

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

Cu titlu de manuscris

CZU: 616.366-003.7-06-07-08

**STRELȚOV LIUBA**

**OPȚIUNI ÎN DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL COLEMIEI COLESTATICHE  
ÎN COMPLICAȚIILE LITIAZEI BILIARE**

**321.13 – chirurgie**

**Teza de doctor în științe medicale**

**Conducător științific:**

doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

321.13 – chirurgie

**Rojnoveanu Gheorghe,**

**Autor:**

**Strelțov Liuba**

**CHIȘINĂU, 2023**

© Strelțov Liuba, 2023

## CUPRINS

<b>ADNOTARE</b>	<b>5</b>
<b>ANNOTATION</b>	<b>6</b>
<b>АННОТАЦИЯ</b>	<b>7</b>
<b>LISTA TABELELOR</b>	<b>8</b>
<b>LISTA FIGURILOR</b>	<b>9</b>
<b>LISTA ABREVIERILOR</b>	<b>11</b>
<b>INTRODUCERE</b>	<b>13</b>
<b>1 COLEMIA COLESTATICĂ – O COMPLICAȚIE SEVERĂ ÎN LITIAZA BILIARĂ</b>	<b>21</b>
1.1. Colemia colestatică în litiaza biliară, generalități	21
1.2. Aspecte anatomico-funcționale ale zonei hepatobiliopancreatice importante în apariția și menținerea colemiei colestatice	22
1.3. Istoria naturală a colerezei, dereglările secreției biliare în colemie	27
1.4. Diagnosticul colemiei colestatice prezentă în complicațiile litiazei biliare	30
1.5. Managementul chirurgical în colemia colestatică litiazică, evaluarea eficacității diferitor metode de abordare	40
1.6. Concluzii la capitolul 1	47
<b>2. CARACTERISTICA MATERIALULUI CLINIC SI METODE DE CERCETARE</b>	<b>48</b>
2.1. Ipoteza de studiu, obiectul de studiu și direcțiile principale de cercetare	48
2.2. Caracteristica generală a materialului clinic de studiu	52
2.3. Metode de cercetare și managementul diagnostic în studiu	59
2.4. Tactici medico-chirurgicale	65
2.5. Metode de prelucrare statistică a rezultatelor	66
2.6. Concluzii la capitolul 2	67
<b>3. OPȚIUNI DIAGNOSTICE ÎN EVALUAREA COLEMIEI COLESTATICE LITIAZICE</b>	<b>68</b>
3.1. Manifestări clinice în colemia colestatică produsă în complicațiile litiazei biliare	68
3.2. Diagnosticul instrumental al colemiei colestatice în complicațiile litiazei biliare	70
3.3. Diagnosticul de laborator al colemiei colestatice în complicațiile litiazei biliare asociate cu icter colestatic	77
3.4. Concluzii la capitolul 3	80
<b>4. INTOXICATIA ENDOGENĂ HEPATICĂ ȘI STRESUL OXIDATIV ÎN COMPLICAȚIILE LITIAZEI BILIARE ASOCIATE CU COLEMIE COLESTATICĂ</b>	<b>82</b>

4.1. Stresul oxidativ și intoxicația endogenă hepatică în colelita colestatică litiazică	82
4.2. Influența decompresiei biliare asupra markerilor pro- și antioxidanți în colelita colestatică asociată complicațiilor litiazei biliare	88
4.3. Concluzii la capitolul 4	93
<b>5. PRINCIPII DE TRATAMENT ȘI TEHNICI OPERATORII ÎN SOLUȚIONARE 95 LITIAZEI BILIARE COMPLICATE ASOCIATE CU COLELITIE COLESTATICĂ</b>	
5.1. Opțiuni de tratament în colelita colestatică la pacienți cu litiază biliară cronică	95
5.2. Tratamentul secvențial la pacienți cu colecistită acută, colangită și colelita colestatică	100
5.3. Tratament chirurgical secvențial în pancreatita acută biliară și colelita colestatică	105
5.4. Concluzii la capitolul 5	109
<b>SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE</b>	<b>111</b>
<b>CONCLUZII GENERALE</b>	<b>127</b>
<b>RECOMANDĂRI PRACTICE</b>	<b>128</b>
<b>BIBLIOGRAFIE</b>	<b>130</b>
<b>ANEXE</b>	<b>145</b>
Anexa 1	146
Anexa 2	147
Anexa 3	148
Anexa 4	149
Anexa 5	150
Anexa 6	151
Anexa 7	152
Anexa 8	153
Anexa 9	154
Anexa 10	155
<b>DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII</b>	<b>156</b>
<b>CURRICULUM VITAE</b>	<b>157</b>

## ADNOTARE

Strelțov Liuba

### „Opțiuni în diagnosticul și tratamentul colemiei colestactice în complicațiile litiazei biliare”

Teză de doctor în științe medicale, Chișinău, 2023

**Structura tezei:** introducere, 5 capitole, sinteza rezultatelor obținute, concluzii generale, recomandări practice, bibliografie din 204 de titluri, 10 anexe. Teza este expusă pe 158 pagini de text de bază și este ilustrată cu 35 figuri și 20 tabele. Rezultatele sunt publicate în 31 de lucrări științifice.

**Cuvinte-cheie:** litiază biliară, icter colestactic, complicațiile litiazei biliare. colemie colestactică, diagnostic, tratament

**Scopul lucrării:** Ameliorarea rezultatelor tratamentului chirurgical secvențial la pacienți cu litiază biliară complicată și colemie colestactică asociată, prin evaluarea eficacității metodelor de investigație și estimarea modalităților optime tehnico-tactice.

**Obiectivele lucrării:** (1) Studierea premizelor de apariție, particularităților fiziopatologice, metodelor de diagnosticare a colemiei colestactice și managementul pacienților cu litiază biliară în fază de complicații și colemie asociată. (2) Aprecierea particularităților clinice, dereglărilor homeostatice și eficacității diferitor metode de investigație instrumentală în colemia colestactică, în funcție de complicația existentă. (3) Studierea comparativă a corelației intoxicației endogene și nivelului stresului oxidativ în diferite complicații ale litiazei biliare, cu aprecierea impactului acestora în selectarea termenilor și succesivității intervențiilor chirurgicale secvențiale. (4) Analiza randamentului diferitor tehnici de abordare și argumentarea eficacității tratamentului secvențial aplicat, în funcție de complicația existentă. (5) Elaborarea protocolului diagnostic-curativ specific diferitor complicații ale litiazei biliare asociate cu colemie colestactică.

**Noutatea și originalitatea științifică:** A fost realizat în premieră un studiu clinic multilateral la pacienții cu litiază biliară în fază de complicații și colemie colestactică asociată, prin estimarea particularităților aspectelor clinice, imagistice, biochimice și metodelor de tratament în diferite complicații. A fost efectuată o evaluare complexă sindromală a activității ficatului în patologii cu demonstrarea prevalenței inflamației mezenchimale și colestazei în toate complicațiile, cât și impactului lor în evoluția dereglărilor hepatoprive și hepatocitolitice. A fost demonstrată o activitate marcată de lipoperoxidare cu suprimare precoce a activității antioxidante în toate complicațiile. A fost evidențiată legătura directă în corelația nivelului de intoxicație endogenă și activității prooxidante în toate complicațiile, care s-a dovedit a fi mai accentuată în complicațiile infecțioase. A fost demonstrată posibilitatea utilizării discordanțelor valorice ale sistemelor pro- și antioxidant în argumentarea patogenică a amplorii intervenției chirurgicale și timpilor operatori. A fost elaborat și implementat în practică protocolul diagnostic-curativ specific diverselor complicații ale litiazei biliare asociate cu colemie.

**Problema științifică importantă soluționată:** în teză consistă în fundamentarea științifică a individualizării tacticilor și tehnicilor medico-chirurgicale în cazul abordării pacienților cu diferite complicații ale litiazei biliare asociate cu colemie colestactică și demonstrarea eficacității tratamentului secvențial în optimizarea managementului acestor pacienți, cu argumentarea etapelor și termenilor de intervenție.

**Semnificația teoretică:** Rezultatele cercetării completează studiile anterioare privind tratamentul sindromului de icter mecanic în litiaza biliară, evidențiind particularități clinice, diagnostice și de tratament dependent de factorul etiologic prevalent în apariția colemiei. A fost demonstrată corelația dintre intoxicația endogenă și suprimarea precoce a activității antioxidante în colemie cu dezvoltarea unui stres oxidativ sistemic în toate complicațiile examinate. A fost argumentată importanța decalajelor valorilor acestor parametri în selectarea timpilor intervenționale secvențiale. Rezultatele cercetării permit optimizarea managementului pacienților cu litiază biliară complicată și colemie colestactică asociată.

**Valoarea aplicativă a lucrării:** Rezultatele studiului pot fi utilizate ca dovezi elocvente în elaborarea unor strategii de tactică medico-chirurgicală. În baza lor au fost dezvoltate recomandări practice referitoare la opțiunile optime de diagnostic și tratament în diferite complicații ale litiazei biliare asociate cu colemie colestactică. De asemenea ele sunt utile pentru procesul didactic desfășurat cu medicinștii și medicii practicieni chirurgi.

**Implementarea rezultatelor științifice:** Rezultatele studiului, privind tactica de diagnostic și tratament, au fost implementate în activitatea secțiilor de chirurgie a SCM „Sf. Arh. Mihail”, în procesul didactic la Disciplina Chirurgie, Catedra de chirurgie nr.1 „Nicolae Anestiadi”, USMF „Nicolae Testemițanu”

## ANNOTATION

Streletov Liuba

### „Options in the diagnosis and treatment of cholestatic cholemia in complications of gallstones”

Thesis for PhD degree in medicine, Chisinau, 2023

**Structure of the thesis:** The thesis consists of the following compartments: introduction, 5 chapters, synthesis of the results obtained, general conclusions, practical recommendations, bibliography from 204 titles and 10 annexes. The thesis is exposed on 158 text pages and is illustrated with 35 figures and 20 tables. The results are published in 31 scientific papers.

**Keywords:** gallstones, cholestatic jaundice, complications of gallstones, cholestatic cholemia, diagnosis, treatment.

**Purpose of the study:** Improving the results of sequential surgical treatment in patients with complicated gallstones and associated cholestatic cholemia, by evaluating the effectiveness of investigation methods and estimating the optimal technical-tactical modalities.

**Objectives of the study:** (1) Studying the premises of occurrence, pathophysiological features, diagnostic methods of cholestatic cholemia and management of patients with gallstones in the phase of complications and associated cholemia. (2) Appreciation of clinical features, homeostatic disturbances and the effectiveness of different instrumental investigation methods in cholestatic cholemia, depending on the existing complication. (3) Comparative study of the correlation of endogenous intoxication and the level of oxidative stress in various complications of gallstones, with the assessment of their impact in the selection of the terms and sequence of sequential surgical interventions. (4) The analysis of the yield of different approach techniques and the argumentation of the effectiveness of the applied sequential treatment, depending on the existing complication. (5) Elaboration of the specific diagnostic-curative protocol for different complications of gallstones associated with cholestatic cholemia.

**Scientific novelty and originality:** For the first time, a multilateral clinical study was carried out in patients with gallstones in the phase of complications with cholestatic cholemia associated, by estimating the particularities of clinical, imaging, biochemical aspects and treatment methods. A syndromic complex evaluation of liver activity in the complications of gallstones associated with cholemia was performed with the demonstration of the impact of cholestasis and mesenchymal inflammation syndromes in the evolution of disorders of the hepatic synthesis function and hepatocytolysis. Marked lipoperoxidation activity and early suppression of antioxidant activity have been demonstrated in all complications. The direct relationship was highlighted in the correlation of the level of endogenous toxemia and pro-oxidant activity in all complications, which proved to be more pronounced in infectious complications. The possibility of using of the value discordances of the pro- and antioxidant systems in the pathogenetic argumentation of the extent of the surgical intervention and the operative times was demonstrated. The individualized diagnostic and treatment protocol for the various complications of gallstones associated with cholemia was developed and implemented in practice.

