферритин в основном известен, как биомаркер метаболизма железа [32]. Тогда как белок острой фазы воспаления, он проявился в контексте развития COVID-19, повышением уровня при воспалительных реакциях [8]. Ферритин способен модулировать фенотип макрофагов M1 или M2, реагируя на различные иммунные стимулы цитокинов и профилировать воспалительный статус организма. Во время воспалительного шторма при COVID-19 провоспалительные цитокины: ИЛ-6, TNF- α , ИЛ-1 β , ИЛ-12 и IFN- γ , стимулируют гепатоциты, клетки Купфера и макрофаги. секретируют ферритин с повреждением клеток печени [23].

Известный ранее С-реактивный белок острой фазы воспаления, синтезируется преимущественно в печени, на транскрипцию которого влияют цитокины ИЛ-6 и ИЛ-1. Он хорошо известен как индикатор воспаления [4]. Группа ученых выявила, что уровень СРБ в группе с тяжелым течением COVID-19 был выше, чем в группе со средней тяжестью [7]. В то же время известно, что уровень С-реактивного белка повышен, в плазме у пациентов при ожирении [36] и тяжелом течении COVID-19 [25].

Альбумин является реагентом острой фазы. Помимо терапевтической роли, показатели уровня альбумина в сыворотке использовались в качестве прогностического критерия воспалительного процесса у пациентов с инфекцией SARS-CoV-2.

Например, большой когортный анализ 2623 пациентов с инфекцией SARS-CoV-2, выявил гипоальбуминемию, у пациентов при поступлении в стационар: в некритическом состоянии 38,2%, в критическом - 71,2% и у умерших 82,4% [17]. По всей видимости, вирус SARS-CoV-2 нарушает процессы синтеза белков в печени, что может быть одной из причин гипоальбуминемии у пациентов с COVID-19. Гипоальбуминемия может быть также обусловлена недостаточностью питания, повышенным катаболизмом белков и экстравазацией альбумина из-за повышенной проницаемости капилляров [42]. Так как гипоальбуминемия чаще

встречается у пациентов с тяжелым течением заболевания, определение уровня сывороточного альбумина можно использовать как индикатор тяжести заболевания COVID-19 [40].

Всемирная гастроэнтерологическая организация опубликовала свои рекомендации по ведению пациентов с НАЖБ в эпоху COVID-19, в которых рекомендуется [16]: (1) необходимо выявлять наличие НАЖБ у пациентов с основным метаболическим заболеванием, определяя его стадию и степень; (2) ожирение и сахарный диабет повышают риск смертности от респираторных заболеваний, включая COVID-19; (3) у пациентов с НАЖБ повышен риск прогрессирования респираторной патологии; (4) пациентам с НАЖБ необходимы изменения в образе жизни для уменьшения факторов риска - ожирение, которые могут ухудшить прогноз COVID-19.

В результате проведенной нами работы выявлено, что пациенты с ожирением подвержены высокому риску заболевания тяжелой стадии инфекции COVID-19 и дополнительного повреждения печени с проявлением синдрома цитолиза. Механизм поражения печеночной паренхимы является многофакторным, [21] обусловленный иммуноопосредованным и цитопатическим действием вируса SARS-CoV-2, что еще больше нарушает липидный и белковый обмены на фоне метаболических нарушений, которые могут усугублять патологию печени от стеатоза до стеатогепатита и фиброза печени. Такие пациенты составляют высокую группу риска и нуждаются в постоянном профилактическом (образ жизни, диета) и диагностическом (лабораторном и инструментальном) мониторинге.

Выводы:

1. У всех исследуемых пациентов было выявлено повышение уровней биохимических параметров АЛАТ, АСАТ, ферритина, С-реактивного белка в зависимости от степени ожирения.
2. Показатели синдрома цитолиза АЛАТ и АСАТ равнозначно были повышены у пациентов с высоким индексом массы тела по сравнению с другими группами.
3. Уровни остро фазовых белков ферритина и С-реактивного белка нарастали по мере увеличения индекса массы тела, а синтез сывороточного альбумина наоборот имел тенденцию к снижению.
4. Пациенты с ожирением и с COVID-19 вирусной инфекцией составляют высокую группу риска и нуждаются в постоянном наблюдении семейных врачей, эндокринологов и гастроэнтерологов.

Заявление о конфликте интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Заявление о финансировании. Работа выполнена в рамках проекта 20.80009.8007.37 «Хронические заболевания печени и поджелудочной железы: нутритивные и хирургические аспекты».

Библиография

- Banchini, F., Cattaneo, G.M., Capelli, P. Serum ferritin levels in inflammation: a retrospective comparative analysis between COVID-19 and emergency surgical non-COVID-19 patients. In: *World J Emerg Surg.* 2021; 16:9.
- Baral, R., Ali, O., Brett, I., Reinhold, J., Vassiliou, V.S. COVID-19: a pan-organ pandemic. In: *Oxf Med Case Reports.* 2020.
- Beyerstedt, S., Casaro, E.B., Rangel, É.B. COVID-19: angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) expression and tissue susceptibility to SARS-CoV-2 infection. In: *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2021; 40, pp. 905–919.
- Black, S., Kushner, I., Samols, D. C-reactive protein. In: *JBiol Chem.* 2004; 279(47), pp. 48487–48490.
- Booth, A., Magnuson, A., Fouts, J., Foster, M.T. Adipose tissue: an endocrine organ playing a role in metabolic regulation. In: *Horm Mol Biol Clin Invest.* 2016; 26(1), pp. 25–42.
- Chen, J., Chen, J., Fu, H., Li, Y., Wang, L., Luo, S., Lu, H. Hypoxia exacerbates nonalcoholic fatty liver disease via the HIF-2 α /PPAR α pathway. In: *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2019; 317, pp. E710–E722.
- Chen, L., Liu, H.G., Liu, W., Liu, J., Liu, K., Shang, J. Analysis of clinical features of 29 patients with 2019 novel coronavirus pneumonia. In: *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 2020; 43(3), pp. 203–208.
- Cheung, K.S., Hung, I.F.N., Chan, P.P.Y., Lung, K.C., et al. Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal samples from the Hong Kong cohort and systematic review and meta-analysis. In: *Gastroenterology.* 2020; 159(1), pp. 81–95.
- Chinazzi, M., Davis, J.T., Ajelli, M., Gioannini, C., Litvinova, M., Merler, S., et al. The effect of travel restrictions on the spread of the 2019 novel coronavirus (COVID-19) outbreak. In: *Science.* 2020; 368(6489), pp. 395–400.
- Curocichin, Gh., Șalaru, V., Gițu, L. Protocolul clinic standardizat pentru medicii de familie. Infecția cu coronavirus de tip nou COVID-19. Pentru aplicare în cazul de sfășurării Scenariului 3 din Planul de pregătire și răspuns, la infecția cu coronavirus de tip nou COVID-19. Chișinău, 2020; 6 p.
- Da, B.L., Mitchell, R.A., Lee, B.T., et al. Kinetic patterns of liver enzyme elevation with COVID-19 in the USA. In: *Eur. Gastroenterol Hepatol.* 2020; 32(11), pp. 1466–1469.
- Dalan, R., Bornstein, S.R., El-Armouche, A., Rodionov, R.N., Markov, A., Wielockx, B. The ACE-2 in COVID-19: foe or friend? In: *Horm Metab Res.* 2020; 52(5), pp. 257–263.
- Di Angelantonio, E., Bhupathiraju, Sh. N., Wormser, D., Gao, P., Kaptoge, S., et al. Global BMIMC, Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. In: *Lancet.* 2016; 388, pp. 776–786.
- Garcia, L.F. Immune response, inflammation, and the clinical Spectrum of COVID-19. In: *Front Immunol.* 2020; 11, pp. 1441.
- Gupte, M., Thatcher, S.E., Boustany-Kari, C.M. et al. Angiotensin converting enzyme 2 contributes to sex differences in the development of obesity hypertension in C57BL/6 mice. In: *ArteriosclerThrombVascBiol.* 2012 32, pp. 1392–1399.
- Hamid, S., Alvares da Silva, M.R., Burak, K.W., Chen, T., Drenth, J.P.H., Esmat, G., Gaspar, R., La Brecque, D., Lee, A., Macedo, G., McMahon, B., Ning, Q., Reau, N., Sonderup, M., van Leeuwen, D.J., Armstrong, D., Yurdaydin, C. WGO guidance for the care of patients with covid-19 and liver disease. In: *J Clin Gastroenterol.* 2021; 55, pp.1–11.
- Huang, W., Li, C., Wang, Z., et al. Decreased serum albumin level indicates poor prognosis of Covid-19 patients: hepatic injury analysis from 2623 hospitalized cases. In: *Sci China Life Sci.* 2020; 63(11), pp. 1678–1687.
- Lefere, S., Tacke, F. Macrophages in obesity and non-alcoholic fatty liver disease: Crosstalk with metabolism. In: *JHEP Rep.* 2019; 1, pp. 30–43.
- Li, R., Liang M., Diang, J. Liver injury in COVID-19 patients with metabolic syndrome a narrative review. In: *Ann Palliat Med* 2021; 10(7), pp. 8264–8270.
- Liu, R., Nikolajczyk, B.S. Tissue immune cells fuel obesity-associated inflammation in adipose tissue and beyond. In: *Front Immunol.* 2019; 10, pp. 1587.
- Lupasco I., Ghelmici T., Berezovscaia E., Golovatiuc L., Bugor K., Burda T. Assessment of Liver Function in SARS-CoV-2 Viral Infection. In: report during the Conference 3 Eurasian Conference The Coronavirus Pandemic; Diagnosis, Treatment 27-28 April. 2022 Bacu.
- Lupașco, I., Tcaciuc, E., Dumbrava, V.-T., Vengher, I., Taran, N., Berezovscaia, E. Ghid de conduită a pacienților cu boli cronice difuze hepatice în condiții de pandemie cu Covid-19. Ediția II-a. Chișinău: CEP Medicina, 2022; 130 p. ISBN 978-9975-82-243-5.
- Mehta, P., Cron, R.Q., Hartwell, J., Manson, J.J., Tattersall, R.S. Silencing the cytokine storm: the use of intravenous anakinra in haemophagocytic lymphohistiocytosis or macrophage activation syndrome. In: *Lancet Rheumatol.* 2020; 2, pp. e358–367.
- Mehta, P., McAuley, D.F., Brown, M., et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. In: *Lancet.* 2020; Mar.28, 395(10229), pp. 1033–1034.
- Mostaghim, A., Sinha, P., Bielick, C. et al. Clinical outcomes and inflammatory marker levels in patients with COVID-19 and obesity at an inner-city safety net hospital. In: *PLoS ONE*, 2020; nr. 15, e0243888.
- Petrilli, C.M., Jones, S.A., Yang, J., Rajagopalan, H., O'Donnell, L., Chernyak, Y., Tobin, K.A., Cerfolio, R.J., Francois, F., Horwitz, L.I. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. In: *BMJ.* 2020; 369, m1966.
- Plays, M., Müller, S., Rodriguez, R. Chemistry and biology of ferritin. In: *Metallomics.* 2021.
- Rajgor, D.D., Lee, M.H., Archuleta, S., Bagdasarian, N., Quek, S.C. The many estimates of the COVID-19 case fatality rate. In: *Lancet Infect Dis.* 2020; 20(7), pp. 776–777.
- Richardson, S., Hirsch, J.S., Narasimhan, M., Crawford, J.M., McGinn, T., Davidson, K.W., et al. Present-