**Solved scientific problem:** in the thesis consists in the scientific substantiation of the individualization of medical-surgical tactics and techniques in the case of approaching patients with various complications of gallstones associated with cholestatic cholemia and the demonstration of the effectiveness of sequential treatment in optimizing the management of these patients, with the argumentation of the stages and terms of intervention.

**Theoretical significance:** The research results complete the previous studies on the treatment of the mechanical jaundice syndrome in gallstones, highlighting clinical, diagnostic and treatment particularities depending on the prevalent etiological factor in the occurrence of cholemia. The correlation between endogenous intoxication and early suppression of antioxidant activity in all complications of gallstones with the development of systemic oxidative stress was studied and established. The importance of the value gaps of these parameters in the selection of times of interventional stages was argued. The results of the research allow the optimization of the management of patients with complicated gallstones and associated cholestatic cholemia.

**Application value:** The results of the study can be used as eloquent evidence in the development of medical-surgical tactical strategies. Based on them, practical recommendations were developed regarding the optimal diagnostic and treatment options in various complications of gallstones associated with cholestatic jaundice. They are also useful for the didactic process carried out with doctors and medical practitioners.

**Implementation of the scientific results:** The results of the study, regarding the diagnosis and treatment tactics in cholestatic cholemia in patients with complicated gallstones, were implemented in the activity of the surgery departments of Hospital „St. Arch. Mihail”, in the didactic process at the Discipline of Surgery, Department of Surgery no.1 „Nicolae Anestiadi”, SUMF „Nicolae Testemițanu”.

## АННОТАЦИЯ

Стрельцов Люба

### „ Варианты диагностики и лечения холестатической холемии при осложненной желчнокаменной болезни”

Диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, Кишинэу, 2023.

**Структура диссертации:** введение, 5 ознакомительных глав, обобщение полученных результатов, выводы и рекомендации, библиография из 204 наименований, 10 приложений, 158 страниц основного текста, 35 рисунков, 20 таблиц. Результаты исследования опубликованы в 31 научных работах.

**Ключевые слова:** желчнокаменная болезнь, холестатическая желтуха, осложнения желчнокаменной болезни, холестатическая холемия, диагностика, лечение.

**Цель исследования:** Улучшение результатов последовательного хирургического лечения больных с осложненной желчнокаменной болезнью и сочетанной холестатической холемией путем оценки эффективности методов исследования и определение оптимальных технико-тактических способов лечения.

**Задачи исследования:** (1)Изучение предпосылок возникновения, патофизиологических особенностей, методов диагностики и тактики ведения больных с желчнокаменной болезнью в фазе осложнений и сопутствующей холемией. (2)Оценка клинических особенностей, гомеостатических нарушений и эффективности различных инструментальных методов исследования при холестатической холемии в зависимости от имеющегося осложнения. (3)Сравнительное изучение взаимосвязи эндогенной интоксикации и оксидативного стресса при различных осложнениях желчнокаменной болезни с оценкой их влияния на выбор сроков оперативных вмешательств. (4)Анализ результативности различных методов лечения и аргументация эффективности применяемого последовательного лечения в зависимости от имеющегося осложнения. (5)Разработка специфического лечебно-диагностического протокола при различных осложнениях желчнокаменной болезни, с сопутствующей холестатической холемией.

**Научная новизна работы:** Проведено многостороннее клиническое изучение у больных с осложненной желчнокаменной болезнью и сопутствующей холестатической холемией с оценкой особенностей клиники, биохимических анализов и методов лечения. Проведена комплексная оценка деятельности печени с демонстрацией влияния синдромов холестаза и мезенхимального воспаления, на развитие нарушений печеночных функций синтеза и цитолиза. Выраженная активность перекисного окисления липидов и раннее подавление антиоксидантной активности были продемонстрированы при всех осложнениях. Выявлена прямая линейная зависимость в соотношении уровня эндогенной интоксикации и про-оксидантной активности при всех осложнениях, которая оказалась более выраженной при инфекционных. Показана возможность использования результатов соотношений про- и антиоксидантной систем в патогенетической аргументации объема вмешательства и сроков операции. Разработан и внедрен в практику индивидуальный лечебно-диагностический протокол при различных осложнениях желчнокаменной болезни, ассоциированных с холемией.

**Главная решенная проблема:** в диссертации заключается в научном обосновании индивидуализации лечебно-хирургической тактики при лечении больных с различными осложнениями желчнокаменной болезни, с сочетанной холестатической холемией, и демонстрации эффективности последовательного этапного лечения, с аргументацией этапов и сроков вмешательства.

**Теоретическая значимость:** Результаты исследования дополняют предыдущие по лечению механической желтухи при желчнокаменной болезни, выделяя особенности клиники, диагностики и лечения в зависимости от преобладающего этиологического фактора холемии. Установлена линейная зависимость между эндогенной интоксикацией и ранним подавлением антиоксидантной активности при всех осложнениях желчнокаменной болезни с развитием системного оксидативного стресса. Подтверждена и аргументирована важность этих параметров при выборе времени этапов вмешательства. Результаты исследования позволяют оптимизировать тактику ведения больных с осложненными желчнокаменной болезнью и сочетанной холестатической холемией.

**Практическая значимость исследования:** Результаты исследования могут быть использованы в качестве доказательства при разработке лечебно-хирургической тактики. На их основе разработаны практические рекомендации относительно оптимальных вариантов диагностики и лечения этих патологий. Они также полезны для учебного процесса, проводимого с врачами резидентами и практикующими хирургами.

**Внедрение результатов исследования.** Результаты исследования относительно лечебно-диагностической тактики при холестатической холемии у больных с осложнениями желчнокаменной болезни внедрены в деятельность хирургических отделений больницы «Св. Арх. Михаил», в учебном процессе на кафедре хирургии № 1 «Николае Анестиади», ГМФУ «Николае Тестемицану».

## LISTA TABELELOR

<b>Tabelul</b>	<b>Denumirea</b>	<b>Pp.</b>
Tabelul 2. 1.	Evaluare statistică a loturilor de studiu	54
Tabelul 2.2.	Repartizarea pacienților conform criteriilor de vârstă	55
Tabelul 2.3.	Anamnesticul de litiază biliară cunoscut în loturile de studiu	56
Tabelul 2.4.	Solicitarea asistenței medicale la pacienții incluși în studiu	58
Tabelul 2.5.	Divizarea pacienților în funcție de severitatea icterului	59
Tabelul 2.6.	Metode de cercetare utilizate în studiu	59
Tabelul 3.1.	Semne clinice variabile în colemlia colestatică instalată în complicațiile litiazei biliare	69
Tabelul 3.2.	Variațiile diametrului coledocului în complicațiile litiazei biliare	72
Tabelul 3.3.	Evaluarea endoscopică a fluxului biliar la spitalizare în loturile de studiu	74
Tabelul 3.4.	Date de anchetă și rezultatele parametrilor de laborator la spitalizare	79
Tabelul 4.1.	Evaluarea comparativă în perechi a PMM, (Testul Tukey SD)	84
Tabelul 4.2.	Tabelul 4.2. Evaluarea comparativă în perechi a DAM, (Testul Tukey HSD)	85
Tabelul 4.3.	Evaluarea comparativă în perechi a SOD și CAT la spitalizare, (Testul Tukey HSD)	87
Tabelul 4.4.	Evaluarea gradului de endotoxemie și stresului oxidativ sistemic in loturi la spitalizare	88
Tabelul 4.5.	Valorile numerice ale PMM pre- și post- decompresie	90
Tabelul 4.6..	Valorile SOD și CAT peste 4 zile după decompresie	93
Tabelul 5.1.	Baterii de teste pre- și postdecompresie biliară	98
Tabelul 5.2.	Baterii de teste pre- și după drenare biliară	99
Tabelul 5.3.	Investigații de laborator la spitalizare	104
Tabelul 5.4.	Eficacitatea tratamentului conservativ în regresia pancreatitei acute biliare și colemliei la pacienții din studiu	107



## LISTA FIGURILOR

<b>FIGURA</b>	<b>DENUMIREA</b>	<b>Pp.</b>
Figura 1.1	Anatomia ectopică a canalelor sectorale biliare	24
Figura 1.2.	Variante de confluență a CBP și ductului Wirsung	26
Figura. 2.1.	Design-ul studiului	48
Figura 2.2.	Repartizarea pacienților în loturi de studiu și martor	53
Figura 2.3.	Repartizarea pacienților după gen în loturile de studiu	54
Figura 2.4.	Evaluarea comparativă a repartizării pacienților după vârstă în loturile de studiu	56
Figura 2.5.	Frecvența sindromului icteric în loturile de studiu dependentă de anamnezic de litiază biliară cunoscut	57
Figura 2.6.	Analiza comparativă a solicitării asistenței medicale primare în loturile de studiu	58
Figura 2.7.	Algoritm diagnostic în colelita colestatică	61
Figura 2.8.	USG în diagnosticul sindromului icteric (1- colecistită acută litiazică; 2- cale biliară dilatată cu d=2,4cm)	62
Figura 2.9.	CPGR endoscopică în diagnosticul colelitemiei colestatice (1- CBP dilatat, litiază coledociană)	63
Figura 2.10.	Colangiografie IRM în diagnosticul colelitemiei colestatice (1- coledocolitiază reziduală, coledoc dilatat, litiază coledociană).	63
Figura 2.11.	Laparoscopia în diagnosticul complicațiilor inflamatorii ale litiazei biliare asociate cu colelitemie colestatică (colecistită litiazică acută flegmonoasă plastron flax perivezical)	64
Figura 3.1.	USG în diagnosticul colelitemiei colestatice litiazice (1-litiază veziculară; 2- cale biliară intrahepatică dilatată; 3- cefalopaneas mărit; 4- coledoc dilatat)	70
Figura 3.2.	Duodenoscopia în diagnosticul colelitemiei colestatice litiazice (1- papilă stenozată, flux biliar absent; 2-papila Vater cu flux biliar prezent)	72
Figura 3.3.	CPGR endoscopică în diagnosticul colelitemiei colestatice litiazice (1-3 – litiază coledociană, 2 – cale biliară dilatată, 4 – coșul Dormia)	75
Figura 3.4.	IRM în diagnosticul colelitemiei colestatice litiazice (1- CBP dilatat; 2- calcul în porțiunea terminală CBP; 3- cai biliare intrahepatice dilatate; 4- sind.Mirizzi, calcul gigant)	76
Figura 3.5.	Laparoscopia în diagnosticul complicațiilor litiazice asociate cu icter colestatic (1- colecistită acută distructivă; 2- sindrom Mirizzi)	77
Figura 3.6.	Baterii de teste incluse în studiu	78
Figura 3.7.	Corelația parametrilor biochimici sindromali în loturile de studiu	80
Figura 4.1.	Evaluarea comparativă a valorilor PMM la spitalizare	83
Figura 4.2.	Evaluarea comparativă a valorilor DAM la spitalizare	85
Figura 4.3.	Corelația valorilor DAM și PMM la spitalizare	86
Figura 4.4.	Activitatea antioxidantă SOD și CAT la spitalizare	87
Figura 4.5.	Oscilația parametrilor PMM în complicațiile litiazei biliare asociate cu colelitemie colestatică	89

Figura 4.6.	Oscilația parametrilor DAM in complicațiile litiazei biliare asociate cu colemie colestatică	91
Figura 4.7.	Oscilația parametrilor SOD in complicațiile litiazei biliare asociate cu colemie colestatică	92
Figura 4.8.	Oscilația parametrilor CAT in complicațiile litiazei biliare asociate cu colemie colestatică	92
Figura 5.1.	Opțiuni de tratament în litiază biliară cronică și colemia colestatică (1 – PST cu litextracție endoscopică; 2 – coledoc cu d=3,5 cm, conține calcul gigant; 3 calcul intracoledocian cu d=3,0cm)	97
Figura 5.2.	Investigații instrumentale (USG: 1 -coledoc dilatat 2,0 cm, calcul vizibil 1.7 cm, GPGRE: 2- contrastare a porțiunii terminale a coledocului, 3- contrastare a ductului pancreatic)	99
Figura 5.3.	Secvență intraoperatorie - CBP drenată procedeul Kehr	100
Figura 5.4.	Opțiuni de tratament în complicațiile infecțioase ale litiazei biliare și icter colestatic (1 – drenare endoscopică internă a CBP; 2 – colecistectomie laparoscopică în colecistita acută; 3 – fistulocolangiografia a 5-a zi postoperator cu indicații pentru PST)	102
Figura 5.5.	Opțiuni de tratament în sindromul Mirizzi: 1 – colangiografia IRM în diagnosticul sindromului Mirizzi; 2 – coledocojejunostomie pe ansă a la Roux	103
Figura 5.6.	Secvențe și piese operatorii (1 – ulcer peptic antral gigant; 2- gastro-jejuno anastomoză pe ansă scurtă; 3- vezicula biliară în sindrom Mirizzi)	104
Figura 5.7.	Opțiuni de tratament secvențial în pancreatita acută biliară: 1 – PST oarbă; 2 – PST cu litextracție cu sonda cu balon; 3 – microlitiază colecistică caracteristică pacienților cu PAB	109

## LISTA ABREVIERILOR

<b>Abrevierea</b>	<b>Semnificația</b>
AAA	Anticorpii antialbumină
ALAT	Alaninaminotransferaza
ASAT	Aspartataminotransferaza
CAL	Colecistită acută litiatică
CAT	Catalaza
CBP	Calea biliară principală
CD	Coledocolitiază
CPGRE	Colangiopancreatografia retrogradă endoscopică
CPT	Colangiografia percutanată transhepatică
DAM	Dialhida malonică
EAES	Asociația Europeană pentru Chirurgie Endoscopică
ECG	Electrocardiografia
EUS	Ecoendoscopia
EUS-FNA	Ecoendoscopia cu aspirației cu ac fin
FA	Fosfataza alcalină
GGT	Gamaglutamiltranspeptidaza
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Peroxid
IE	Intoxicație endogenă
LAP	Leucinaminopeptidaza
MRCP	Rezonanța magnetică 3T regim colangiografic cu contrast
NO	Oxid nitric
O <sup>-2</sup>	Superoxid
OH	Hidroxid
PAB	Pancreatită acută biliară
PCR	Proteina C reactivă
PMM	Masa moleculelor medii
PST	Papilosfincterotomie endoscopică
PST „oarbă”	Papilosfincterotomie fără contrastare a căilor biliare
IRM	Colangiografia prin rezonanță magnetică

SA	Sistemul antioxidant
SO	Stress oxidativ sistemic
SOD	Superoxid dismutaza
TAP	Peptidul activator al tripsinogenului
THI	Testul Harmonic Imaging
TC	Tomografia Computerizată
USG	Ultrasonografia

## INTRODUCERE

**Actualitatea temei.** Din gama patologiilor chirurgicale ale organelor planșeului hepato-bilio-pancreatic, cele mai dificile în abordare sunt considerate maladiile manifeste de icter mecanic. Litiiza biliară este una dintre patologiile localizate în această zonă, cu o incidență de 10-15% în populația adultă, care se prezintă cu asocierea sindromului icteric [1, 2, 3].

Legitatea figurală ce exprimă aspectul unui pacient tipic, suferind de litiiază biliară este constituită din patru „F” – „*fat, fertile, female, after forty*” („grasă, fertilă, femeie, după 40 de ani”), care însă elucidează doar o latură a problemei bolii litiiazice. Latura opusă o constituie complicațiile litiizei biliare, care în pofida îmbunătățirii posibilităților de acces la asistența medicală, apariția a noi metode noninvazive și informative de diagnostic, rămân cu o incidență ridicată și solicită în permanență modernizarea metodelor diagnostice și tehnicilor de abordare [3, 4]. Conform datelor de literatură, gama de complicații în litiiza biliară variază cu prevalența colecistitei acute în 10-15% cazuri, litiizei căii biliare principale, pancreatitei, colangitei, hepatitei-satelit, li se atribuie o incidență mai redusă – de 2-10% [5, 6, 7]. Statisticile expun că, asociativ complicațiilor menționate, în stările date preexistente în 10-15% cazuri apare sindromul de icter colestatic – colorația în galben a tegumentelor, mucoaselor și organelor interne [7, 8]. Icterul colestatic instalat este o complicație severă, ce generează în timp dereglări morfo-funcționale, în unele cazuri ireversibile, cu un prognostic nefavorabil [6]. Coledocolitiiza în asociere cu litiiza colecistică, cât și formele reziduale ale acesteia au fost confirmate ca cea mai frecventă cauză a apariției icterului colestatic în litiiza biliară, fiind mai des întâlnite la pacienții vârstnici, purtători de mult timp ai litiizei biliare [9, 10, 11, 12]. Incidența litiizei căii biliare principale asociate cu litiiza colecistică este raportată variind între 13% și 17% cazuri [12, 13]. Coledocolitiiza reziduală este menționată la aproximativ 5-18% din pacienții colecistectomizați [10]. În literatură însă, prezența icterului colestatic este raportată și în complicațiile inflamatorii: colecistita acută cu pericolecistită, colangita, pancreatita acută, care sunt cunoscute cu o incidență mai mare în litiiază [14, 15].

Încadrat în cele 5 sindroame întâlnite cel mai frecvent în practica chirurgicală, sindromul de icter mecanic este elucidat în literatura de specialitate sub denumirea de icter chirurgical, fiind expus drept o urgență medico-chirurgicală, ce solicită o abordare cât mai precoce [3, 4]. Deși în ultimii ani s-au înregistrat progrese semnificative în diagnosticul și tratamentul sindromului de icter mecanic prezent în litiiza biliară, mai rămân însă multe probleme și

provocări [5, 7, 9]. Practica a demonstrat, că obiectivele principale ale unei intervenții chirurgicale la un pacient cu litiază biliară complicată și icter colestatic asociat sunt: rezolvarea litiazei biliare și decompresia tractului biliar, obținută ideal prin suprimarea obstacolului și reintroducerea bilei în tranzit [16]. Dezvoltând subiectul, Taylor T. (2018) a menționat, că tactica ideală de rezolvare a litiazei biliare complicate ar trebui să fie minim invazivă, „ușoară” pentru specialist și pacient, cu un număr mic de complicații și tehnică accesibilă pentru toate instituțiile medicale [17]. Opțiunile actuale de intervenție cunoscute sunt destul de diversificate – abordare clasică unimomentană, abord laparoscopic unimomentan, abord secvențial în ordinea endoscopie-laparoscopie, abord secvențial în ordinea laparoscopie-endoscopie, abord simultan laparo-endoscopic [18, 19, 20, 21]. Întrebarea care permanent solicită un răspuns este: care dintre aceste tehnici chirurgicale cunoscute sunt mai efective în diferite complicații ale litiazei biliare asociate cu icter colestatic și în ce termeni necesită a fi realizate?

Studiile prezintă informații, că intervențiile chirurgicale laborioase efectuate la apogeul perioadei „icterice” pentru restabilirea fluxului biliar, au demonstrat o evoluție cu un număr semnificativ de complicații postoperatorii și o mortalitate de 15-40% [12, 22], astfel deschizând un câmp mai larg pentru tratamentul chirurgical secvențial, care prezintă un tratament etapizat cu scopul principal - decompresia biliară în prima etapă și rezolvarea definitivă a litiazei biliare în etapa a doua [23, 24]. Implementarea tehnicilor miniminvasive în rezolvarea problemei a facilitat micșorarea complicațiilor în patologie, contribuind la utilizarea pe scară largă a tratamentului secvențial etapizat, desi, conform literaturii, în unele cazuri decompresia biliară efectuată și prin metode endoscopice induce o agravare a stării pacientului cu instalarea unor complicații evolutive severe, cauzate de perturbările severe existente homeostatice [18, 19].

În concepțiile actuale ale publicațiilor la subiect, icterul colestatic instalat în litiaza biliară este considerat drept un proces patogenetic multifactorial. Este știut, că în timp colestaza obstructivă provoacă tulburări funcționale variabile în mai multe sisteme și organe, cu cele mai severe repercusiuni în ficat [17, 23, 25]. Patofiziologic sindromul de icter colestatic reprezintă o stare de *colemie colestatică* care semnifică creșterea cantității de bilirubină și a altor compuși biliari în sânge prin trecerea bilei în circuitul sangvin [26]. Colemia survenită crește riscul unei evoluții trenante, imprevizibile.

Majoritatea autorilor, în studii ce vizează suprimarea activității metabolice a ficatului în icterul mecanic, asociază severitatea stării pacientului cu severitatea icterului, estimând

această stare de coleemie prin valori elevate ale bilirubinei sanguine, care desigur este un marker important [17, 23, 25, 27]. Cu toate acestea, luarea în calcul a unui singur indicator nu este suficientă pentru a evalua modificările complexe ce apar atunci când există o întrerupere a pasajului biliar. Tulburările funcționale grave induse de colestaza obstructivă provoacă inhibarea sistemului imunitar și mecanismele de hemostază, reduce în timp funcția de excreție a rinichilor și limitează funcția de barieră a tractului digestiv [28]. Aceste date servesc drept argument, că severitatea stării patologice este determinată de o verigă comună, formată din sindromul de intoxicație endogenă care este caracteristic tuturor grupelor de complicații ale litiazei biliare și apariția în aceste condiții a unui stres oxidativ sistemic [29, 30]. În ultima perioadă, mai multe publicații asociază schimbările metabolice hepatice în icter cu mecanismul universal de leziune celulară – stresul oxidativ [31, 32, 33]. Noțiunea de stres oxidativ în opinia a mai mulți cercetători, cuprinde toate deteriorările oxidative produse de radicalii liberi ai oxigenului. Este definit ca dezechilibrul dintre radicalii liberi – sistemele prooxidante și cele antioxidante, în condițiile în care oxidanții sunt mai mulți și prezintă un potențial distructiv asupra organismului uman [31]. Sau altfel spus, stresul oxidativ este declanșat de dezechilibrul dintre cantitatea de oxigen reactiv produs în organism și capacitatea acestuia de a-l elimina [33].

Intoxicația endogenă poate fi apreciată prin evaluarea a mai mulți parametri biochimici și corelațiilor lor, utile în definirea unor perturbări homeostatice într-o stare specifică patologică. Însă, actualmente există un concept unanim, care susține că drept biomarker universal al intoxicației endogene este considerat nivelul de „moleculele cu masă medie” (PMM), indiferent de starea patologică evaluată [34]. Moleculele cu masă medie sunt componente cu o activitate biologică ridicată și un spectru polifuncțional de acțiune ce se formează la intensificarea proteolizei nonenzimatică, inclusiv a proteolizei proteice sangvine. O caracteristică esențială negativă a moleculelor cu masă medie este capacitatea crescută biologică a compușilor acestui grup, acțiunea cărora agravează și mai mult tulburările existente, inducând formarea continuă a acestora cu apariția unui „cerc vicios”.

Severitatea intoxicației endogene reflectă dezechilibrul dintre formarea de endotoxine și capacitățile organismului de transformare și eliminarea biologică a acestora [34, 35].

Un alt aspect al problemei este - posibilitatea instalării icterului colestatic în diverse complicații ale litiazei biliare și de asemenea icterul poate surveni la pacienți cu teren neagrav, cât și cu tare severe concomitente, aspect ce cauzează manifestări diferite clinice și evolutive cu dificultăți în diagnostic și management [36].