- ing characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. In: *JAMA*. 2020; 323(20), pp. 2052–2059.
30. Ryan, P.M., Caplice, N.M. Is adipose tissue a reservoir for viral spread, immune activation, and cytokine amplification in Coronavirus disease 2019; In: *Obesity*. 2020; nr. 28, pp. 1191–1194.
 31. Sachdeva, S., Khandait, H., Kopel, J., Aloysius, M.M., Desai, R., Goyal, H. NAFLD and COVID-19: a Pooled Analysis. In: *Compr Clin Med*. 2020; pp.1–4.
 32. Sajjad, V-S., Jalil, AT., Abdelbasset, WK., Yumashev, A.V, Karpishev, V., Jalali, P., Adibfar, S., Ahmadi, M., Feizi, A.A.H., Jadidi-Niaragh, F. Targeting Wee1 kinase as a therapeutic approach in Hematological Malignancies. In: *DNA Repair*. 2021.
 33. Sattar, N., McInnes, I.B., McMurray, J.J.V. Obesity a risk factor for severe COVID-19 infection: multiple potential mechanisms. In: *Circulation*. 2020; 142(1), pp. 4–6.
 34. Schipper, H.S., Prakken, B., Kalkhoven, E., Boes, M. Adipose tissue-resident immune cells: key players in immunometabolism. In: *Trends Endocrinol Metab*. 2012; nr. 23(8), pp. 407–415.
 35. Simonnet, A., Chetboun, M., Poissy, J., Raverdy, V., Noulette, J., Duhamel, A. et al. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. In: *Obesity*. 2020; nr. 28, pp.1195–1199.
 36. Sudhakar, M., Silambanan, S., Chandran, A.S., et al. C-Reactive Protein (CRP) and leptin receptor in obesity: binding of monomeric CRP to leptin receptor. In: *Front Immunol*. 2018; nr.9, pp. 1167.
 37. Vaughan, C.J., Cronin, H., Ryan, P.M., Caplice, N.M. Obesity and COVID-19: a Virchow's triad for the 21st century. In: *Thromb Haemost*. 2020; nr. 120(11), pp.1590–1593.
 38. WHO. Obesity and Overweight. 2018.
 39. Williamson, E.J., Walker, A.J., Bhaskaran, K., et al Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. In: *Nature*. 2020; 584, pp. 430–436.
 40. Xu, Y., Yang, H., Wang, J., Li, X, Xue, C., Niu, C. and Liao, P. Serum albumin levels are a predictor of COVID-19 patient prognosis: evidence from a single cohort in Chongqing, China. In: *International Journal of General Medicine*. 2021; nr. 14, pp. 2785–2797.
 41. Xu, L., Liu, J., Lu, M., Yang, D., Zheng, X. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. In: *Liver Int*. 2020; nr. 40, pp. 998–1004.
 42. Zhang, Y., Zheng, L., Liu, L., Zhao, M., Xiao, J., Zhao, Q. Liver impairment in COVID-19 patients: A retrospective analysis of 115 cases from a single centre in Wuhan city, China. In: *Liver Int*. 2020; nr. 40, pp. 2095–2103.
 43. Zheng, K.I., Gao, F., Wang X.B., Sun, Q.F., Pan K.H., Wang, T.Y., et al. Letter to the Editor: Obesity as a risk factor for greater severity of COVID-19 in patients with metabolic associated fatty liver disease. In: *Metabolism*. 2020; nr. 108, 154244.

CZU: 616.233/.24-007.271-036.12

BRONHOPNEUMOPATIA CRONICĂ OBSTRUCTIVĂ: TRĂSĂTURI FENOTIPICE, ENDOTIPICE, COMORBIDITĂȚI ȘI ABORDĂRI TERAPEUTICE PERSONALIZATE (revista literaturii)

Ecaterina STAVILA^{1,2}, Alexandru CORLĂTEANU¹

¹Disciplina de pneumologie și alergologie, Departamentul de medicină internă, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova;

²IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganic”, Chișinău, Republica Moldova

Autor corespondent: Ecaterina Stavila, e-mail: ecaterina.stavila93@gmail.com

Rezumat

Bronhopneumopatia cronică obstructivă (BPOC) reprezintă o afecțiune multisistemică și eterogenă, care și actual rămâne subdiagnosticată și subapreciată la nivel global, fiind printre maladiile cu evoluție ascendentă a morbidității și mortalității. Actual, BPOC este acceptată ca o condiție eterogenă cu endotipuri și fenotipuri multiple. Pe lângă fenotipurile BPOC bine cunoscute deja acceptate pe scara largă, există noi fenotipuri ale bronhopneumopatiei cronice obstructive în curs de dezvoltare și aprobare. Prezența unor comorbidități semnificative este probabil unul dintre cei mai importanți factori de risc pentru severitatea BPOC, majoritatea pacienților cu BPOC au cel puțin o condiție comorbidă, care complică și mai mult evoluția și managementul bolii. Scopul principal al identificării fenotipurilor, este de a oferi pacienților cea mai bună îngrijire medicală posibilă, adaptând abordarea terapeutică individualizată, atât non-farmacologică cât și farmacologică, în funcție de simptomatologie, exacerbări, funcția pulmonară, și inevitabil comorbidități.

Cuvinte cheie: BPOC, fenotipuri, endotipuri, comorbidități

Summary

Chronic obstructive pulmonary disease: phenotypes and endotypes, comorbidities and personalized therapeutic approach (a systematic review)

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is a multisystem and heterogeneous disease that remains under-diagnosed and undervalued overall, as one of the diseases with increased morbidity and mortality. At this time, COPD is accepted as a

heterogeneous condition consisting of multiple endotypes and phenotypes. In addition to known and already widely accepted COPD phenotypes, new phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease are also emerging. The presence of significant comorbidities is likely to be one of the most significant risk factors for the severity of COPD, most COPD patients have at least one comorbid condition, making the course and management of the disease more difficult. The main goal of identifying phenotypes is to provide patients with the best possible medical care, adapting the individualized therapeutic approach, both, non-pharmacological and pharmacological, according to symptoms, exacerbations, lung function, and inevitably comorbidities.

Keywords: COPD, phenotypes, endotypes, comorbidities

Резюме

Хроническая обструктивная болезнь легких: фенотипы и эндотипы, сопутствующие заболевания и индивидуальный терапевтический подход (обзор литературы)

Хроническое обструктивное болезнь легких (ХОБЛ) представляет собой многосистемное и разнородное заболевание, которое в целом по-прежнему не диагностировано в достаточной степени и недооценивается как одно из заболеваний с повышенной заболеваемостью и смертностью. В это время ХОБЛ считается гетерогенным состоянием, состоящим из нескольких эндотипов и фенотипов. Помимо известных и уже широко распространенных фенотипов ХОБЛ появляются также новые фенотипы хронических обструктивных легочных заболеваний. Наличие значительных сопутствующих заболеваний, вероятно, является одним из наиболее существенных факторов риска для серьезности ХОБЛ, большинство пациентов с ХОБЛ имеют по крайней мере одно сопутствующее заболевание, что затрудняет лечение. Основной целью выявления фенотипов является предоставление пациентам наилучшей медицинской помощи, адаптация индивидуализированного терапевтического подхода, как нефармакологического, так и фармакологического, в зависимости от симптомов, обострений, легочной функции и неизбежно сопутствующих заболеваний.

Ключевые слова: ХОБЛ, фенотип, сопутствующие заболевания

Introducere. Bronhopneumopatia cronică obstructivă este definită ca o afecțiune prevenibilă și tratabilă, este caracterizată prin simptome respiratorii persistente și prin limitarea fluxului de aer, ce survin secundar modificărilor în căile respiratorii și/sau alveole, care sunt cauzate, de obicei, de o expunere semnificativă la particule sau gaze nocive[1]. Afecțiunea, în prezent, constituie cea de a treia cauză principală de deces la nivel mondial. Deși fumatul este cel mai bine studiat factor de risc în BPOC, studiile epidemiologice demonstrează dezvoltarea BPOC și la pacienții nefumători[2]. Majoritatea pacienților cu BPOC prezintă și alte afecțiuni cronice în care sunt implicați factori de risc comuni precum fumatul, îmbătrânirea și sedentarismul[3], care pot contribui la dezvoltarea nu doar a BPOC, dar și a comorbidităților, având un impact major asupra stării de sănătate și supraviețuirii[4]. Astfel, inflamația sistemică cronică este calea comună potențială, care va conduce la multiple boli cronice și care poate explica prevalența înaltă a comorbidităților la același pacient,[5] având un impact major asupra calității vieții, spitalizării și nemijlocit mortalității[6].

Potrivit Peter J Barnes, endotipurile implică mecanisme moleculare cunoscute care conduc la fenotipul clinic al bolii. Doar două endotipuri distincte ale BPOC care sunt legate de mecanisme genetice cauzale diferite au fost identificate până acum[7]. În ultimii ani, termenul „fenotip” a fost introdus pentru a ajuta clinicienii în identificarea diferitelor tipuri de subgrupuri BPOC. Pentru a caracteriza mai bine această condiție, clinicienii au clasificat pacienții care împărtășesc anumite caracteristici simptom-

atice, cum ar fi intensitatea simptomelor și istoricul exacerbărilor, în fenotipuri distincte[8]. Utilizarea tot mai mare a algoritmilor de învățare automată și, în special, a analizei *clusterelor*, a promis să avanseze această clasificare prin integrarea caracterului suplimentar al pacientului, inclusiv comorbidități, biomarkeri și informații genomice[9].

Scopul lucrării a constat în estimarea importanței trăsăturilor specifice fenotipului BPOC asociat cu prezența înaltă a comorbidităților și inflamației sistemice pentru evaluarea mai personalizată a pacienților.

Rezultate și discuții.

Bronhopneumopatia cronică obstructivă și endotipuri

Considerații genetice

1.1 Deficiența de α 1-antitripsină

Cel mai cunoscut și descris endotip BPOC este deficitul de α 1-antitripsină (α 1AT) ce realizează dezechilibrul în sistemul proteaze-antiproteaze. α 1AT este o proteină de fază acută, care este sintetizată în ficat și crește în ser în cursul bolilor inflamatorii. Rolul ei este de a inhiba proteazele: tripsina, chimotripsina, elastaza, calicreina, factorul Xa și plasminogenul[10]. Au fost descrise mai multe variante ale locusului inhibitorului proteazei (Pi- *protease inhibitor* sau SERPINA1), care codifică α 1AT alelele M, S, Z. Formele de deficiență în α 1AT cu fenotipurile PiZZ, PiZ(nul) și Pi(nul)(nul) cea mai obișnuită formă de deficiență severă α 1AT, se manifestă prin niveluri serice aproape de zero, cu emfizem panlobular sever la vârstă tânără,

deseori asociat cu ciroză hepatică[11]. Pe când la subiecții cu deficiență de α 1AT cu niveluri ușor scăzute având fenotipurile PiMZ, PiMS riscul de a face emfizem panlobular este mult mai redus. Deși doar 1-2% din pacienții cu BPOC sunt descoperiți cu deficiență severă de α 1AT ca o cauză care contribuie la BPOC, acești pacienți demonstrează că factorii genetici pot avea o influență profundă asupra susceptibilității de a dezvolta BPOC. Trăamentul specific, sub forma terapiei de augmentare a α 1-antitripsinei, se administrează pentru deficiența severă de α 1AT, sub formă de infuzie, *i.v.* săptămânală[12],[13].