Din cele expuse mai sus, este clar că colelilia colestatică asociată simultan complicațiilor liliazei biliare, provoacă dereglări profunde ale homeostazei cu un impact evolutiv imprevizibil.

În pofida numeroaselor studii la subiect, nu există o tactică acceptată, care ar clarifica termenii optimali de intervenție chirurgicală și volumul operator în cazul coleliliei liliazice dependent de complicația prezentă. De asemenea, analiza literaturii relevă puține studii cu referință la rolul intoxicației endogene în apariția și menținerea stresului oxidativ sistemic în complicațiile liliazei biliare asociate cu colelilie colestatică. Lipsesc informații, ce vizează implicațiile fiziopatologice ale intoxicației endogene hepatice în devierile stresului oxidativ în diferite complicații. Nu este studiată utilizarea decalajelor sistemelor pro- și antioxidant în posibilitatea de apreciere a termenilor optimali de intervenție chirurgicală în tratamentul secvențial utilizat la acești pacienți. Aceste constatări argumentează necesitatea unei cercetări complexe ale aspectelor patofiziologice, clinice, diagnostice și de tactică de tratament la pacienți cu liliază biliară în fază de complicații și colelilie colestatică asociată.

**Scopul cercetării:** Ameliorarea rezultatelor tratamentului chirurgical secvențial la pacienți cu liliază biliară complicată și colelilie colestatică asociată, prin evaluarea eficacității metodelor de investigație și estimarea modalităților optimale tehnico-tactice

**Obiectivele cercetării:**

1. Studiarea prezilelor de apariție, particularităților fiziopatologice, metodelor de diagnosticare a coleliliei colestatice și managementul pacienților cu liliază biliară în fază de complicații și colelilie asociată.
2. Aprecierea particularităților clinice, dereglărilor homeostatice și eficacității diferitor metode de investigație instrumentală în colelilia colestatică la pacienții cu liliază biliară, în funcție de complicația existentă.
3. Studiarea comparativă a corelației intoxicației endogene și nivelului stresului oxidativ în diferite complicații ale liliazei biliare, cu aprecierea impactului acestora în selectarea termenilor și succesivității intervențiilor chirurgicale secvențiale.
4. Analiza randamentului diferitor tehnici de abordare și argumentarea eficacității tratamentului secvențial aplicat, în funcție de complicația existentă.
5. Elaborarea protocolului diagnostic-curativ specific diferitor complicații ale liliazei biliare asociate cu colelilie colestatică.



### **Noutatea științifică a cercetării:**

- A fost realizat un studiu clinic multilateral al stării de coleemie la pacienții cu litiază biliară în fază de complicații și coleemie colestatică asociată, prin estimarea particularităților aspectelor clinice, imagistice, biochimice și metodelor de tratament;
- A fost efectuată o evaluare complexă sindromală a activității ficatului în complicațiile litiazei biliare asociate cu coleemie colestatică cu demonstrarea impactului valorilor elevate ale parametrilor caracteristici sindroamelor de colestază și de inflamație mezenchimală în evoluția dereglărilor hepatoprive și hepatocitolitice, de asemenea a fost demonstrată o activitate marcată de lipoperoxidare și suprimare precoce a activității antioxidante în toate complicațiile litiazei biliare asociate cu icter colestatic;
- A fost evidențiată legătura liniară directă în corelația nivelului de intoxicație endogenă și activității prooxidante în toate complicațiile, care s-a dovedit a fi mai accentuată în complicațiile infecțioase, servind drept un indiciu pentru o soluționare cât mai precoce;
- A fost demonstrată posibilitatea utilizării discordanțelor valorice ale sistemelor pro- și antioxidant în argumentarea patogenetică a riscului intervenției chirurgicale și timpilor operatori;
- A fost elaborat și implementat în practică protocolul diagnostic-curativ individualizat diverselor complicații ale litiazei biliare asociate cu coleemie.

**Problema științifică soluționată** în teză consistă în fundamentarea științifică a individualizării tacticilor și tehnicilor medico-chirurgicale în cazul abordării pacienților cu diferite complicații ale litiazei biliare asociate cu coleemie colestatică și demonstrarea eficacității tratamentului secvențial în optimizarea managementului acestor pacienți, cu argumentarea etapelor și termenilor de intervenție.

**Importanța teoretică și valoarea aplicativă a lucrării.** Rezultatele cercetării completează studiile anterioare privind tratamentul sindromului de icter mecanic în litiaza biliară. Cercetarea prezentă a analizat detaliat manifestările clinice, biochimice și rezultatele investigațiilor instrumentale, cu evidențierea caracteristicilor particulare prezente în diferite complicații ale litiazei biliare asociate cu coleemie colestatică. Analiza rezultatelor examenelor imagistice și endoscopice: USG, colangiografia IRM, TC, duodenoscopia și CPGRE în diferite complicații, a evidențiat semne specifice diagnostice pozitive, proprii fiecărei complicații, cu o importanță semnificativă practică. S-a demonstrat, că începând cu anamnestical de debut și examenul clinic obiectiv, pacienții din diferite loturi prezintă

particularități, care solicită modificări în tactica diagnostică-curativă cu aplicarea unor protocoale individualizate, specifice complicației prezente. A fost studiată și stabilită corelația liniară dintre intoxicația endogenă și suprimarea precoce a activității antioxidante în toate complicațiile litiazei biliare, cu dezvoltarea unui stres oxidativ sistemic. A fost confirmată și argumentată importanța decalajelor valorilor acestor parametri în selectarea timpilor operatori în tratamentul secvențial. Rezultatele cercetării permit optimizarea managementului pacienților cu litiază biliară complicată și coleemie colestatică asociată.

**Aprobarea rezultatelor obținute.** Rezultatele obținute în cercetare au fost prezentate și discutate la foruri științifice naționale și internaționale de specialitate:

- Congreșele Asociației Europene de Traumă și Chirurgie de Urgență (Lyon, 2010; Valencia, 2018);
- Edițiile 35-37 a Reuniunii chirurgilor din Moldova "Iacomi-Răzeșu" și Conferințele VI-VII Internaționale de chirurgie (Piatra-Neamț, România, 2013-2015);
- Al XXV Congres Internațional de Chirurgie, (Cluj-Napoca, România, 2010);
- Congresul Național de chirurgie, (Timișoara, România, 2012);
- Conferința Științifică Anuală a colaboratorilor și studenților USMF „Nicolae Testemițanu” (Chișinău, 2011-2022);
- Al XII-lea Congres al Asociației Chirurgilor „Nicolae Anestiadi” din Republica Moldova (Chișinău, 2015);
- Reuniunea Internațională de Chirurgie (Iași, România, 2016);
- Conferința Națională de Chirurgie (Iași, România, 2017);
- Conferința Științifică „Nicolae Anestiadi” – nume etern al chirurgiei basarabene” (Chișinău, 2016);
- Congresul VII Internațional al studenților și a tinerilor medici *MedEspera* (Chișinău 2018);
- Al XIII-lea Congres al Asociației Chirurgilor „Nicolae Anestiadi” și al III-lea Congres al Societății de Endoscopie, Chirurgie miniminvazivă și ultrasonografie „V.M.Guțu” din Republica Moldova (Chișinău, 2019);
- Congresul Național al Societății Române de coloproctologie (Iași, România, 2019);
- congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea USMF „Nicolae Testemițanu” (Chișinău, 2020);
- Congresul Național de Chirurgie (Sinaia, România, 2022);

- A XIX-ea sesiune a Zilelor Medicale Balcanice și al II-ea Congres de Medicină de Urgență din Republica Moldova (Chișinău, 2023).

**Rezultatele studiului au fost discutate și aprobate** la ședința Catedrei de Chirurgie nr.1 „Nicolae Anestiadi”, USMF „Nicolae Testemițanu” (proces verbal nr.13 din 07.07.2023); ședința Seminarului Științific de Profil – 321.13. Chirurgie; 321.14. Chirurgie pediatrică; 321.22. Urologie și andrologie, USMF „Nicolae Testemițanu” (proces verbal nr. 6.1 din 28 august 2023).

**Publicații la tema tezei:** La tema tezei au fost publicate 31 lucrări, dintre care articole în reviste internaționale din bazele de date Web of Science și SCOPUS – 1, în reviste naționale recenzate – 5, rezumate la congrese naționale și internaționale – 23, publicații fără coautori – 6, publicații metodice – 2, adeverință privind înscrierea obiectelor dreptului de autor și ale drepturilor conexe – 1, certificate de inovator – 3, acte de implementare – 2.

### **Sumarul compartimentelor tezei**

Manuscrisul tezei este expus în limba română, tehnoredactat la calculator. Teza cuprinde 5 capitole expuse pe 158 pagini text de bază și include introducere, reviu literaturii, 4 capitole ale cercetărilor proprii, concluzii generale și recomandări. Bibliografia conține 204 referințe. Lucrarea este ilustrată cu 35 figuri, 20 tabele, 10 anexe, declarația privind asumarea răspunderii și CV-ul autorului.

În **Introducere** este expusă actualitatea și importanța științifico-practică a subiectului abordat, scopul și obiectivele cercetării, noutatea și originalitatea, semnificația teoretică, valoarea aplicativă, problema științifică soluționată, aprobarea și implementarea rezultatelor științifice obținute.

Capitolul 1 „**Colemia colestatică – o complicație severă în litiaza biliară**” include analiza detaliată a datelor de literatură cu referire la noțiunea de colemie colestatică, aspecte anatomo-funcționale importante în apariția și menținerea colemiei în litiaza biliară, colereza și dereglările secreției biliare în colemie, aspecte clinice, diagnostice și opțiuni de management al pacienților cu sindrom de icter mecanic în litiaza biliară. Au fost identificate metodele moderne de diagnostic și tratament existente cu evidențierea părerilor contradictorii în utilizare și rezolvare. Au fost selectate problemele existente în domeniu, care au servit drept argumente pentru scopul și obiectivele cercetării ulterioare. Capitolul se finalizează cu concluzii la problemele ce persistă în domeniul de interes al cercetării preconizate.

Capitolul 2 **„Caracteristica materialului clinic și metode de cercetare”** redă baza metodologică a cercetării, metodele și tehnicile utilizate. Sunt descrise aspecte metodologice ale cercetării clinice, prezentate design-ul cercetării, caracteristica generală a materialului clinic – loturile de studiu și metodologia cercetărilor efectuate, metodele de prelucrare statistică a datelor obținute.

Capitolul 3 **„Opțiuni diagnostice în evaluarea colemiei colestatice litiazice”** prezintă rezultate ale metodelor de diagnostic selectate și utilizate în studiul clinic la pacienți cu litiază biliară complicată și colemie colestatică asociată. Au fost evaluate particularitățile aspectelor clinice, diagnosticului instrumental și diagnosticului de laborator cu evidențierea semnelor specifice și eficacității metodelor instrumentale de investigație utilizate în diferite complicații. Concluziile de la finele capitolului reflectă în totalitate rezultatele obținute.

Capitolul 4 **„Intoxicatia endogenă hepatică și stresul oxidativ în complicațiile litiazei biliare asociate cu icter colestatic”** conține rezultatele evaluării intoxicației endogene hepatice și stresului oxidativ sistemic cu evidențierea corelației directe între acești parametri în diferite complicații ale litiazei biliare asociate cu colemie colestatică. Este expusă influența decompresiei biliare asupra markerilor pro- și antioxidanți cu evidențierea persistenței unei activități antioxidante compromise imediat după decompresie, însă cu restabilirea echilibrului biologic la 4-5 zile, cu posibilitatea de utilizare a acestor date în aprecierea timpilor operatori în tratamentul etapizat utilizat în loturile de studiu.