1.2 Polimorfismele telomerazice

Singurul alt defect genetic clar definit legat de BPOC sunt mutații ale genei telomerazei TERT, care duce la emfizem cu debut precoce la fumători, predominant de sex feminin, acești pacienți pot dezvolta, de asemenea, pneumotorax. Aceste mutații au fost descrise în fibroza pulmonară idiopatică (FPI) în contextul posibilității existenței unui istoric familial de FPI[13]. Aceste polimorfisme TERT se găsesc la aproximativ 1% dintre pacienții cu BPOC, similar cu prevalența deficienței α 1AT. Mecanismul emfizemului se datorează telomerilor scurți care duc la senescență celulară, astfel încât profilul inflamator este probabil să fie similar cu cel al majorității pacienților fumători cu BPOC.

Mecanismele inflamatorii în BPOC

BPOC se caracterizează prin creșterea numărului de macrofage locale, la nivelul căilor respiratorii periferice, în parenchimul pulmonar cât și patul vascular, de asemenea creșterea numărului neutrofilelor activate și creșterea numărului limfocitelor, inclusiv Tc1, Th1, Th17 și IL3. Unii pacienți pot prezenta, de asemenea creșterea eozinofilelor, celulelor Th2 sau IL2. Aceste celule inflamatorii, împreună cu celulele epiteliate și alte celule structurale, duc la eliberarea unor mediatori inflamatori multipli[14]. Valorile crescute de mediatori inflamatori la pacienții cu BPOC atrag celulele inflamatorii din circulația sanguină (factori chemotactici), amplifică procesul inflamator (cytokine proinflamatorii), și produc modificări structurale (factori de creștere)[15]. Conform unui studiu, s-a observat că deficitul local de IgA se asociază cu diseminarea bacteriană, inflamația broșioloelilor și remodelarea bronșică[16].

3. BPOC cu component eozinofilic

3.1 Sindromul overlap BPOC- astmul bronșic (ACOS)

Este definit ca o limitare a fluxului aerian rezultată din suprapunerea BPOC și astmului bronșic

(AB). La aproximativ 30% dintre pacienții cu BPOC apare o reversibilitate semnificativă a fluxului aerian post bronhodilație, însă se pot observa alte caracteristici ale astmului bronșic cum ar fi niveluri crescute de eozinofile în spută și creșterea oxidului nitric (FeNO) în aerul expirat[17],[18]. Sunt descrise criteriile majore și criteriile minore pentru stabilirea ACOS. Frecvența exacerbărilor și spitalizărilor este mult mai mare la pacienții cu ACOS comparativ cu cei ce au doar BPOC izolat, în plus costurile generale se dublează în comparație cu pacienții doar cu AB[19]. Acest sindrom uneori este destul de dificil de a fi diagnosticat, întrucât pacienții întrunesc criteriile atât în favoarea astmului bronșic cât și a bronhopneumopatiei cronice obstructive, ceea ce impune schimbarea diagnosticului de mai multe ori pe parcursul vieții. Mai mulți autori sugerează că ACOS este format din mai multe endotipuri și fenotipuri heterogene cu mecanisme fundamentale diferite[20]. Pe când, un fenotip semnificativ al BPOC poate fi astmaticul fumător[21].

O altă particularitate este bronhopneumopatia cronică obstructivă cu component eozinofilic, astfel că până la 50-70% din pacienții cu BPOC prezintă eozinofile în căile aeriene. Se presupune și o echivalență, la o eozinofilie serică mai mult de 2%, ar corespunde cu eozinofile 3% în sputa indusă[22]. Mecanismul eozinofiliei în BPOC rămânând încă incomplet elucidat. Numeroase studii au arătat că numărul eozinofilelor serice pot fi un factor predictor pentru eficiența corticosteroizilor inhalatori (CSI), cu prevenirea exacerbărilor, prin urmare acest aspect pot ajuta clinicienii să analizeze eventualitatea unui răspuns combinând CSI la tratamentul de fond al pacientului cu preparate bronhodilatatoare, eventual, eozinofilia serică împreună cu evaluarea clinică, poate fi utilizată ca biomarker în decizia de administrare a CSI[22].

Bronhopneumopatia cronică obstructivă și fenotipuri

Fenotipuri clasice și fenotipuri noi

Un fenotip a unei boli eterogene prevede un subgrup de pacienți cu caracteristici similare. BPOC fiind o patologie multisistemică, complexă și cu evoluție cronică, impune dificultatea diferențierii fenotipice după criterii (clinice, epidemiologice, fiziopatologice, patobiologice), existând și anumite limite în funcție de numărul de criterii utilizate.

Se cunosc două fenotipuri clasice ale BPOC: fenotipul bronșitic cronic și fenotipul emfizematos. Clinic, bronșita cronică de definește prin tuse productivă pentru cel puțin trei luni în decursul unui an, cel puțin doi ani consecutivi. În timp ce emfizemul pul-

Tabelul 1.

Fenotipuri BPOC acceptate la scară largă

Fenotipul	Caracteristica
Fenotipul bronșitic cronic	Prezența tusei productive pentru ≥ 3 luni/an, cel puțin doi ani consecutivi
Fenotipul emfizematos	Emfizem pulmonar confirmat imagistic
Fenotipul exacerbator frecvent	Prezența a ≥ 2 exacerbări/an, sau ≥ 1 spitalizări
Fenotipul exacerbator rar	Prezența rară a exacerbărilor (una sau zero exacerbări)
Fenotipul overlap BPOC- astm bronșic	Limitarea persistentă a fluxului de aer cu mai multe caracteristici asociate de obicei cu astmul și mai multe caracteristici asociate de obicei cu BPOC (pacientul astmatic fumător)

Tabelul 2.

Fenotipuri BPOC în curs de dezvoltare

Fenotipul	Caracteristica
Fenotipul cașiectic	Indicele masei corporale $< 21 \text{ kg/m}^2$
Fenotipul overlap BPOC-bronșiectazii	Diagnostic BPOC confirmat și confirmare imagistică a bronșiectaziilor
Fenotipul emfizem predominant în lobii pulmonari superiori	Semne tomografice de emfizem pulmonar în lobii pulmonari superiori
Fenotipul cu declin rapid	Scădere rapidă a funcției pulmonare
Fenotipul sistemic sau al comorbidităților	Comorbidități importante, predominant cardiovasculare și metabolice
Fenotipul deficit de $\alpha 1$ -antitripsină	Condiție genetică cauzată de deficitul de $\alpha 1$ AT
Fenotipul BPOC la nefumători	Indus de expunerea la particule

monar, morfologic, reprezintă distrucția suprafeței pulmonare la nivel alveolar cu dereglarea schimbului gazos cu extindere spre bronșiiolele terminale[1].

E. Fragoso et al. în 2016 consideră că cele mai relevante fenotipuri clinice ale BPOC analizând criteriile precum (manifestările clinice, funcția pulmonară, evaluarea imagistică, suplimentar analiza generală a sputei și analiza generală a sângelui) sunt: a. fenotipul exacerbatorului cu bronșită cronică (2 sau mai multe exacerbări în decursul unui an, sau una sau mai multe spitalizări, clinic tuse cu spută cel puțin 3 luni în decursul unui an, timp de 2 ani consecutivi. Opțional- tomografia computerizată a toracelui (TC) evidențiază îngroșarea pereților bronșici, căile respiratorii de calibr mare și mediu impactate cu conținut mucos); b. fenotipul exacerbatorului cu emfizem (2 sau mai multe exacerbări în decursul unui an, sau una sau mai multe spitalizări, TC- *pattern* predominant emfizematos); c. fenotipul overlap BPOC- bronșiectazii (2 sau mai multe exacerbări în decursul unui an, sau una sau mai multe spitalizări, tabloul TC- bronșiectazii semnificative); d. fenotipul exacerbatorului rar cu puține simptome (mai puțin de 2 exacerbări/an, fără spitalizări, simptome rare, funcția pulmonară relativ păstrată); e. fenotipul exacerbatorului rar simptomatic, de obicei emfizematos (mai puțin de 2 exacerbări/an, fără spitalizări, dar cu

simptome pronunțate, toleranța la efort scăzută, funcțional hiperinflație pulmonară); f. fenotipul overlap BPOC-AB (*wheezing*, variabilitatea simptomelor, răspuns semnificativ postbronhodilatator, eozinofilie serică sau eozinofile în spută, susceptibilitate genetică)[23].

A. Corlateanu et al. în 2019 clasifică fenotipurile BPOC în fenotipuri BPOC acceptate la scară largă în ghidurile internaționale (Tabelul 1) și fenotipuri noi BPOC în curs de dezvoltare și studiere (Tabelul 2) [8].

Fenotipul sistemic sau al comorbidităților

Acest fenotip se caracterizează prin prezența a numeroase comorbidități metabolice, cardiovasculare sau altele la același pacient cu BPOC. Bronhopneumopatia cronică obstructivă coexistă frecvent cu alte afecțiuni care pot avea un impact major asupra prognosticului. Comorbiditățile sunt frecvente indiferent de gradul de severitate al BPOC conform clasificării GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*). Cele mai comune comorbidități întâlnite în asociere cu BPOC sunt bolile cardiovasculare, cancerul pulmonar, osteoporoza, cașexia, anxietatea și depresia, diabetul zaharat, sindromul metabolic, refluxul gastro-esofagian (BRGE), bronșiectazii, sindromul de apnee obstructivă în somn (SASO)[3].

Utilizarea abordărilor analitice, cum ar fi analiza clusterelor, a avansat studiul fenotipurilor. Acestea facilitează identificarea grupurilor unice de variabile asociate în încercarea de a identifica caracteristici care pot fi legate de rezultatele biologice și clinice semnificative ale bolii subiacente. Un studiu retrospectiv efectuat de către Rodrigo Varques Guillamet et al.[24] în anul 2018, și-a propus identificarea fenotipurilor clinice relevante prin aplicarea analizei clusterelor a comorbidităților. Durata studiului a fost de 3 ani, în studiu au fost incluși 3144 de pacienți, cu vârstă >40 de ani diagnosticați cu BPOC, 46% aveau vârsta >65 de ani, și 52% erau bărbați.

Un alt criteriu de includere a fost numărul de exacerbări. Indicele Charlson al comorbidităților era =2, și cele mai frecvente comorbidități au fost depresia (36%), insuficiența cardiacă congestivă (25%), obezitate (19%), cancer pulmonar (19%) și boli hepatice (18%). Astfel au fost obținute 9 cluster: depresie-BPOC, boală arterială coronariană- BPOC, boli cardiovasculare- BPOC, malignități- BPOC, malignități stadii avansate- BPOC, diabet zaharat- BPOC, boli renale cronice- BPOC, vârstă tânără, puține comorbidități, multe exacerbări- BPOC, atopie- BPOC. Acest studiu a avut și limitări cum ar fi absența datelor funcției pulmonare, testului de mers de 6 minute, chestionarele pentru evaluarea calității vieții. Astfel că, studiul dat confirmă fenotipurile anterioare ale BPOC și adaugă altele noi pentru a înțelege mai bine interacțiunea dintre BPOC și comorbidități. Tehnicile de grupare sunt cele mai valoroase atunci când fenotipurile obținute descriu etiologia, patogeneză sau caracteristicile clinice ale pacienților.