Capitolul 5 **„Principii de tratament și tehnici operatorii în soluționarea litiazei biliare complicate asociate cu icter colestatic”** sunt analizate minuțios aspecte tactice și metodele utilizate în tratamentul pacienților din loturile de studii cu analiza comparativă a eficacității acestora și elaborarea protocolului diagnostic-curativ specific diverselor complicații ale litiazei biliare.

Compartimentul **„Sinteza rezultatelor obținute”** relevă sinteza detaliată a rezultatelor obținute și concordanța acestora cu datele din literatura de specialitate.

**Concluziile generale și recomandările practice** sunt bazate pe dovezile obținute în cercetare și corespund scopului și obiectivelor trasate.

**Cuvinte cheie:** litiază biliară, icter colestatic, complicațiile litiazei biliare. colemie colestatică, diagnostic, tratament

# 1. COLEMIA COLESTATICĂ – O COMPLICAȚIE SEVERĂ ÎN LITIAZA BILIARĂ

## 1.1. Colemia colestatică în litiaza biliară, generalități

Legată de un risc înalt al complicațiilor posibile, abordarea ficatului și a arborelui biliar, mereu a fost considerată o problemă dificilă în istoria chirurgiei [1, 5, 12, 37, 28, 39]. Confruntarea chirurgului în perioadele pre-, intra- și postoperatorii cu situații cu grad înalt de dificultate a solicitat în timp modernizarea și perfecționarea tehnicilor chirurgicale [8, 9, 37, 40, 41]. Conform statisticilor cele mai frecvente intervenții pe căile biliare intra- și extrahepatice sunt efectuate pentru litiaza biliară și complicațiile acesteia [18, 40, 41, 42, 43].

Evoluția asimptomatică, simptomatică și în fază de complicații a litiazei biliare a fost unul dintre subiectele de studiu, ce i-a preocupat mereu pe clinicienii secolului XX. Motivând prin lipsa îndelungată a simptomelor în patologie, Kehr (1901) și Osler (1908) au pledat pe conceptul absenței necesității unui oarecare tratament la acești bolnavi. Replica dată de W.J.Mayo (1911) susține, că singurul tratament al litiazei biliare atât simptomatice, cât și asimptomatice, este cel chirurgical deoarece complicațiile ce se pot instala în timp, prezintă un risc și dificultăți majore pentru pacient [3, 22, 23]. Disputa este actuală și azi, când progresele științifice în tratamentul patologiei au în arsenal: dizolvarea medicamentoasă a calculilor [45], fragmentarea mecanică, fragmentarea cu ultrasunet și fragmentarea cu unde laser a calculilor coledocieni [46, 47], coledocolitextrația endoscopică [49, 50, 51], cât și abordarea chirurgicală, atât laparoscopică cât și clasică [10, 38, 42, 52].

Însă, indiferent de utilizarea a noi tehnici și metodici de investigații și tratament rata complicațiilor în litiaza biliară se menține ridicată. Conform diferitor studii, rata acestora variază cu prevalența colecistitei acute în 10-15% cazuri. În ce privește, litiaza căii biliare principale, pancreatita, colangita, hepatita satelit – literatura relevă o incidență mai redusă de 2-10% [6, 17]. Statisticile prezintă că, asociativ complicațiilor menționate, în stările date preexistente în 8-10% cazuri apare sindromul de icter colestatic - colorația în galben a tegumentelor, mucoaselor și organelor interne în rezultatul întreruperii parțiale sau totale a pasajului biliar [8, 17]. Icterul mecanic instalat în complicațiile litiazei biliare, este o complicație severă, care generează în timp dereglări morfofuncționale, în unele cazuri

ireversibile, cu un prognostic nefavorabil [6]. Patofiziologic sindromul este reprezentat de dereglări metabolice caracterizate drept - stare de *colemie colestatică*. Termenul „cholemia” este de origine franceză și semnifică creșterea cantității de bilirubină și a altor compuși biliari în sânge prin trecerea bilei în circuitul sangvin [26]. Apariția icterului tegumentar la un pacient cu antecedente biliare sau litiază primar diagnosticată, impune diferențierea urgentă a unei colemii chirurgicale de cele hepatocelulară și hemolitică [5, 37, 53]. Dificultăți majore în diagnostic intervin la pacienții cu un teren hepatic agravat sau în cazul asocierii unui proces inflamator sever ce cuprinde întregul planșeu hepato-bilio-pancreatic. Este cunoscut faptul că intercalarea în timp a infecției în obstrucția litiazică generează suferința hepatocelulară satelită cu un impact sever evolutiv [1, 54].

Conform studiilor, sindromul de icter colestatic în litiaza biliară, este considerat drept o formă morfofuncțional - reversibilă de icter benign – „mai ușoară” comparativ cu icterele maligne [8, 40]. Statisticile însă relevă, că instalarea sindromului de icter colestatic în litiaza biliară complicată mărește riscul unei evoluții trenante și solicită o corectitudine și promptitudine în soluționarea acestor stări. Icterul colestatic în complicațiile litiazei biliare mai este cunoscut sub denumirea de icter chirurgical, având ca cauză principală coledocolitiază cu o incidență raportată între 13% și 37% cazuri [17, 19, 55]. Coledocolitiază reziduală la pacienți colecistectomizați îi revin 5-18% cazuri [10]. De asemenea sursele literare expun informații de prezență a colemiei colestatice și în complicațiile inflamatorii: colecistita acută cu pericolecistită, colangita, pancreatita, cunoscute ca cele mai frecvente în litiaza biliară [1, 2, 3].

## **1.2. Aspecte anatomofuncționale ale zonei hepatobiliopancreatice importante în apariția și menținerea colemiei colestatice**

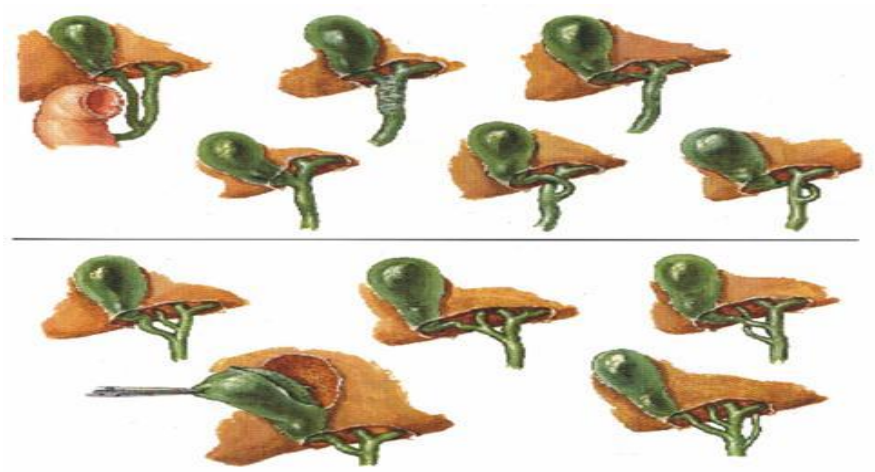
Colemia colestatică apărută în litiaza biliară ocupă un loc aparte în patologiile zonei hepato-bilio-pancreatice, nu numai prin prisma diagnosticului etiologic, dar și din punct de vedere a impactului complex asupra funcției organelor acestei zone [56, 57]. În realizarea unui diagnostic și aplicarea unui tratament adecvat o importanță deosebită este atribuită cunoașterii amănunțite a anatomiei și particularităților anatomice locale regionale.

Este cunoscut faptul că, anatomic ficatul, tractul biliar și pancreasul se dezvoltă embriologic concomitent din elemente comune, 3 muguri endodermali. Mugurele

endodermal cranial evoluează în doi lobi ai ficatului, în timp ce mugurele caudal devine vezică biliară, arbore biliar extrahepatic și pancreas ventral. Structura completă a veziculei biliare, canalelor biliare și ducturilor pancreatice se evidențiază în a 8-a săptămână de sarcină [58]. Fiind organe cu o structură parenchimotoasă, ficatul și pancreasul, de rând cu vascularizarea și inervația comună locoregională, se evidențiază prin conductele transportatoare: biliar și pancreatic, dotate cu funcții de evacuare a bilei și a sucului pancreatic în duoden. Căile biliare au fost comparate de către Leo Testut (1887) cu un arbore ale cărui ramuri sunt în parenchimul hepatic, iar rădăcina unică coboară în porțiunea duodenului descendent, unde în spațiul „subteran” se revarsă alături de un alt confluent – ductul *Wirsung* [59]. Căile biliare intrahepatice au menirea de transportare a bilei secretată continuu de hepatocite și sunt reprezentate de canalicule intralobulare, canalicule interlobulare, canalicule biliare ce fluidizează în canalele hepatice drept și stâng, care se unesc la nivelul hilului hepatic, formând ductul hepatic comun. Căile biliare extrahepatice sunt formate din calea biliară principală (canal hepatic comun și canal coledoc), având ca funcție transportarea bilei spre duoden, cât și calea biliară accesorie (vezicula biliară și canalul cistic), menirea cărora este de a stoca bila în perioadele interdigestive. Canalul coledoc are o lungime medie de 8-15 cm și un calibru de 3-8 mm. Are un traiect descendent, se angajează în spatele bulbului duodenal și retropancreatic, deschizându-se pe marginea internă a duodenului descendent printr-un orificiu comun cu canalul pancreatic. Vezicula biliară, situată în loja biliară pe suprafața viscerală a ficatului, la adult are o lungime medie de 8-10 cm cu o capacitate de circa 40 ml. Deși are o capacitate mult mai mică decât bila secretată continuu de ficat, o poate stoca datorită a două proprietăți: elasticitatea și plasticitatea pereților și capacitatea de resorbție selectivă, urmată de concentrarea bilei. Bila secretată de ficat ajunge prin intermediul sistemului biliar intra- și extrahepatic în perioadele interdigestive la nivelul colecistului, unde este stocată și unde suferă un proces de concentrare de 8-10 ori. Canalul cistic este o continuare a infundibulului vezicular. Mucoasa canalului cistic formează un sistem valvular spiralat – valvulele lui Heister [60]. Canalul cistic se întinde de la colul veziculei până la unirea cu ductul hepatic comun, joncțiune prin care se formează coledocul, are lungime de 3-4 cm și este situat în hilul și pediculul hepatic, având limita modală inferioară marginea duodenului [61].

O importanță primordială însă, o au varietățile amodale ale confluențelor biliare superioare, care prezintă premise pentru stază biliară cu litogeneză și mai frecvent instalarea complicațiilor icterigene. Convergențele biliare etajate apar în momentul în care canalele

sectoriale se deschid ectopic: duct cistic scurt deschis în regiunea hilului hepatic, deschis în hepaticul drept, într-un ducr accesoriu biliar și duct cistic lung cu o structură sinusoidă, deschis pe dreapta sau pe stânga coledocului, dar și separat în duoden (Figura1.1) [62].



**Figura1.1. Anatomia ectopică a canalelor sectoriale biliare [62]**

Topografic canalul coledoc este divizat în patru porțiuni: supraduodenală, retroduodenală, retropancreatică și intraparietală duodenală. Normal, deschiderea în duodenul descendent se află la aproximativ 10 cm de pilor. În mod obișnuit, coledocul fuzionează în peretele duodenului cu ductul pancreatic, formând ampula hepatopancreatică, ce se deschide la nivelul papilei duodenale mari în ampula Water. Deschiderea comună a celor 2 elemente anatomice este dirijată de un aparat sfincterian. Sistemul sfincterian de la nivelul părții terminale a coledocului, ductului pancreatic și ampulei a fost descris și poartă denumirea de sfincterul Oddi [60, 63, 64].