Abordări terapeutice bazate pe fenotipuri

Informațiile privind abordările terapeutice specifice în funcție de fenotip sunt în cercetare[23]. Ghidurile canadiene propun tratament bazat pe exacerbări frecvente sau rare²⁵, GOLD propune tratament bazat pe risc și simptome[1], iar ghidul spaniol propune tratamentul BPOC pe baza a patru fenotipuri clinice și severității bolii[26]. În timp ce E. Fragoso et al. sugerează o abordare farmacologică terapeutică bazată pe fenotip, luând în considerare cele șase fenotipuri clinice relevante propuse în studiu[23]. Fenotipul exacerbatorului cu bronșită cronică (BADLA+CSI/AcDLA+BADLA+CSI/AcDLA+PDE4i+mucolitice); Fenotipul exacerbatorului cu emfizem (AcDLA+BADLA/ AcDLA+BADLA+CSI/AcDLA+BADLA+CSI+metilxantine); Fenotipul overlap BPOC- bronșiectazii (BADLA+CSI/BADLA+mucolitice+macrolide îndelungat); Fenotipul exacerbatorului rar cu puține simptome (BADSA sau AcDSA/BADLA sau AcDLA); Fenotipul exacerbatorului rar simptomatic, de obicei emfizematos (BADLA+AcDLA/

BADLA+AcDLA+metilxantine); Fenotipul overlap BPOC-AB (BADLA+CSI/BADLA+CSI+AcDLA/BADLA+CSI+AcDLA+metilxantine).

Toate fenotipurile vor beneficia de măsuri non-farmacologice, cum ar fi renunțarea la fumat, vaccinarea antigripală și antipneumococică, minimum 150 min/săptămână de activitate fizică moderată până la intensă și programe de reabilitare pulmonară, educarea pacientului, inclusiv tehnica corectă de administrare a medicației inhalatorii, recunoașterea promptă a exacerbărilor și adoptarea unui stil de viață sănătos. Abordare personalizată, tratamentul să fie orientat către pacient și nu pe BPOC.

Concluzii

Bronhopneumopatia cronică obstructivă reprezintă o provocare de sănătate publică continuă, cu costuri sociale și economice ridicate. BPOC este o boală foarte complexă, cu un indice ridicat de morbiditate și mortalitate. BPOC este acceptată ca o condiție eterogenă cu endotipuri și fenotipuri multiple. Eforturile de identificare a subgrupurilor sau fenotipurilor sunt o provocare care a evoluat odată cu trecerea timpului, însă pe lângă fenotipurile BPOC bine cunoscute, deja acceptate pe scară largă, există noi fenotipuri ale bronhopneumopatiei cronice obstructive în curs de dezvoltare și aprobare. Scopul principal al identificării fenotipurilor, este de a oferi pacienților cea mai bună îngrijire medicală posibilă, adaptând abordarea terapeutică individualizată.

Abrevieri

BADLA- β_2 -agonist cu durată lungă de acțiune;
BADSA- β_2 -agonist cu durată scurtă de acțiune;
AcDLA- anticolinergic cu durată lungă de acțiune;
AcDSA- anticolinergic cu durată scurtă de acțiune;
PDE4i- inhibitor al fosfodiesterazei de tip 4 (nu este înregistrat în Republica Moldova).

Declarație de conflict de interese. Fără potențiale conflicte de interese.

Declarație de finanțare. Fără suport financiar.

Referințe bibliografice

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD).
2. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, et al. Global Strategy Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report. GOLD Executive Summary. *in Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195(5):557-582. doi:10.1164/rccm.201701-0218PP
3. 2. Ecaterina, S., et al., în Comorbiditățile în bronhopneumopatia cronică obstructivă (revista literaturii). în *Вестник Академии Наук Молдовы. Медицина*, 2021. 69(1): p. 165-169.
4. Miller, Joy et al. "Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort." *in Respiratory medicine* vol. 107,9 (2013): 1376-84. doi:10.1016/j.rmed.2013.05.001.

5. Cavallès, A., et al., Comorbidities of COPD. în *Eur Respir Rev*, 2013. 22(130): p. 454-75.
6. Corlateanu A, Covantev S, Mathioudakis AG, Botnaru V, Siafakas N. Prevalence and burden of comorbidities in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. în *Respir Investig*. 2016;54(6):387-396. doi:10.1016/j.resinv.2016.07.001
7. Barnes PJ. Inflammatory endotypes in COPD. în *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2019;74(7):1249-1256. doi:10.1111/all.13760
8. Corlateanu A, Mendez Y, Wang Y, Garnica R de JA, Botnaru V, Siafakas N. "Chronic obstructive pulmonary disease and phenotypes: a state-of-the-art." în *Pulmonology*. 2020;26(2):95-100. doi:10.1016/j.pulmoe.2019.10.006
9. Nikolaou V, Massaro S, Fakhimi M, Stergioulas L, Price D. COPD phenotypes and machine learning cluster analysis: A systematic review and future research agenda. în *Respir Med*. 2020;171. doi:10.1016/j.rmed.2020.106093
10. Henao MP, Craig TJ. Understanding alpha-1 antitrypsin deficiency: a review with an allergist's outlook. în *Allergy Asthma Proc*. 2017;38(8):98-107.
11. Barnes PJ. Inflammatory endotypes in COPD. în *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2019;74(7):1249-1256. doi:10.1111/all.13760
12. Joseph Loscalzo în HARRISON'S PULMONARY AND CRITICAL CARE MEDICINE, SECOND EDITION 2017.
13. Chapman KR, Chorostowska-Wynimko J, Koczulla AR, Ferrarotti I, McElvaney NG. Alpha-1 antitrypsin to treat lung disease in alpha1 antitrypsin deficiency: recent developments and clinical implications. în *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:419-432.
14. Sze MA, Dimitriu PA, Suzuki M, et al. Host response to the lung microbiome in chronic obstructive pulmonary disease. în *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(4):438-445. doi:10.1164/rccm.201502-0223OC
15. Katzenstein, Anna-Luise A et al. "Diagnosis of usual interstitial pneumonia and distinction from other fibrosing interstitial lung diseases." în *Human pathology* vol. 39,9 (2008): 1275-94. doi:10.1016/j.humpath.2008.05.009.
16. Barnes, Peter J. "Cellular and molecular mechanisms of asthma and COPD." în *Clinical science (London, England : 1979)* vol. 131,13 (2017): 1541-1558. doi:10.1042/CS20160487.
17. Carolan, Brendan J, and E Rand Sutherland. "Clinical phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease and asthma: recent advances." în *The Journal of allergy and clinical immunology* vol. 131,3 (2013): 627-34; quiz 635. doi:10.1016/j.jaci.2013.01.010.
18. Zeki AA, Jarjour NN. The Asthma-Chronic Obstructive Pulmonary Disease Overlap Syndrome: A New Take on an Old Concept. în *Ann Am Thorac Soc*. 2016 Sep;13(9):1440-2. doi: 10.1513/AnnalsATS.201606-493ED. PMID: 27627469; PMCID: PMC5059506.
19. Tho, Nguyen Van et al. "Asthma-COPD overlap syndrome (ACOS): A diagnostic challenge." în *Respirology (Carlton, Vic.)* vol. 21,3 (2016): 410-8. doi:10.1111/resp.12653.
20. Gerhardsson De Verdier M, Andersson M, Kern DM, Zhou S, Tunceli O. Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease Overlap Syndrome: Doubled Costs Compared with Patients with Asthma Alone. în *Value Heal*. 2015;18(6):759-766. doi:10.1016/j.jval.2015.04.010
21. Papi, A et al. "Partial reversibility of airflow limitation and increased exhaled NO and sputum eosinophilia in chronic obstructive pulmonary disease." în *American journal of respiratory and critical care medicine* vol. 162,5 (2000): 1773-7. doi:10.1164/ajrcc.
22. Negewo NA, McDonald VM, Baines KJ, Wark PA, Simpson JL, Jones PW, Gibson PG. Peripheral blood eosinophils: a surrogate marker for airway eosinophilia in stable COPD. în *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016 Jul 1;11:1495-504. doi: 10.2147/COPD.S100338. PMID:
23. Fragoso E, André S, Boleo-Tomé JP, Areias V, Munhá J, Cardoso J. Understanding COPD: A vision on phenotypes, comorbidities and treatment approach. în *Rev Port Pneumol (English Ed)*. 2016;22(2):101-111. doi:10.1016/j.rppnen.2015.12.001
24. Vazquez Guillamet R, Ursu O, Iwamoto G, Moseley PL, Oprea T. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes using cluster analysis of electronic medical records in *Health Informatics J*. 2018;24(4):394-409. doi:10.1177/1460458216675661
25. O'Donnell, Denis E et al. "Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease - 2007 update." în *Canadian respiratory journal* vol. 14 Suppl B, Suppl B (2007): 5B-32B. doi:10.1155/2007/830570.
26. Miravittles, Marc et al. "Spanish guideline for COPD (GesEPOC). Update 2014." în *Archivos de bronconeumologia* vol. 50 Suppl 1 (2014): 1-16. doi:10.1016/S0300-2896(14)70070-5.

CZU: 616.24-002-02:616-056.3+612.017.1

PNEUMONITA DE HIPERSENSIBILITATE – ACTUALITĂȚI CONCEPTUALE

Diana Calaraș

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Departamentul Medicină internă, Disciplina de Pneumologie și alergologie

Autor corespondent: Calaraș Diana, e-mail: diana.calaras@usmf.md

Rezumat

Pneumonita de hipersensibilitate (PH) este o boală pulmonară interstițială complexă cauzată de inhalarea cronică a unei varietăți de antigene la persoanele susceptibile și sensibilizate, asociată de regulă cu un mediu habitual sau profesional. Acest articol abordează dificultățile ce țin de diagnostic datorate tabloului clinic variat și a spectrului larg de antigene cauzale,

evidențiază avantajele metodelor diagnostice utilizate în conformitate cu ultimele recomandări ale ghidurilor de specialitate, precum și provocările ce țin de tratamentul pneumonitei de hipersensibilitate.

Cuvinte-cheie: antigeni; expunere; inflamație, fibroză

Summary

Hypersensitivity pneumonitis - conceptual updates

Hypersensitivity pneumonitis (HP) is a complex interstitial lung disease caused by chronic inhalation of a variety of antigens in susceptible and sensitized individuals, usually associated with a habitual or occupational environment. This article discusses the diagnostic difficulties due to the wide variety of clinical symptoms and the broad spectrum of causative antigens, highlights the advantages of diagnostic methods used according to the latest guidelines, and emphasizes the challenges of treating hypersensitivity pneumonitis.

Keywords: antigens; exposure; inflammation, fibrosis

Резюме

Эззогенный аллергический пневмонит - концептуальные нововведения

Эззогенный аллергический пневмонит (ГП) - это интерстициальное заболевание легких, вызванное хроническим вдыханием разнообразных антигенов у восприимчивых и сенсибилизированных лиц, обычно связанное с домашней или профессиональной средой. В данной статье обсуждаются трудности диагностики, обусловленные разнообразной клинической картиной и широким спектром антигенов возбудителя, освещаются преимущества диагностических методов, используемых в соответствии с последними рекомендациями, и проблемы лечения эззогенного аллергического пневмонита.

Ключевые слова: антигены; воспаление, фиброз

Introducere. Pneumonita de hipersensibilitate (PH) este o boală pulmonară interstițială complexă cauzată de o inflamație pulmonară, mediată imunologic, determinată de expunerea inhalatorie cronică la un spectru mare de antigene la persoanele susceptibile și sensibilizate, întâlnită de obicei la adulți și asociată în mod obișnuit cu un cadru profesional sau habitual [1].

De-a lungul timpului, conceptul de pneumonită de hipersensibilitate (PH), cunoscută și sub denumirea de „alveolită alergică extrinsecă” a evoluat. PH a fost descrisă pentru prima dată acum 100 de ani la fermierii expuși la fân mucegăit, denumită „plămânu fermierului” [2]. În prezent, sunt raportate peste 200 de antigene care cauzează PH și care se pot regăsi într-o gamă largă de profesii [3], „plămânu crescătorului de păsări” fiind cea mai frecventă [4]. Pe măsură ce ocupațiile profesionale au evoluat de-a lungul timpului, în special în țările industrializate, entități ca „plămânu muncitorului cu cafea”, „plămânu manipulatorului de ardei”, „plămânu lucrătorului în malț” etc. au fost înlocuite prin incidență de altele, cum ar fi PH indusă de lichidele de prelucrare a metalelor [5].

În funcție de tipul de antigen și de durata de expunere la un individ cu predispoziție genetică, boala poate avea o prezentare clinică eterogenă, care poate varia de la o sensibilizare asimptomatică la un anumit antigen la indivizii expuși, până la fibroza pulmonară progresivă [6] și se poate exprima printr-o mare varietate de *pattern*-uri imagistice, morfologice, precum și evolutive [1, 7]. Această eterogenitate a bolii implică o mare incertitudine în ceea ce privește stabilirea diagnosticului, în absența unui „standard de aur” în materie de diagnostic. În ultimii ani, s-au făcut progrese în ceea ce privește clasificarea PH, evaluarea diagnostică și algoritmul de management

la pacienții cu suspiciune de PH, cu multe provocări clinice rămase, în pofida publicării recente a două ghiduri internaționale [6, 8]. În prezent, diagnosticul este lăsat fie la latitudinea competenței specialiștilor pneumologi, fie stabilit în cadrul discuției unei echipe multidisciplinare (MDT), în baza unui istoric detaliat de expuneri, a datelor clinice și imagistice, a lavajului bronhoalveolar (LBA) și a testelor serologice precum și histologice [9].

Prognosticul PH poate fi îmbunătățit substanțial prin evitarea antigenelor [10], prin urmare, identificarea surselor de expunere poate asigura stoparea expunerii ulterioare.

Fiind predominant o boală de caracter inflamator, corticosteroizii precum și alte medicamente imunosupresoare, au un rol important, în timp ce antifibroticele arată rezultate promițătoare în evoluția progresivă a fibrozei pulmonare.

Acest articol prezintă o actualizare în ceea ce privește epidemiologia, diversitatea antigenelor, provocările de diagnostic și strategiile de gestionare a PH.

Epidemiologie

Considerând tabloul clinic variabil precum și lipsa consensului asupra unei definiții pentru PH, incidența și prevalența exactă a bolii în populația generală rămân necunoscute. Extrapolând rezultatele mai multor studii populaționale la populația generală, se estimează o incidență de 0,13-1,94 cazuri la 100 000 și o prevalență de 0,45-2,71 cazuri la 100 000 [11-13], care tinde să crească odată cu vârsta până la 11,2 cazuri la 100 000 la pacienții cu vârsta peste 65 de ani [11].

PH este o boală rară, care afectează predominant adulții cu vârsta medie de 50-60 de ani [14], bărbați și femei aproape în egală măsură [13, 15], cu unele variații locale, constatate în studiul epidemio-

logic din Marea Britanie, care a raportat că bărbații sunt afectați într-un cadru profesional de 4 ori mai frecvent decât femeile [14].

Se observă variații semnificative ale prevalenței PH de la o țară la alta, datorită factorilor geografici, climatici și sezonieri, tipului și cantității de antigeni, nivelului de industrializare, tehnicilor agricole și altor caracteristici ale mediului profesional. Ținând cont de cele menționate mai sus, povara estimată a PH variază între 0% și 81,3% din indivizii cu risc ocupațional ridicat [16].

Antigene și surse profesionale de expunere

În general, antigenele care declanșează PH sunt fie de origine organică (proteine de origine animală sau vegetală, bacterii și ciuperci), fie agenți anorganici, cum ar fi metalele și substanțele chimice [17]. Având în vedere ubicuitatea acestor antigene, PH poate apărea în orice mediu: ocupațional, habitual și recreațional. Cu toate acestea, fiecare al cincilea caz de PH are origine profesională, persoanele care lucrează în agricultură, industria alimentară, industria metalurgică, de prelucrare a lemnului, în construcții și în industria textilă având riscul cel mai mare (tabelul 1) [14, 18].

Aproximativ 30% din toate cazurile de HP pot fi atribuite expunerii la păsări (porumbei, papagali, peruși și canari, rațe, găște, lebede) și la produsele derivate din păsări, cum ar fi penele și dejecțiile [4], provocând „plămânul crescătorului de pasări”. Agricultură este a doua ocupație după frecvență, cu un spectru foarte larg de expuneri la locul de muncă. Vegetația în descompunere, silozul, fructele, legumele, semințele, solul și îngrășămintele organice (deșeurile organice, compostul) și pepinierele sunt surse comune de antigene atât bacteriene cât și fungice pentru PH.

Datorită evoluției practicilor ocupaționale, incidența „plămânului fermierului” este în scădere, în timp ce expunerile la diverse specii de bacterii, micobacterii și ciuperci prin aerosolii din apa contaminată au fost raportate din ce în ce mai des în activități ce presupun contactul cu apa, cum ar fi operatorii de strung, lucrătorii cu umidificatoare cu ultrasunete, fiare de călcat cu aburi, aparate de aer condiționat, căzi cu hidromasaj, piscine, culturi hidroponice și instrumente muzicale de suflat [5, 19].

Persoanele care lucrează în construcții și în industria de mase plastice sunt frecvent expuse la izocianați, substanțe cu greutate moleculară mică derivate din materiale plastice și poliuretani, care se găsesc de obicei în spumele de pulverizare izolatoare, lacuri, vopsele și acoperiri, recunoscute ca principala cauză a astmului profesional în țările industrializate [20], au demonstrat, de asemenea, că produc reacții de hipersensibilitate întârziată non-IgE. Unele studii ocupaționale sugerează că

prevalența PH indusă de izocianați ar putea ajunge până la 27% la lucrătorii expuși [21].

Tabloul clinic

În trecut, PH a fost clasificată în formele acute, subacute și cronice, criteriul de bază fiind durata simptomelor. Cu toate acestea, criteriile de definire a acestor forme au fost foarte vagi, ceea ce a dus la o suprapunere a formei subacute cu cea acută și cronică. Mai mult, această clasificare nu a reușit să arate o asociere cu prognosticul. Deoarece evoluția PH este direct determinată de gradul de asociere a fibrozei, două ghiduri recente [6, 8] au preluat conceptul de clasificare în două grupe, care a împărțit PH în non-fibrotică și fibrotică, două fenotipuri care reprezintă un spectru ce pornește de la inflamație pură până la un mix de inflamație cu fibroză cu grad diferit de extindere. Cu toate acestea, *Costabel et al.* sugerează să se păstreze PH acută ca entitate, datorită utilității sale în caracterizarea focarelor de PH observate în special în mediul profesional [22].

Tabloul clinic este eterogen și, în cea mai mare parte, nespecific, variind de la tuse, dispnee și oboșală, adesea asociate cu un sindrom pseudogripal intermitent, până la boala insidioasă, cu simptome nespecifice timp de săptămâni și luni. În cazul expunerilor masive la antigene, simptomele debutează în mod obișnuit după 6-8 ore de la expunere, adică de obicei la sfârșitul zilei de lucru, și se rezolvă după 24-48 de ore de la întreruperea expunerii, ceea ce înseamnă că pacientul poate prezenta simptome în timpul zilelor de lucru și se poate ameliora în weekendul în care nu lucrează. În schimb, expunerea la cantități reduse de antigene poate să nu aibă simptome clinice foarte expresive, iar corelația cu tura sau zilele de lucru ar putea fi absentă [5]. Un rezumat al prezentării clinice a celor două fenotipuri de PH este prezentat în tabelul 2.

Criterii de diagnostic

Există o mare incertitudine în ceea ce privește stabilirea diagnosticului de PH, deoarece nu există un test de diagnostic de referință. Confuzia crește și mai mult atunci când două ghiduri recente [6, 8] nu au ajuns la un consensus asupra criteriilor de diagnostic. Astfel, diagnosticul de PH poate fi comparat cu un puzzle care poate fi rezolvat prin potrivirea mai multor piese: a) caracteristici clinice (crepitații inspiratorii), b) identificarea expunerii, care include un istoric de expunere amănunțit și IgG serice împotriva potențialelor antigene (tabelul 1) utilizate fie pentru confirmare, fie pentru screening și, uneori, un test de provocare; c) aspect imagistic sugestiv; d) funcția pulmonară și e) limfocitoza LBA [6]. Ambele ghiduri au convenit că toate cazurile suspecte ar trebui discutate într-o echipă multidisciplinară formată din clinicieni, radiologi și medici igienști /de medicina muncii, atunci când este necesar, care va decide necesitatea unei biopsii pulmonare chirurgicale.

Expuneri ocupaționale pentru PH

	Locuri de muncă cu expuneri profesionale	Surse posibile de antigeni	
Agricultură	Fermieri	Vegetație în descompunere (fân, iarbă) și sol (ferme cu animale, cum ar fi bovine și cabaline)	<i>Absidia corymbifera</i> <i>Lichtheimia corymbifera</i> <i>Saccharopolyspora rectivirgula</i>
		Suprafețe de plante, fructe, Mediul de viață al albinelor Fecale de animale sau umane (sol cu îngrășământ organic)	<i>Pantoea agglomerans</i> <i>Streptomyces albus</i>
		Fân mucegăit, paie, material vegetal, semințe (floarea-soarelui, grâu, secară, orz, porumb, arahide în coajă, nuci pecan, mazăre), fasole (soia și produse din soia, boabe de cafea verde); cereale (porumb, orez, grâu); substraturi uscate (paie, semințe); aerul din mediile agricole și umane asociate;	<i>Thermophilic actinomycetes</i> (<i>Saccharopolyspora rectivirgula</i> , <i>Thermoactinomyces vulgaris</i> , <i>Thermoactinomyces sacchari</i>), <i>Pantoea agglomerans</i> <i>Wallemia sebi</i> , <i>Wallemia mellicola</i> <i>Wallemia muriae</i> ,
		Compost	<i>Streptomyces thermohygroscopicus</i> <i>Thermoactinomyces vulgaris</i> <i>Saccharomonospora viridis</i>
		Mușchi de turbă	<i>Saccharomonospora viridis</i> (<i>Thermoactinomyces viridis</i>) <i>Aspergillus</i> spp. (e.g. <i>Aspergillus fumigatus</i> , <i>Aspergillus niger</i>)
	Cultivatorii de ceapă	Coji de ceapă	<i>Penicillium</i> spp. <i>Aspergillus flavus</i> <i>Aureo pullulans</i> .
	Cultivatorii de cartofi	Cartofii mucegăiți	<i>Thermophilic actinomycetes</i> , <i>S. rectivirgula</i> , <i>T. vulgaris</i> , <i>Aspergillus</i> spp.
	Bagasoză	Melasa din trestia de zahăr, fân, paie, plante mucegăite	<i>Th. vulgaris</i>
	Cultivatorii de ciuperci	Compost contaminat, gunoi de grajd de ciuperci comestibile, sol prăfuit de fân	<i>Streptomyces albus</i> , <i>Streptomyces thermohygroscopicus</i>
	Crescătorii de pești	Hrana peștilor, Praful hranei peștilor	
Industria alimentară	Producătorii de cașcaval	Prelucrarea, spălarea brânzei	<i>Penicillium notatum</i> , <i>Penicillium viridicutum</i> , <i>Penicillium roqueforti</i> , <i>Penicillium verrucosum</i> , <i>Penicillium casei</i> <i>Aspergillus fumigatus</i> , <i>Aspergillus niger</i> , <i>Aspergillus pullulans</i>
	Brutarii	Făină contaminată, Enzima <i>Aspergillus</i> în agenții de panificație	<i>Aspergillus fumigatus</i> ;
	Preparatorii de sos de soia	Starter de fermentare pentru sos de soia	<i>Aspergillus oryzae</i>
	Muncitorii fabricii de salam	Praf de cârnați uscați Înveliș alb pe salam	<i>Penicillium glabrum</i> , <i>Penicillium</i> spp., <i>Aspergillus fumigatus</i>
	Viticulorii	Strugurii mucegăiți	<i>Botrytis cinerea</i>
	Muncitorii fabricii de vin (suberoză)	Plută mucegăită	<i>Th. viridis</i> , <i>A. fumigatus</i> , <i>Penicillium frequentans</i> , <i>Penicillium glabrum</i>
	Muncitorii fabricii de bere	Malț, orz mucegăit	<i>Asp. fumigatus</i> , <i>Asp. clavatus</i>
	Procesatorii de pește și produse de mare	Somonul	Proteinele de somon
Industria de prelucrare a lemnului	Lucrătorii cu coaja de arțar	Coaja de arțar mucegăită	<i>Cryptostroma corticale</i>
	Lucrătorii în lemn	Praf de stejar, cedru, mahon, pin și de molid, dispozitivele de tăiere contaminate	<i>Alternaria</i> spp., <i>praful de lemn</i> , <i>Rhizopus</i> spp., <i>Mucor</i> spp.
	Lucrătorii în lemn de esență tare	Lemnul uscat în cuptoare	<i>Paecilomyces</i>
	Plămânul pădurarului	Stejarul și arțarul	<i>Penicillium</i> spp.
Industria de prelucrare a metalelor	Operatorii de strunguri	Lichidele contaminate de prelucrare a metalelor	<i>Mycobacterium immunogenum</i> ; <i>Pseudomonas fluorescens</i>

Tabelul 2.