Un număr mare de savanți din secolul al 17-lea, precum Bidloo, Haller, Tiedemann, Bécourt, Bernard și Langerhans, care au studiat zona biliopancreatică au raportat variații anatomice ale sistemelor de excreție biliopancreatic. Bidloo (1685) a efectuat pioneratul în descrierea amănunțită a corelațiilor joncțiunii biliopancreatice, axându-se pe raportările anterioare ale Graaf (1671), precum că pancreasul poate prezenta două sau chiar trei ducte excretorii, contrar opiniei dominante [60]. În literatura morfologică actuală joncțiunea biliopancreatică este cunoscută sub denumirea de „carrefour biliopancreatic”. În această noțiune se includ ultimii 25 de mm ai coledocului distal, cât și 3-5 mm din canalul pancreatic



principal, locul de deschidere în peretele duodenal a conductelor biliară și pancreatică, aparatul sfincterian al canalelor sus-nominalizate și papilla duodenală mare cu părțile sale componente [64]. G.Lazlo (1984) considera că, papila duodenală mare reprezintă extremele distale ale ductelor biliar comun și pancreatic, determinând totodată remanierele morfologice și manifestările clinice în caz de afectare a arborilor respectivi; care ulterior manifestă impact în dereglarea stării morfofuncționale ale ficatului și pancreasului [60, 64]. Pancreasul, drept parte componentă a acestei joncțiuni, anatomic este situat retroperitoneal în fața vertebrelor L<sub>1</sub>–L<sub>2</sub>, având în componență capul, corpul unit cu capul printr-un segment mai îngust numit colul pancreasului și o porțiune mai subțire – coada, care atinge hilul splinei. Din punct de vedere anatomo-chirurgical se deosebesc două porțiuni: pancreasul drept sau duodeno-pancreasul și pancreasul stâng sau spleno-pancreasul. Prima este reprezentată de *capul de pancreas*, care este solitar anatomo-topografic, fiziopatologic și chirurgical, comunitar cu cadrul duodenal, cu căile biliare extrahepatice și canalele excretoare pancreatice, *a doua – corpul și coada* fixat prin aparat ligamentar cu splina. Parenchimul pancreatic este format din două tipuri de elemente secretoare, exocrine și endocrine. Cel exocrin are structură acinoasă și își varsă produsul de secreție în canalele colectoare, ce se deschid în *canalul Wirsung și Santorini* cu ieșirea prin *papila Vater* în duoden, iar cel endocrin se prezintă sub forma unor insule, situate în interstițiul conjunctiv din spațiile interlobulare și secretă hormoni, ce se varsă în mediul intern. Lungimea pancreasului variază între 12 și 22 cm, grosimea de 1,5-3 cm, înălțimea de 4,5 cm și greutatea de 60-115 gr [65].

Potrivit lui Anson variațiile de poziționarea pancreasului sunt numeroase. Au fost relatate poziționare transversă, ascendentă și diversă curbare a pancreasului, care pot avea un impact în mecanismele de îngreunare extrinsecă a pasajului biliar. La fel sunt prezentate numeroase variații topografice ale ducturilor *Wirsung și Santorini*. Mai rar, pancreasul se deschide în duoden prin trei conducte. Anomaliile pancreasului sunt adesea asociate cu diverticuloza duodenală și îndeosebi cu diverticuloza papilară, care au un impact semnificativ în dereglările de evacuare a bilei. Conform studiilor o cale pancreatică cu aspect sinuos favorizează staza secretului pancreatic – condiție inedită în apariția puseelor repetate de inflamație pancreatică, cu impact major în litogeneza colecistică și colemlia colestatică ce se poate asocia [63, 66].

De asemenea, importanță clinică în constituirea unei colestaze o are structura anatomică și permeabilitatea zonei oddiene, care la rândul său este constituită din ampula

hepatopancreatică (papilla Vater), aparatul sfincterian, suplimentat cu sistemul valvular, cât și duodenul drept rezervor pentru colectarea și utilizarea metabolică a bilei și a lichidului pancreatic. Multiple studii ale anatomiei joncțiunii ductului coledoc și pancreatic relevă structuri anatomice diferite, cu o deschidere a ambelor ducturi în ampulă în 70% cazuri, în unele cazuri însă canalele coledoc și Wirsung confluează între ele în „țeavă de pușcă”, manifestându-se prin diferite dimensiuni, sau se deschid separat (Figura 1.2) [63].



Deschidere comună în ampula Vater

Deschidere separată a căilor biliare și pancreatice

Deschidere în formă de „țeavă de pușcă”

**Figura 1.2. Variante de confluență a CBP și ductului Wirsung [63]**

Interrelațiile coledocului cu pancreasul demonstrează prezența unei game vaste de variații structurale ale confluenței bilio-pancreato-duodenale, iar diversitatea acestora capătă expresie morfometrică. Coledocul penetrează pancreasul în 30% din cazuri și pentru porțiunea terminală a coledocului este caracteristică reducerea esențială a diametrului – infundibulul coledocian. Coledocul se evidențiază prin raporturi complexe cu organele adiacente, în special cu capul pancreasului și peretele duodenal. Disfuncțiile în complexul biliopancreatoduodenal poate condiționa apariția reciprocă a patologiilor în sistemele biliar și pancreatic cu repercusiuni în alte organe și sisteme [67].

Anatomia aparatului sfincterian al căilor biliare, căii pancreatice și a sfincterelor duodenului este prezentată detaliat de Iu.Șuteu și coaut. (1983) [68]. Sunt relatate:

- sfincterul Mirizzi, situat la nivelul hepaticului comun, care în perioadele interdigestive împiedică refluxul bilei coledociene în arborele biliar superior;

- „sifonul vezicular” – format din infundibulul vezicular cu canalul cistic în forma de „S” culcat. În lumenul cisticului se găsesc o serie de valve spiralate, ce formează sfincterele lui Heister și Lütken, ultimul situat la nivelul canalului cistic în baza plicii spirale, numit de unii autori sfincter al colului veziculei;
- sfincterul coledocian descris de Boyden, situat la nivelul coledocului retropancreatic și intraparietal;
- sfincterele duodenale functionale: mediobulbar (Albot), medioduodenal (Busi-Kapandji), al genunchiului inferior (Ochsner) și al porțiunii a treia duodenale (Albot-Kapandji).

Spasmul sau hipotonia sistemului sfincterian stă la baza dischineziilor biliare, stazei și litogenezei. Fibrele musculare din structura sfincterului oddian sunt disociate de glande ramificate care conțin țesut conjunctiv și vase, care în inflamații repetate dezvoltă țesutul de scleroză cu apariția odditelor stenozante. Suman (2013) confirmă ipotezele și afirmațiile anterioare despre sinergismul aparatului sfincterian a patru zone anatomice, care asigură circulația bilei, inclusiv stocajul acesteia în vezicula biliară în perioadele interprandiale [62, 63, 68]. Contractura sfincterelor duodenale determină gradientе aspirative sau frenetive ale secrețiilor biliare și pancreatice. În urma studiilor complexe: radiomanometria biliară, investigații radiologice cu contrast, tubajul duodenal, s-a pus în evidență refluxul duodeno-biliar și duodeno-pancreatic prezent chiar și în condiții normale, apărut în urma modificărilor segmentare ale presiunilor intraluminale între sfincterele descrise mai sus [68]. Arianoff și coaut. (1982) disting alături de aceste refluxuri „de forță” prin hiperpresiune refluxul „de faiblesse”, consecința unei hipotonii bilio-duodeno-pancreatice [67]. Manifestându-se prin hipokinezie duodenală, duodenostaza stă la baza modificărilor funcționale și organice ale zonei gastro-duodeno-hepato-bilio-pancreatice. Deci, presiunea duodenală are o importanță majoră în reglarea jocului sfincterian și tonusului canalelor, dirijând hidrodinamica biliopancreatică. [68]. Cunoașterea particularităților anatomico-funcționale ale acestui complex permit abordarea aplicativă cu corijarea artificială a fluxului biliar și pancreatic prin diferite manevre chirurgicale.

### **1.3. Istoria naturală a colerezei, dereglările secreției biliare în coleemie**

Bila, produsul de secreție externă a ficatului, este rezultatul activității hepatocitelor, care primesc la polul sinusoidal diverși constituenți plasmatici, pe care îi elimină la polul biliar, împreună cu alți compuși sintetizați. Secreția bilei – *colereza*, se efectuează prin mecanisme complexe și încă insuficient clarificate. Acestea par să se realizeze inițial prin filtrare,

proporțională cu debitul sangvin hepatic (glucoza, apa, săruri,  $K^+$ ,  $Cl^-$ ), urmată de secreție activă cu consum de energie cu sediu predominant hepatocitar (acizii biliari, sărurile biliare) și secreție – reabsorbție în ducturile și canalele interlobulare (apa,  $Na^+$ ,  $Cl^-$ ), așa numitul „debit biliar ductular”, care modifică bila canaliculară. Celulele ductulare reabsorb activ acidul ursodezoxicolic, schimbându-l pentru bicarbonat. În acest fel acizii biliari sunt recirculați de ficat, pentru a fi reexcretați, aspect cunoscut sub numele de „sunt colehepatic” [69]. Secretată permanent cu un debit mediu de 15 ml/kg în 24 ore, bila se acumulează în perioadele interdigestive în vezicula biliară, de unde este eliminată în duoden în timpul digestiei. Reglarea secreției și fluxului biliar este realizată prin două mecanisme. Mecanismul principal îl constituie reglarea umorală, realizată prin intermediul unor hormoni locali: secretina, gastrina, colecistochinina, glucagonul, histamina etc. Reglarea prin intermediul sistemului nervos vegetativ prezintă mecanismul secundar. *Bila* prezintă un lichid apos, conținând compuși anorganici, ce corespund celor plasmatici, atât calitativ cât și cantitativ, cât și compuși organici [70]. Acizii biliari reprezintă principala constituienți organici – 50% din reziduul uscat. Fosfolipidele constituie 20% din lipidele biliare și au ca reprezentant principal lecitinele - 96% din total. Colesterolul constituie doar aproximativ 4% din totalul solidelor biliare și 6% din greutatea lipidelor biliare, însă este un component important în litogeneză. Produs de ficat, ultimul se elimină prin bilă atât de sine stătător (59%), cât și sub forma sărurilor biliare sintetizate din colesterol (41%). Produsul final al catabolismului hemoglobinei - pigmenții biliari, constituie 2% din componentele solide ale bilei, cu principalul reprezentant – bilirubina, descărcată în condițiile unei hemolize fiziologice în cantități constante de aproximativ 300 mg /24 ore. În condiții fiziologice bilirubina neconjugată este transportată sanguin de albumine. Intrată în celulă, se leagă de o proteină specifică numită ligandină, care are menirea prevenirii refluxului acesteia în sânge [71]. Bilirubina neconjugată liposolubilă este transformată în bilirubină hidrosolubilă sub acțiunea enzimei microsomale bilirubin – uridindifosfat - glucuroniltransferaza și eliminată în bilă. Conținutul normal al bilirubinei în plasmă este sub 22  $\mu\text{mol/l}$  (1 mg%). Nivelul sub 50  $\mu\text{mol/l}$  (>2 mg%) nu conduce la depunerea evidentă tisulară a pigmentului, prezentând numai un subicter. Icterul devine manifest la valori peste această limită (<2 mg%), iar la o bilirubinemie totală de peste 250  $\mu\text{mol/l}$  (<12 mg%), legătura cu albumine nu mai are loc și bilirubina se depune în neuroni, predilect nucleii motori extrapiramidali, determinând sindromul icterului nuclear, encefalopatia hepatică. Prezența pigmenților biliari în urină presupune conjugarea bilirubinei în ficat, deoarece numai în această formă ultima