Tabloul clinic al pneumonitei de hipersensibilitate

	Expunerea la antigen	Debutul simptomelor	Simptome	Examen clinic	Evoluție	Prognostic
PH non-fibrotică	Expunere intermitentă la concentrații înalte de antigen, de obicei este un antigen identificabil	Ore sau zile după o expunere semnificativă	Tuse, dispnee, oboseală adesea asociată cu sindromul gripal intermitent (febră, frisoane, stare de rău, tuse, senzație de apăsare în piept, dispnee și cefalee) cu debut acut sau insidios	Crepitații bazale bilaterale fine și difuze, squeack-uri	Simptomele se rezolvă treptat în decurs de 12 ore până la câteva zile de la îndepărtarea expunerii. Pot să reapară în urma reexpunerii	În caz de evitare a expunerii poate avea un prognostic favorabil, cu posibilitatea de stabilizare sau recuperare completă.
PH fibrotică	Expunere continuă la o concentrație scăzută de antigene, de regulă este un antigen necunoscut	Luni după expunere	O boală insidioasă, fără episoade acute evidente. Dispnee progresivă, tuse, oboseală, stare de rău și/ sau pierdere în greutate.	Crepitații bilaterale, cianoză, cord pulmonar, hipocratism digital (la 50% dintre pacienți)	Fibroză pulmonară. Exacerbarea poate apărea în pofida evitării antigenului	Rate reduse de supraviețuire

Evaluarea expunerii

Istoricul ocupațional

PH poate fi dificilă de diagnosticat, deoarece semnele clinice și datele imagistice se pot suprapune cu alte pneumopatii interstițiale difuze (PID). Un istoric de expunere evident asociat cu un aspect imagistic sugestiv poate fi uneori acceptabil fără confirmare serologică sau histopatologică. Mai mult, un istoric de expunere intens sugestiv la un pacient cu un aspect imagistic de pneumonită interstițiale uzuală (UIP) ar putea face diferența între fibroza pulmonară idiopatică (FPI) și PH [23]. Astfel, istoricul de expunere/ocupațional ar trebui să fie un instrument de diagnostic obligatoriu în algoritmul de diagnostic al oricărui caz de PID.

S-a stabilit că PH cu expunere neidentificată se asociază cu un prognostic prost [10] și, din păcate, în aproape jumătate din cazurile de PH, antigenele incriminate nu pot fi recunoscute [24][23]. Mai multe măsuri ar putea contribui la creșterea șanselor de identificare a expunerilor:

a) colectarea unei anamneze de expuneri amănunțite, care ar putea fi facilitată prin utilizarea unor chestionare de mediu și profesionale relevante, care au mai multe șanse de a identifica un potențial agent declanșator în comparație cu anamneza clinică. Există mai multe chestionare propuse concepute pentru PID, dar majoritatea dintre acestea au inclus doar o listă limitată de expuneri și niciunul din aceste chestionare nu au fost validate. Un chestionar mai extins și mai mult axat pe PH este chestionarul de screening bazat pe dovezi pentru expunerile suspecte propus de *Petnak et al* [25], care ar trebui adaptat la zona geografică și la practicile ocupaționale locale pentru a-și maximiza eficiența;

b) implicarea unui igienist industrial, în vederea inspectării sistemelor clădirii, a colectării de probe

și a identificării expunerilor potențiale, altele decât cele evidente;

c) conștientizarea cu privire la semnificația potențială a unei expuneri specifice în mediul ocupațional în rândul lucrătorilor dintr-un mediu potențial periculos, care ar putea atribui simptomele respiratorii acute asociate cu febră și stare de rău nu numai unei infecții respiratorii acute, ci și să aibă o suspiciune personală de PH ca posibil diagnostic alternativ și să solicite mai devreme un consult medical.

IgG serice specifice

Determinarea IgG serice specifice împotriva antigenului incriminat este un instrument de diagnostic utilizat la pacienții cu PID care poate distinge PH cu o sensibilitate și o specificitate de 83 și, respectiv, 68% [26]. Într-un studiu amplu realizat de *Samson et al.* pacienții cu niveluri serice ridicate de IgG specifice au avut o probabilitate de aproape 10 ori mai mare de diagnosticare ulterioară a PH [27]. Majoritatea laboratoarelor au elaborat paneluri pentru PH și includ IgG specifice serice frecvente, în timp ce centrele specializate extrag antigene pentru testare din mediul pacientului, ceea ce ar putea fi o soluție mai bună în anumite cazuri. Cu toate acestea, trebuie remarcat faptul că anticorpii circulanți pozitivi nu dovedesc cauzalitatea [26], ci mai degrabă sunt markeri de expunere, deoarece multe persoane asimptomatice prezintă un nivel similar de răspuns umoral [3]. Acesta este motivul pentru care IgG specifice serice pozitive trebuie interpretate cu atenție, preferabil în context clinic și imagistic sugestiv, evitându-se astfel potențiale rezultate fals pozitive.

Teste de provocare prin inhalare de antigen

În urma inhalării unei soluții nebulizate care conține antigenul suspectat, se analizează datele

clinice, anumite teste de laborator, funcția pulmonară și rezultatele imagistice. Criteriile sugestive de rezultat pozitiv sunt extinse și, de obicei, sunt evaluate după 8-12 ore de la provocare și includ simptome respiratorii, apariția atât a semnelor clinice (tuse, dispnee), cât și a markerilor clinici și de laborator de inflamație (febră, proteină C reactivă, leucocitoză) precum și scăderea oxigenării sângelui și a funcției pulmonare. Procedura nu este standardizată și lipsește validarea, dar mai multe studii arată o sensibilitate și o specificitate care variază între 73% și, respectiv, 84% și 100% [28, 29]. Fiind un test de provocare, acesta posedă un risc de reacție severă, de aceea ar trebui să fie atribuit numai atunci când alte investigații au fost neinformativ și efectuate în centre specializate.

Lavajul bronhoalveolar

Deși nu este recunoscut în unanimitate ca un instrument util pentru diagnosticarea PH de către ghidurile actuale [6, 8], lichidul de lavaj bronhoalveolar (LBA) oferă nu numai dovada unei activări a limfocitelor T declanșate de o anumită expunere la un antigen, ci poate fi utilizat și pentru diagnosticul diferențial, atunci când se suspectează o infecție. Citometria în flux poate fi utilă pentru a susține un diagnostic de PH ori de câte ori raportul CD4+ la CD8+ are valori scăzute, cuprinse între 0,5 și 1,5, în timp ce rapoarte mai mari ar sugera sarcoidoza pulmonară, o altă afecțiune granulomatoasă cu limfocitoză în LBA. În cazuri limitate, în special la fumătorii înveterați, depistarea numărului de limfocite CD1a+ în lichidul LBA ar putea fi utilă pentru a distinge un stadiu inițial de histiocitoză cu celule Langherhans de HP. Cu toate acestea, din cauza variabilității ridicate, citometria în flux a LBA are o utilitate clinică limitată.

Este acceptat faptul că un procent ridicat de limfocitoză alveolară crește probabilitatea de PH. Astfel, un număr de limfocite >30% în LBA la un caz de PID poate crește nivelul de încredință a diagnosticului

la PH probabil și face ca biopsia pulmonară să nu fie necesară [6, 8]. Cu toate acestea, lipsa limfocitozei din LBA în tipul fibrozant nu o exclude [30], în timp ce absența limfocitozei în fenotipul non-fibrotic aproape că exclude posibilitatea PH [6]. Limfocitoza din LBA poate avea, de asemenea, un rol prognostic sugerând mai multă inflamație sau mai puțină fibroză, devenind un predictor al răspunsului pozitiv la tratament [31].

Din punct de vedere clinic, în scopuri diagnostice, LBA are cea mai mare utilitate în cazurile de PID, în special în cazurile cu simptome sugestive și istoric de expunere pozitiv, dar cu un *pattern* imagistic nedeterminat.

Imagistica toracică

Tomografia computerizată (HRCT) toracică este un pilon de bază pentru diagnosticul PH. La pacienții suspecți trebuie achiziționate două imagini: una în inspir profund și a doua în expir [8]. HRCT poate evidenția semnele de leziune parenchimatosa, în principal a spațiului interstițial, manifestată prin opacități de sticlă mată și atenuare mozaică, și de implicare a căilor respiratorii mici sugerată de prezența nodulilor centrilobulari prost definiți și de *air-trapping* [6]. Aceste caracteristici pot fi întâlnite atât în PH fibrotică, cât și în PH non-fibrotică (figura 1). Un alt semn imagistic aproape patognomic, care are o specificitate de 93% pentru diagnosticul de PH fibrotică este „semnul celor trei densități”, cunoscut anterior sub numele de „aspect de tobă”, care seamănă cu un mozaic de lobuli pulmonari cu densitate normală, alternând cu lobulii cu atenuare de sticlă mată și lobulii cu densitate scăzută și dimensiuni reduse ale vaselor datorită *air-trapping*-ului [32]. Pentru tipul fibrotic al PH opacitățile descrise anterior coexistă cu bronșiectaziile de tracțiune și „fagure de miere”, care, cel mai probabil, nu prezintă o distribuție preferențială, deoarece unele studii recente au constatat că doar 10% din cazurile de PH fibrotică au o predominanță în lobul superior [33, 34].

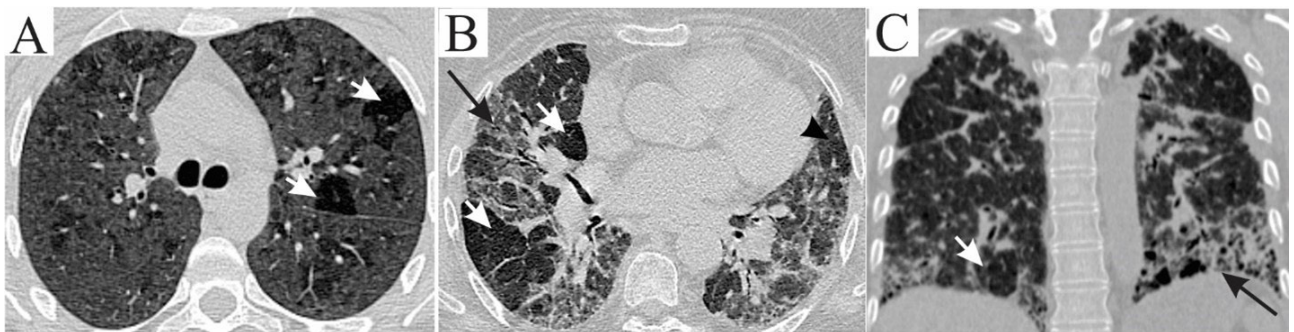


Figura 1. Aspecte imagistice ale pneumonitei de hipersensibilitate.