devine hidrosolubilă și poate fi eliminată de rinichi. Din acest motiv bilirubinuria lipsește în icterele prehepatice, fiind prezentă în cele hepatice și obstructive. De menționat faptul, că bilirubina directă, fiind hidrosolubilă colorează mai intens tegumentele, spre deosebire de forma indirectă, care este liposolubilă și mai puțin colorantă [72, 73]. Bilirubina în valori crescute este una din componentele de bază ce confirmă o coleemie. Efectele toxice ale hiperbilirubinemiei influențează negativ apărarea imună celulară și umorală a organismului. Nivelul seric al fracției conjugate de peste 300  $\mu\text{mol/l}$  ( $<13 \text{ mg/\%}$ ) este considerat drept o contraindicație pentru chirurgie. Valoarea critică a fracției conjugate pentru o ființă umană, este apreciată la 375  $\mu\text{mol/l}$  ( $<15 \text{ mg/\%}$ ) [53]. Este demonstrată acțiunea toxică a bilirubinei asupra celulelor. În concentrații mari aceasta decuplează fosforilarea oxidativă în mitocondrii, inhibând o serie de sisteme enzimaticice, în neuroni inhibă biosinteza ARN și a proteinelor, cât și metabolizarea glucozei. Stresul oxidativ, ce survine în asemenea situații, se definește ca dezechilibrul dintre radicalii liberi – sistemele prooxidante și antioxidanți, în condițiile în care oxidanții sunt mai mulți, având un potențial distructiv asupra organismului uman [74]. Prezența unei peroxidări marcate a lipidelor, ce apare în intoxicația endogenă asociată colestazei, este cunoscută în literatură [75]. În funcție de intensitate, stresul oxidativ se poate desfășura atât în interiorul, cât și exteriorul celulei organelor compromise. Stresul intracelular poate conduce la necroza celulară sau la o dezorganizare mai mult sau mai puțin marcată a celulei. Stresul oxidativ extracelular de asemenea este citotoxic. Radicalii liberi, ce apar în aceste condiții, sunt substanțe care derivă din compuși oxidați incomplet, având în structura acestora grupări de oxigen capabile să inițieze la suprafața membranelor celulare sau chiar în interiorul celulelor reacții agresive de oxidare. Cei mai activi radicali liberi sunt ionii: superoxid ( $\text{O}^-_2$ ), peroxid ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ), hidroxid ( $\text{OH}^-$ ), oxid nitric ( $\text{NO}^-$ ). Radicalii liberi provin din 2 surse majore: endogenă – radicalii ce se formează în organism pe parcursul fenomenelor metabolice sau dismetabolice, cât și surse exogene. „Un paradox al vieții terestre este că molecula esențială pentru traiul aerob, oxigenul, nu numai că stă la baza metabolismului energetic și al respirației, dar este implicată și în multe afecțiuni și maladii degenerative” [75, 76].

Un rol patogenetic substanțial în evoluția coleemiei îl are elevarea valorilor acizilor biliari, care reprezintă principalii compuși organici ai bilei, atât cantitativi, constituind până la 50% din reziduul uscat, cât și calitativi – cunoscut fiind rolul fundamental al acestora în digestia și absorbția lipidelor, vitaminelor liposolubile și inducția fluxului biliar. Principalii derivați ai acidului colanic sunt: acidul colic, acidul chenodeoxicholic, acidul litocolic și acidul

deoxicolic, diferențele dintre ei fiind date în special de numărul de grupări hidroxilice. Acizii biliari primari: acidul colic și acidul chenodeoxicolic se sintetizează în ficat din colesterol. În bilă acizii se găsesc în cea mai mare parte conjugați cu aminoacizii - taurina și glucocolul, care cresc capacitatea hidrofilă a acestora și consecutiv solubilitatea în lichidele alcaline duodenale. Dehidroxilarea acizilor primari în intestin sub influența enzimelor bacteriene contribuie la formarea acizilor biliari secundari: acidul litocolic și acidul deoxicolic. Primul este ușor rezorbabil din intestin, de aceea poate fi apreciat în cantități ridicate în bilă. Ultimul însă, foarte puțin solubil se absoarbe în cantități minime, fiind eliminat în cea mai mare parte prin scaun. Excesivitatea acizilor biliari în sânge se soldează cu efecte nocive severe: eliberarea unor proteine fixate pe membrane, cât și fluidizarea stratului dublu lipidic al biomembranelor [77]. Toxicitatea acizilor biliari este dată în primul rând de efectul detergent al acestora asupra membranelor canaliculare și formarea miceliilor. S-a constatat, că acidul litocolic, care este reabsorbit din intestin, la producerea intestinală în excesivitate poate reduce independent fluxul de acizi biliari, provocând stare de colestază. În sfârșit, acizii biliari formează complexe insolubile cu ionii  $Ca^{+}$ , atât în interiorul celulei, cât și extracelular, cauzând apariția tulburărilor funcționale, care odată cu creșterea valorilor, manifestă leziuni morfologice, până la distrugerea celulelor afectate [60, 78]. Colesterolul total și în special fracțiunea esterificată a acestuia sunt markerii fideli ai funcțiilor de sinteză și esterificare hepatică. Fiind în forma hepatocitară, în 80% servește ca substrat pentru sinteza acizilor biliari. Fiind catalizat de lecitincolesterolacidtransferază, trece în formă esterificată cu acizii grași. Restul 20% trece în bilă sub formă de colesterol liber. Ajuns cu bila în intestin, colesterolul este parțial recuperat printr-un circuit entero-hepatic. În cazul sintezei hepatice crescute și activității lecitincolesterolacidtransferazei reduse, crește nivelul plasmatic al colesterolului, explicat prin regurgitarea fracțiunii sale libere [73]. Fosfolipidele, reprezentate prin lecitine, sunt solubile doar în prezența sărurilor biliare și nu sunt supuse circulației enterohepatice. Stocarea bilei în căile biliare intra- și extrahepatice crează condiții pentru pătrunderea componentilor biliari în circuitul sangvin, contribuind la apariția colemiei colestatice. Starea de colemie instalată afectează sever nu numai funcțiile hepatice, ci și întreg complexul de organe localizate în planșeul hepato-bilio-pancreatic [69, 73, 78].

#### **1.4. Diagnosticul colemiei colestatice prezentă în complicațiile litiazei biliare**

## *Aspecte clinice*

Diagnosticul etiologic al unei coleemii colestactice include etapa clinică bazată pe un anamneștic riguros și un examen obiectiv minuțios, care rămân fundamentale, deoarece „nu există nici un test al cărui valoare să se apropie de o examinare atentă a bolnavului și nici unul, care să fie interpretat fără ea” [61]. Istoricul bolii oferă relații valoroase pentru diagnostic. Așa dar, un sindrom dispeptic biliar, manifest pe parcursul a mai mulți ani prin colici biliare, ce își au mai frecvent debutul postprandial, după alimentări copioase sugerează prezența litiazei biliare. Apariția ictericității țesuturilor după un puseu de colică biliară asociată sau neasociată cu o componentă infecțioasă, pledează pentru un icter mecanic în litiaza biliară [6, 7, 8, 12, 37]. Sindromul ce caracterizează hiprecolalemia, manifest prin bradicardie, astenie și prurit este propriu icterului mecanic, fiind variabil în litiaza biliară, dependent de obstrucția totală sau parțială a tractului biliar. Caracteristic acestei forme de icter benign este că, pruritul urmează icterul și nu invers. Nu arareori însă, pruritul este nesemnificativ în icterele mecanice benigne cu obstrucții incomplete sau recente, însoțind în schimb o coleastăz intrahepatică caracteristică icterelor parenchimotoase [56, 69]. Coluria și scaunele hipocolice și acolice evidențiate din anamneștic caracterizează caracterul obstrucției căii biliare principale. În ce privește starea generală a pacientului, ea se menține mult timp bună în obstrucția litiazică, în afara colicilor și angiocolitei, în vreme ce purtătorii unui icter hepatocelular „se simt bolnavi” [37, 53, 63, 69].

Examenul obiectiv începe cu aprecierea colorației țesuturilor. Nuanța de verdin-icter caracterizează obstrucția mecanică, care în formele prelungite capătă o nuanță închisă - icter melas. Rubin-icter poate fi întâlnit în icterele parenchimotoase. În icterele hemolitice „bolnavii sunt mai mult anemici decât icterici”, manifestând flavin-icter. Palpația și evaluarea corectă a limitelor și consistenței ficatului își are semnificația deosebită în diagnostic. Încă cu cinci secole înaintea erei noastre Hipocrate nota, că „în icter este semn rău, dacă ficatul se întărește” [69]. În hepatitele acute virale organul este moderat mărit, cu marginea plată, este sensibil și se palpează cu dificultate. Icterele cu component obstructiv se caracterizează obligatoriu prin hepatomegalie în creștere, dependentă de obstrucția totală sau parțială a căii biliare și termenul de instalare a icterului. Febra, frisonul, grețuri, vome, dureri la nivelul hipocondrului drept pot apărea în cazul etiologiei litiazice a icterului, scăderea ponderală, oboseala, scăderea apetitului, sunt simptome ce pot apărea în cazul etiologiei tumorale [2, 37, 61]. Colecistul mărit în volum în coleemia litiazică poate fi apreciat

numai în cazul unei colecistite acute sau unei pancreatite acute biliare cefalice, ce generează sindromul de icter colestatic. Palparea pancreasului sugerează informații preponderent sugestive. La palpare se poate constata sensibilitate pe aria topografică a pancreasului sau durere difuză abdominală, formațiuni abdominale ce exprimă colecții sau zone de necroză [79].

### ***Investigații de laborator***

Explorările paraclinice vizează baterii de teste biochimice complexe corespunzător sindromului clinic pentru a oferi maximum de informații în vederea stabilirii diagnosticului. Primordial necesită a fi studiat sindromul bilio-excretor. Noțiunea de colemie colestatică este cu mult mai largă decât cea de icter mecanic, deoarece cuprinde elemente privind toate procele metabolice hepatice, inclusive componentele biliare, cât și compușii eliminați de aceasta în sânge, urină, fecale și bilă. Valorile bilirubinei și fracțiilor acesteia constituie un indiciu de referință la tipul și severitatea colemiei, valorile normale fiind estimate - 3,0 -22,0  $\mu\text{mol/l}$ . Dozarea fracțiilor conjugată și neconjugată este obligatorie pentru diagnostic diferențial. Valorile normale pentru fracția directă 1- 5,0  $\mu\text{mol/l}$  (0,2mg%), pentru indirectă 1-17,0  $\mu\text{mol/l}$  (0,2-1mg%). Limita normală a fracției totale este de 1,0mg%. În cazul când bilirubina depășește 2,5mg% apare subictericitatea sclerelor, peste 3mg% începe colorația tegumentelor, iar peste 5mg% icterul este net. Enzimele indicatoare ale disfuncției bilio-excretoare sunt: fosfataza alcalină (FA – Norma 20-140 uI/l), gamaglutamiltranspeptidaza (GGT – Norma 6-24 uI/l), leucinaminopeptidaza (LAP – Norma 50-220 uI/l) și 5-nucleotidaza (5-N – Norma 2-15 uI/l). FA serică formată din 3 izoenzime (hepatobiliară, osoasă și intestinală) are valori normale la maturi (norma 20-140 uI/l) [77, 80, 81].