A. Secțiune axială. Săgețile albe prezintă zone de *air-trapping*, pe un fundal de sticlă mată distribuită difuz. **B.** Aspectul de 3 densități: săgeți albe – zone de densitate redusă, ce reprezintă *air-trapping*, capăt de săgeată neagră – densitate normală, săgeată neagră – zone cu densitate crescută reprezentată de opacități în „sticlă mată”. **C.** Secțiune frontală. Aspectul unei pneumonite de hipersensibilitate fibrotice, sugerată de prezența „fagurelui de miere” și bronșiectaziile de tracțiune (săgeată neagră) pe fundal de semnele obișnuite sugestive de PH – zona de *air-trapping* (săgeata albă).

Biopsia pulmonară

În cele mai multe cazuri suspecte de PH, obținerea unei piese de țesut pulmonar nu este necesară, iar diagnosticul se bazează pe tabloul clinic, pe un istoric de expunere pozitiv și pe un model imagistic sugestiv. Cu toate acestea, în cazurile neconcludente, după o discuție în cadrul echipei multidisciplinare, ar putea fi recomandată biopsia pulmonară. Există mai multe abordări pentru efectuarea unei biopsii pulmonare: biopsie transbronșică cu forceps, criobiopsie pulmonară transbronșică (TBLC) sau biopsie pulmonară chirurgicală (SLB). Selectarea metodei optime este determinată, de obicei, de fenotipul PH, comorbiditățile și starea funcțională a pacientului, riscurile de complicații legate de procedură, cum ar fi: potențialul de a induce o exacerbare acută, hemoragia, pneumotoraxul și, nu în ultimul rând - experiența locală în efectuarea procedurii. În ciuda randamentului diagnostic scăzut, de numai 37% (95% CI 32-42)[6], ghidul ATS/JRS/ALAT recomandă biopsia transbronșică cu forceps în cazurile care sugerează PH non-fibrotică în locul metodelor mai invazive de obținere a țesutului pulmonar, față de PH fibrotică, unde acestea din urmă sunt preferate [6]. Se estimează că TBLC are un randament diagnostic mai mare pentru HP (82%)[35], deși posedă un risc crescut de sângerare și pneumotorax. Cu complicații potențiale similare cu TBLC, dar cu un risc suplimentar crescut de exacerbări postprocedurale și de deces, având un randament de diagnosticare de 96%, SLB este standardul de aur pentru prelevarea de țesuturi [6].

Așa cum ar fi de așteptat, *pattern*-urile imagistice ale PH sunt reflectate de o gamă de modele histopatologice. PH non-fibrotică poate fi reprezentată morfologic printr-o triadă de leziuni care afectează atât interstițiul, cât și căile respiratorii mici, implicând în mod obișnuit cu preponderență regiunile centrale ale lobulului pulmonar secundar, fiind exprimat prin infiltrat inflamator limfocitar ca în pneumonia interstițială nespecifică celulară (NSIP) cu pneumonită organizantă focală, bronșiolită celulară și granuloame slab formate. Toate aceste *pattern*-uri morfologice pot fi însoțite de celule gigante multinucleate dispersate în diferite compartimente ale parenchimului pulmonar, predominant în interstițiul peribronhiolar. Alte trăsături caracteristice pentru PH sunt prezența incluziunilor citoplasmice, cum ar fi cristalele de colesterol, corpii Schaumann sau corpii asteroizi [36].

PH fibrotică este reprezentată morfologic de același fundal de pneumonită interstițială și bronșiolită cu fibroză suprapusă, având o distincție importantă față de alte boli fibrotice dată de distribuția bronhiolocentrică atât a inflamației, cât și a fibrozei, însoțită de prezența granuloamelor sau a celulelor gigante multinucleate [36]. Ocazional, pot fi detectate trăsături ale NSIP fibrotice și focare fibroblastice, semnul distinctiv al UIP [37].

Factori de prognostic

Evoluția PH poate fi influențată de un număr mare de factori: date demografice, expunerea la antigen, cronicizarea bolii, statutul de fumător, comorbidități, genetică și unele date clinice.

Vârsta mai înaintată este raportată ca fiind asociată cu o mortalitate crescută. Fernandez și colegii au constatat că pacienții cu vârste mai mari de 65 de ani au rate de mortalitate semnificativ mai mari în comparație cu cei mai tineri (115,9 vs. 37,5 la 1000 de persoane/an) [11]. Aceeași bază de date a înregistrat o supraviețuire mai proastă la pacienții de sex masculin, deși femeile au înregistrat o prevalență mai mare a PH [11].

Este interesant faptul că, deși în mod obișnuit efectul fumatului asupra plămânilor este nociv, în cazul a 2 boli granulomatoase, cum ar fi sarcoidoza și pneumonita de hipersensibilitate, fumatul poate fi, de fapt, asociat cu o scădere a incidenței bolii [38]. Cu toate acestea, chiar dacă publicații mai vechi au constatat că PH acută este mai puțin frecventă la fumători, pacienții care fumează sunt mai predispuși la dezvoltarea fibrozei pulmonare [39], astfel că fumatul este asociat cu o supraviețuire generală mai proastă la pacienții cu PH.

PH implică un antigen de mediu, prin urmare, evitarea antigenului este cheia pentru rezolvarea bolii. Deoarece în jumătate din cazuri antigenul nu poate fi identificat [5], evitarea expunerii ulterioare devine imposibilă. Există date contradictorii cu privire la impactul expunerii la antigen asupra evoluției bolii la pacienții cu PH. Evitarea completă a antigenului este asociată cu recidive rare și absența dezvoltării fibrozei la pacienții cu PH non-fibrotică, precum și cu rate mai înalte de supraviețuire, atât în cazul PH fibrotică, cât și non-fibrotică [10]. Totuși, în ciuda evitării complete a antigenului, pacienții cu PH fibrotică au dezvoltat fibroză pulmonară progresivă [40], sugerând probabilitatea expunerii la mai multe antigene concomitent.

În prezent, în majoritatea cazurilor, discriminarea între PH non-fibrotică și fibrotică se poate baza cu încredere pe caracteristicile HRCT. *Pattern*-ul fibrotic (UIP) imagistic, sau histopatologic este asociat cu un risc crescut de mortalitate [41]. Potrivit lui *Salisbury et al.* pacienții cu „*fagure de miere*” la HRCT au prezentat o rată de supraviețuire similară cu cea a pacienților cu FPI [42]. Mai mult, prezența „*fagure*”-lui la pacienții cu PH sugerează o fibroză progresivă, care se soldează, de asemenea, cu o rată de mortalitate mai mare. UIP-ul determinat în piesele bioptice pulmonare asociază un pronostic similar [6]. În schimb, opacitățile în „*sticlă mată*”, *air-trapping*-ul și atenuarea mozaică pe HRCT corelează cu o supraviețuire mai bună [43].

Aproximativ jumătate dintre pacienții cu PH fibrotică dezvoltă hipertensiune pulmonară, iar această complicație reflectă direct severitatea bolii

și, de asemenea, o supraviețuire mai proastă [44].

Este cunoscut faptul că funcția pulmonară are un rol predictiv la pacienții cu PH, valorile mai mici ale FVC și DLCO fiind legate de rate mai mari de mortalitate [45].

Alți biomarkeri derivați din celulele epiteliale alveolare de tip II în regenerare și din macrofagele alveolare (KL-6, YKL-40 și CCL17), sau markeri de autoimunitate (ANA pozitiv, tiroidită autoimună) au fost asociați cu progresia bolii, dar nu au fost validați [22].

În ciuda multitudinii de factori de prognostic al HP, nu se cunoaște semnificația și impactul clinic al acestora pentru un pacient individual.

Tratament

În prezent, nu există un consensus în ceea ce privește abordarea terapeutică a HP. Deoarece această PID are un caracter predominant inflamator, determinată de expunerea la un antigen, evitarea antigenului și terapia imunosupresoare reprezintă pilonul principal al tratamentului PH, în timp ce agenții antifibrotici prezintă rezultate promițătoare în fenotipul fibrotic progresiv al PH. O altă opțiune de tratament în caz de boală avansată este transplantul pulmonar.

După cum s-a afirmat anterior, identificarea și evitarea completă a antigenului, chiar dacă este destul de dificil de realizat, sunt esențiale pentru o evoluție favorabilă la pacienții cu HP. În special în mediul ocupațional, intervențiile unui igienist ar crește eficiența măsurilor de detectare a antigenului și de eliminare a acestuia din mediu.

Cele două tipuri de PH beneficiază de opțiuni de tratament ușor diferite, deși există puține dovezi care susțin această abordare terapeutică. Corticosteroizii sunt adesea medicamentele de elecție în PH non-fibrotică și, de obicei, schema de tratament constă în administrarea a 0,5 mg/kg/zi timp de 1-2 săptămâni, urmată de o scădere treptată până la o doză de menținere de 10 mg/zi. Există date care sugerează o ameliorare a funcției pulmonare în studiile ce urmăresc pacienții cu PH pe termen scurt, în timp ce tratamentul pe termen lung nu pare să prezinte vreun efect favorabil [46]. Atunci când este necesară utilizarea mai îndelungată a corticosteroizilor din cauza progresiei și/sau a recidivelor frecvente sau când evitarea antigenului nu este posibilă, agenții non-steroidieni, cum ar fi micofenolatul (MMF) și azatioprina (AZA), ar putea fi o opțiune de tratament optimă, cu mai puține efecte adverse în cazul terapiei combinate.

Pentru PH fibrotică, combinația cu AZA/MMF a fost asociată cu un risc de mortalitate similar cu cel al corticosteroizilor [47], în ciuda îmbunătățirii funcției pulmonare după 1 an, a mai puține evenimente adverse și a unei mai bune aderențe la tratamentul imunosupresor [48]. La pacienții cu PH fibrozantă

progresivă ar trebui luată în considerare terapia antifibrotică, în ciuda dovezilor limitate. În prezent, doar nintedanib a fost aprobat pentru utilizare în PH fibrozantă în mai multe țări [49], în timp ce pirfenidona a fost studiată doar în cohorte mici [50].

Prevenție

Evitarea expunerii la antigenul incriminat este esențială în prevenirea PH, acesta fiind motivul pentru care este importantă inspecția periodică a locului de muncă în vederea depistării potențialelor surse de antigeni. Deoarece majoritatea antigenelor sunt fie de origine bacteriană, fie fungică, utilizarea soluțiilor antimicrobiene și antifungice, precum și curățarea, îndepărtarea obiectelor deteriorate de acțiunea apei, dezinfectarea și sterilizarea echipamentelor, s-au dovedit a fi eficiente în reducerea încărcăturii de antigeni din mediu. Echipamentele de protecție personală, cum ar fi respiratoarele cu filtre de purificare a aerului și măștile, sunt capabile să limiteze inhalarea antigenelor, iar măștile de protecție anti-praf au o eficiență redusă în ceea ce privește protecția împotriva inhalării particulelor organice [22].

Declarație de conflict de interese: conflicte de interese nu se atestă.

Bibliografie:

1. Vasakova, M., Morell, F., Walsh, S., et al. *Hypersensitivity Pneumonitis: Perspectives in Diagnosis and Management*. In: *Am J Respir Crit Care Med*, 2017; 196(6): p. 680-689.
2. Campbell JM. *Acute symptoms following work with hay*. In: *BMJ*, 1932; 2: p. 1143-1144.
3. Nogueira, R., Melo, N., Novais, E.B.H., et al. *Hypersensitivity pneumonitis: Antigen diversity and disease implications*. In: *Pulmonology*, 2019; 25(2): p. 97-108.
4. Sullivan, A., Shrestha, P., Lanham, T., et al. *Bird Fancier's lung: An underdiagnosed etiology of dyspnea*. In: *Respir Med Case Rep*, 2020; 31: p. 101288.
5. Quirce, S., Vandenplas, O., Campo, P., et al. *Occupational hypersensitivity pneumonitis: an EAACI position paper*. In: *Allergy*, 2016; 71(6): p. 765-79.
6. Raghu G, M, R.-J., J., R.C., et al. *Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis in Adults. An Official ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline*. In: *Am J Respir Crit Care Med*, 2020; 202(3): p. e36-e69.
7. Selman M, Pardo A, King T E Jr. *Hypersensitivity pneumonitis: insights in diagnosis and pathobiology*. In: *Am J Respir Crit Care Med*, 2012; 186(4): p. 314-24.
8. Fernandez Perez, E.R., Travis, W.D., Lynch, D.A., et al. *Executive Summary: Diagnosis and Evaluation of Hypersensitivity Pneumonitis: CHEST Guideline and Expert Panel Report*. In: *Chest*, 2021; 160(2): p. 595-615.
9. Morell, F., Villar, A., Ojanguren, I., et al. *Hypersensitivity Pneumonitis: Challenges in Diagnosis and Management, Avoiding Surgical Lung Biopsy*. In: *Semin Respir Crit Care Med*, 2016; 37(3): p. 395-405.
10. Fernandez Perez, E.R., Swigris, J.J., Forssen, A.V., et al. *Identifying an inciting antigen is associated with improved survival in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis*. In: *Chest*, 2013; 144(5): p. 1644-1651.
11. Fernandez Perez ER, Kong AM, Raimundo K, et al. *Epidemiology of hypersensitivity pneumonitis among an insured population in the United States: a claims-based cohort analysis*. In: *Ann Am Thorac Soc*, 2018; 15: p. 460-469.

12. Karakatsani, A., Papakosta, D., Rapti, A., et al. *Epidemiology of interstitial lung diseases in Greece*. In: *Respir Med*, 2009; 103(8): p. 1122-9.
13. Kornum JB, Christensen S, Grijota M, et al. *The incidence of interstitial lung disease 1995-2005: a Danish nationwide population-based study*. In: *BMC Pulm Med* 2008; 8: p. 24.
14. Barber, C.M., Wiggans, R.E., Carder, M., et al. *Epidemiology of occupational hypersensitivity pneumonitis; reports from the SWORD scheme in the UK from 1996 to 2015*. In: *Occup Environ Med*, 2017; 74(7): p. 528-530.
15. Rittig, A.H., Hilberg, O., Ibsen, R., et al. *Incidence, comorbidity and survival rate of hypersensitivity pneumonitis: a national population-based study*. In: *ERJ Open Res*, 2019; 5(4).
16. Blanc, P.D., Annesi-Maesano, I., Balmes, J.R., et al. *The Occupational Burden of Nonmalignant Respiratory Diseases. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Statement*. In: *Am J Respir Crit Care Med*, 2019; 199(11): p. 1312-1334.
17. Pereira, C.A., Gimenez, A., Kuranishi, L., et al. *Chronic hypersensitivity pneumonitis*. In: *J Asthma Allergy*, 2016; 9: p. 171-181.
18. Calaraş D. *Pneumonita de hipersensibilitate-între dovezi și incertitudini*. In: *Bulletin of the Academy of Sciences of Moldova*, 2019; 32(2): p. 231-239.
19. Fishwick, D. *New occupational and environmental causes of asthma and extrinsic allergic alveolitis*. In: *Clin Chest Med*, 2012; 33(4): p. 605-16.
20. Vandenplas, O. *Occupational asthma: etiologies and risk factors*. In: *Allergy Asthma Immunol Res*, 2011; 3(3): p. 157-67.
21. Lhoumeau Adrien, Pernet Julien, Georges Marjolaine, Devilliers Yann, Dalphin Jean Charles, Camus Philippe, Bonniaud Philippe *Hypersensitivity pneumonitis due to isocyanate exposure in an airbag "welder"*. In: *European Respiratory Review*, 2012; 21: p. 168-169.
22. Costabel, U., Miyazaki, Y., Pardo, A., et al. *Hypersensitivity pneumonitis*. In: *Nat Rev Dis Primers*, 2020; 6(1): p. 65.
23. Morell, F., Villar, A., Montero, M.A., et al. *Chronic hypersensitivity pneumonitis in patients diagnosed with idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective case-cohort study*. In: *Lancet Respir Med*, 2013; 1(9): p. 685-94.
24. Salisbury, M.L., Myers, J.L., Belloli, E.A., et al. *Diagnosis and Treatment of Fibrotic Hypersensitivity Pneumonia. Where We Stand and Where We Need to Go*. In: *Am J Respir Crit Care Med*, 2017; 196(6): p. 690-699.
25. Petnak, T. and Moua, T. *Exposure assessment in hypersensitivity pneumonitis: a comprehensive review and proposed screening questionnaire*. In: *ERJ Open Res*, 2020; 6(3).
26. Johannson, K.A., Barnes, H., Bellanger, A.P., et al. *Exposure Assessment Tools for Hypersensitivity Pneumonitis. An Official American Thoracic Society Workshop Report*. In: *Ann Am Thorac Soc*, 2020; 17(12): p. 1501-1509.
27. Samson, M.H., Vestergaard, J.M., Knudsen, C.S., et al. *Serum levels of IgG antibodies against Aspergillus fumigatus and the risk of hypersensitivity pneumonitis and other interstitial lung diseases*. In: *Scand J Clin Lab Invest*, 2021; 81(6): p. 451-453.
28. Munoz, X., Sanchez-Ortiz, M., Torres, F., et al. *Diagnostic yield of specific inhalation challenge in hypersensitivity pneumonitis*. In: *Eur Respir J*, 2014; 44(6): p. 1658-65.
29. Ishizuka, M., Miyazaki, Y., Tateishi, T., et al. *Validation of inhalation provocation test in chronic bird-related hypersensitivity pneumonitis and new prediction score*. In: *Ann Am Thorac Soc*, 2015; 12(2): p. 167-73.
30. Fernandez Perez, E.R., Koelsch, T.L., Leone, P.M., et al. *Clinical Decision-Making in Hypersensitivity Pneumonitis: Diagnosis and Management*. In: *Semin Respir Crit Care Med*, 2020; 41(2): p. 214-228.
31. De Sadeleer, L.J., Hermans, F., De Dycker, E., et al. *Impact of BAL lymphocytosis and presence of honeycombing on corticosteroid treatment effect in fibrotic hypersensitivity pneumonitis: a retrospective cohort study*. In: *Eur Respir J*, 2020; 55(4).
32. Hamblin, M., Prosch, H. and Vasakova, M. *Diagnosis, course and management of hypersensitivity pneumonitis*. In: *Eur Respir Rev*, 2022; 31(163).
33. Chung, J.H., Montner, S.M., Adegunsoye, A., et al. *CT findings associated with survival in chronic hypersensitivity pneumonitis*. In: *Eur Radiol*, 2017; 27(12): p. 5127-5135.
34. Salisbury, M.L., Gross, B.H., Chughtai, A., et al. *Development and validation of a radiological diagnosis model for hypersensitivity pneumonitis*. In: *Eur Respir J*, 2018; 52(2).
35. Chami, H.A., Diaz-Mendoza, J., Chua, A., et al. *Transbronchial Biopsy and Cryobiopsy in the Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis among Patients with Interstitial Lung Disease*. In: *Ann Am Thorac Soc*, 2021; 18(1): p. 148-161.
36. Kitaichi M, Shimizu S, Tamaya M, Takaki M, Inoue Y., ed. *Pathology of hypersensitivity pneumonitis*. Clinical focus series, hypersensitivity pneumonitis, ed. Sharma OP. 2013, Jaypee Brothers Medical Publishers: New Delhi, India. 22-32.
37. Gaxiola, M., Buendia-Roldan, I., Mejia, M., et al. *Morphologic diversity of chronic pigeon breeder's disease: clinical features and survival*. In: *Respir Med*, 2011; 105(4): p. 608-14.
38. Murin, S., Bilello, K.S. and Matthay, R. *Other smoking-affected pulmonary diseases*. In: *Clin Chest Med*, 2000; 21(1): p. 121-37, ix.
39. Warren, C.P. *Extrinsic allergic alveolitis: a disease commoner in non-smokers*. In: *Thorax*, 1977; 32(5): p. 567-9.
40. Nishida, T., Kawate, E., Ishiguro, T., et al. *Antigen avoidance and outcome of nonfibrotic and fibrotic hypersensitivity pneumonitis*. In: *ERJ Open Res*, 2022; 8(1).
41. Akashi, T., Takemura, T., Ando, N., et al. *Histopathologic analysis of sixteen autopsy cases of chronic hypersensitivity pneumonitis and comparison with idiopathic pulmonary fibrosis/usual interstitial pneumonia*. In: *Am J Clin Pathol*, 2009; 131(3): p. 405-15.
42. Salisbury, M.L., Gu, T., Murray, S., et al. *Hypersensitivity Pneumonitis: Radiologic Phenotypes Are Associated With Distinct Survival Time and Pulmonary Function Trajectory*. In: *Chest*, 2019; 155(4): p. 699-711.
43. Chung, J.H., Zhan, X., Cao, M., et al. *Presence of Air Trapping and Mosaic Attenuation on Chest Computed Tomography Predicts Survival in Chronic Hypersensitivity Pneumonitis*. In: *Ann Am Thorac Soc*, 2017; 14(10): p. 1533-1538.
44. Oliveira, R.K.F., Ota-Arakaki, J.S., Gomes, P.S., et al. *Pulmonary haemodynamics and mortality in chronic hypersensitivity pneumonitis*. In: *Eur Respir J*, 2018; 51(6).
45. Ojanguren, I., Morell, F., Ramon, M.A., et al. *Long-term outcomes in chronic hypersensitivity pneumonitis*. In: *Allergy*, 2019; 74(5): p. 944-952.
46. Cano-Jiménez E, Rubal D, Pérez de Llano LA, Mengual N, Castro-Añón O, Méndez L, et al. *Farmer's lung disease: analysis of 75 cases*. In: *Med Clin.*, 2017; 149: p. 429-35.
47. Adegunsoye, A., Oldham, J.M., Fernandez Perez, E.R., et al. *Outcomes of immunosuppressive therapy in chronic hypersensitivity pneumonitis*. In: *ERJ Open Res*, 2017; 3(3).
48. Morisset J. *Use of mycophenolate mofetil or azathioprine for the management of chronic hypersensitivity pneumonitis*. In: *Chest*, 2017; 151: p. 619-625.
49. Flaherty, K.R., Wells, A.U., Cottin, V., et al. *Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases*. In: *N Engl J Med*, 2019; 381(18): p. 1718-1727.
50. Shibata, S., Furusawa, H. and Inase, N. *Pirfenidone in chronic hypersensitivity pneumonitis: a real-life experience*. In: *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*, 2018; 35(2): p. 139-142.