Odată cu confirmarea prezenței sindromului colestatic, devin necesare testele ce investighează capacitatea de sinteză a ficatului: nivelul albuminei, fibrinogenului, factorilor de coagulare, de asemenea participarea la procesul de esterificare a colesterolului, conjugarea și sinteza unor enzime, cât și teste folosite pentru evaluarea sindromului hepatopriv, care vor permite confirmarea unei suferințe hepatocelulare în colemii prelungite. Hepatocitele sintetizează albumină, fibrinogen, haptoglobină, ceruloplasmină, transferină și protrombină. Ca răspuns la injuriile tisulare, apare o reacție de fază acută inflamatorie cu creșterea esențială a valorilor fibrinogenului, haptoglobinei și ceruloplasminei. Importanța aprecierii nivelului albuminei pentru diagnosticarea colemiei este mai puțin semnificativă, fiind însă un bun criteriu de evaluare a severității leziunilor hepatice cu o importantă valoare



prognostică. Colinesterazele sunt un indicator al proteinogenezei hepatice (Norma – 3000-8000 mul/ml). În obstrucții pot fi moderat crescute [80]. Proteina plasmatică transportatoare de cupru – ceruloplasmina poate evalua valoric în obstrucțiile prelungite. Valorile scăzute ale transferinei, proteinei transportatoare de fier, confirmă o suferință hepatică severă cu reducerea funcției de sinteză și corelează cu prelungirea timpului de protrombină și scăderea concentrației albuminelor serice. Timpul de protrombină (testul Quick) explorează în mod global complexul protrombinic (protrombina, proconvertina, factorul X Stuart și proaccelerina). Valorile normale ale timpului de protrombină Quick variază între 11,5 - 12,5 secunde, iar indicele de protrombină 85-100%. Hepatocitul sintetizează complexul protrombinic în prezența vitaminei K, care la rândul său se sintetizează în intestin în prezența bilei. Pentru diferențierea factorului carențial generator al colemiei este apreciat timpul de protrombină după administrare de vitamina K (10 mg/zi) timp de trei zile (test Koller). În obstrucții indicele protrombinic se scurtează cu peste 15%, pe când în afecțiunile hepatocelulare rămâne neschimbat. Colesterolul total și în special fracția sa esterificată sunt markerii fideli de sinteză și esterificare hepatică. 80% din colesterolul hepatocitar se utilizează pentru sinteza acizilor biliari, iar restul trece în bilă sub formă de colesterol liber. Creșterea nivelului plasmatic al colesterolului în colestază se explică prin regurgitarea fracțiunii sale libere, sinteză hepatică crescută și activitate enzimatică catalizatoare plasmatică redusă. Densitatea acizilor biliari în ser este de 6 mMol/l, reprezentând 1:100 din concentrația acestora în bilă. Valoric cresc în obstrucții, manifestând o diminuare a raportului acid glicolic/acid taurocolic cu suferință progresivă hepatocelulară [80, 81].

Orice agresiune impune o activitate metabolică crescută a mezenchimului în general și a celui hepatic în special, confirmată prin sindromul de inflamație mezenchimală, adică a activității imunologice crescute a gamaglobulinelor (Norma – 1,1-1,4 g%). Anticorpii antialbumină (AAA) rezează o categorie de anticorpi din clasa IgM a căror pozitivare este un bun indicator al gradului de alterare a hepatocitului [82].

Acumularea de substanțe toxice din produse intermediare sau finale într-o activitate metabolică crescută a ficatului colestatic, în prezența asocierii sindromului de inflamație în litiaza biliară complicată (colecistita, colangita, pancreatita acută), cauzează apariția unei intoxicații endogene. Drept biomarker universal al intoxicației endogene în caz de inflamație mezenchimală este considerat nivelul de „molecule cu masă medie” (PMM) [34]. PMM sunt componente cu o activitate biologică ridicată și un spectru polifuncțional de acțiune ce se

formează la intensificarea proteolizei nonenzimatică, inclusiv a proteolizei proteice sanguine. O caracteristică esențială a PMM este capacitatea crescută biologică a compușilor acestui grup, acțiunea cărora agravează și mai mult tulburările metabolice existente, inducând formarea continuă a acestora cu apariția unui „cerc vicios”. Severitatea endotoxemiei reflectă dezechilibrul dintre formarea de endotoxine și capacitățile organismului de transformare și eliminarea biologică a acestora [34, 35].

Agresiunea diferitor factori etiologici asupra hepatocitului definește un ansamblu de perturbări metabolice cu dereglarea permeabilității membranelor și eșirea constituenților celulari în spațiul extracelular, rezultând sindromul biochimic al citolizei hepatice [30,61]. Rămâne însă de menționat faptul, că nu totdeauna alterațiile survenite vor fi ireversibile. Enzimele indicatoare eliberate de hepatocit: transaminazele, sideremia malatdehidrogenaza și lactatdehidrogenaza în valori crescute sunt indiciul cel mai elocvent în aprecierea gradului de alterații hepatocitare și gradului de reversibilitate a citolizei [56, 69, 70].

Este de înțeles faptul, că colemlia produce o agresiune nu numai asupra ficatului, ci și în organelle altor sisteme, care vor fi direct sau indirect vizate. În cazul migrării unui calcul mic în calea biliară principală, diminuarea sau stoparea completă a fluxului biliar poate provoca o pancreatită acută biliară, când hiperamilazemia are valori crescute chiar de la debutul afecțiunii. O valoare mai mare de 2-5 ori de la limita normalului este puternic sugestivă pentru prezența pancreatitei acute biliare. Revenirea valorilor la normă poate fi la interval de 24 de ore până la câteva zile în cazul unei evoluții favorabile, sau se pot menține perioade mai îndelungate, dacă apar complicații [83]. Amilazuria crește în urma amilazemiei, iar revenirea valorilor acesteia este mai tardivă. Dar oricum, ambii parametri au o involuție rapidă la un tratament adecvat, cel puțin comparativ cu lipazemia. Raportul amilazurie/amilazemie peste 5, este înalt sugestiv pentru pancreatită acută [84, 85]. Lipaza serică este de asemenea crescută, fiind un marker fidel pentru pancreatita acută, deoarece creșterile valorice sunt mai prelungite comparativ cu amilaza [85]. În puseele de pancreatită acută se pot determina și enzimele proteolitice: tripsina, chimotripsina, ce prezintă o valoare importantă diagnostică, însă mai rar sunt utilizate pe larg în clinici în practica curentă. Conform studiilor recente, de mai mare utilitate pare a fi nivelul tripsinogenului urinar, având o sensibilitate și specificitate ridicată [86]. Un alt parametru sangvin și urinar util, este peptidul activator al tripsinogenului (TAP) care crește precoce în pancreatita acută și poate fi folosit ca factor predictor al severității suferinței [87]. Valori crescute ale ureei serice și

amoniacului sanguin, denotă o insuficiență a ciclului Krebs-Henseleit cu instalarea și progresia unei insuficiențe renale și encefalopatiei hepatice. Mai frecvent colemlia sensibilizează rinichii la hipoxie cu acțiunea unor substanțe vasoconstrictoare - angiotensina, catecolaminele, care în exces produc alterări endoteliale vasculare, contribuind la instalarea unei insuficiențe renale. Există o strânsă corelație între endotoxinemie și severitatea insuficienței renale [88].

### ***Metode instrumentale de diagnostic***

Metodele instrumentale de diagnostic cunoscute, detaliază nu atât colemlia, cât cauzele posibile ce o generează. În complexitate, la un pacient icteric, se solicită atât aprecierea permeabilității căilor biliare, cât și constatarea modificărilor structurale ale organelor planșeului hepato-bilio-pancreatic [7, 8, 9, 16, 89].

USG abdominală este metoda de primă intenție utilizată în diagnosticul litiazei biliare. Aceasta confirmă prezența calculilor colecistici în 98,9%, dar conform studiilor poate numai sugera prezența unei componente obstructive, prin evidențierea dilatării căilor biliare intra- și extrahepatice [90, 91]. Fiind o metodă neinvazivă și inofensivă, ce nu solicită o pregătire specială a pacientului și poate fi efectuată la orice oră, procedura este considerată ca metoda screening în diagnosticul litiazei biliare colecistice, însă cu rezerve în evaluarea complicațiilor bolii asociate cu icter. În sindromul icteric litiazic USG prezintă un diagnostic cert în 18-63%, în celelalte cazuri rămânând numai o opțiune sugestivă [7, 61, 91]. Utilizarea metodelor de contrastare a arborelui biliar și pancreatic în timpul examinării USG, măresc acuratețea diagnostică a procedurii, permițând un diagnostic cert în 90-96% cazuri [91, 92]. Utilizarea testului Harmonic Imaging (THI) și metodei Doppler color în examinarea ecografică au demonstrat avantaje ale procedurii față de ecografia gri. Dilatarea căilor intrahepatice este evidentă când acestea depășesc 2 mm în diametru, respectiv 40% din diametrul venei porte intrahepatice adiacente. Aspectul clasic este de tuburi paralele, fiind necesară utilizarea modului Doppler color. Rata detectabilității leziunilor zonei hepato-bilio-pancreatice a crescut esențial. S-a constatat utilitatea diagnostică a THI la pacienții cu coledocolitiază, colangită, precum și pentru pacienții cu leziuni pancreatice concomitente [93, 155].

Ecografia endoscopică constituie un nou pas în perfecționarea metodelor ecografice de diagnostic. Combinarea endoscopiei cu ecografia oferă imagini detaliate ale pancreasului și

ale arborelui biliar. Metoda folosește unde de frecvență mai înaltă, comparativ cu ecografia tradițională (3,5 MHz vs 20 MHz) și totodată permite ecoghidat prelevarea de probe de țesut cu scop diagnostic prin intermediul aspirației cu un ac fin (EUS-FNA). Ecoendoscopia depășește ecografia transabdominală în diagnosticarea calculilor localizați în porțiunea terminală a CBP prezentând informații certe în cazul diagnosticării calculilor de dimensiuni mici sau dilatărilor ne semnificative ale sistemului biliar, cu o precizie de 96%, comparativ cu 63% din ecografia transabdominală, dar cu unele limite pentru porțiunea supraduodenală a coledocului, unde rata de detectare este mai mică. Limitele metodei sunt cauzate de: indisponibilitatea aparatului echoendoscopic în majoritatea instituțiilor medicale, lipsa de experiență a specialiștilor, cât și necesitatea examinării pacientului cu anestezie generală [94].

Actualmente, prin randamentul și precizia sa, radiologia constituie o metodă fundamentală în diagnosticul etiologic al coleemiei colestatice în litiaza biliară. Metodele radiologice contemporane utilizate în diagnosticul sindromului icteric asociat complicațiilor litiazei biliare, pot fi divizate în nonintervenționale și intervenționale.

Tomografia computerizată ca metodă nonintervențională de diagnostic, ocupă în aparență un loc limitat în explorarea icterului biliar, fiind costisitoare în preț și prezentând informații cu o specificitate și sensibilitate mai mică comparativ cu alte metode. Un alt aspect - rezultatele examenului USG concordate cu concluziile investigațiilor endoscopice cu contrastări directe și percutanate, utilizate atât cu scop diagnostic, cât și ca manevre de tratament, sunt deseori indispensabile diagnosticului. Însă, coafectarea organelor planșeului hepato-bilio-pancreatic, care la rândul său pot genera și menține icterul, solicită această investigație [8, 95]. Tomografia computerizată tradițională expune o precizie mai înaltă decât USG tradițională în determinarea cauzei coleemiei colestatice, deoarece în afară de aprecierea posibilității și nivelului de obstrucție, permite în plus vizualizarea mai detaliată a structurilor hepatice și pancreatice. Contrastarea intravenoasă, folosită în timpul procedurii, ajută la diferențierea și definitivarea structurilor vasculare ale tractului biliar și pancreatic. Convențional, acuratețea TC în determinarea prezenței și nivelului de obstrucție este de 81-94% [96]. Este considerat că TC are o valoare limitată în diagnosticarea calculilor CBP, deoarece pot fi scanați doar calculi calcificați, ce produc imagini. Manipulația, de asemenea, este mai puțin utilă în diagnosticul colangitei, deoarece datele specifice care sugerează prezența infecției în tractul biliar - opacitatea crescută cauzată de masele purulente,

îngroșarea peretelui canalului biliar și prezența aerului - sunt observate rar. În cele din urmă, scanarea TC este costisitoare și implică expunerea la radiații. Aceste cauze diminuează utilizarea de rutină a metodei [97, 98].

Apariția tehnicii TC cu scanare spiralată (elicoidală) a favorizat o vizualizare imagistică mai bună a tractului biliar prin furnizarea mai multor imagini, ce se suprapun într-un timp mai scurt. De asemenea, a îmbunătățit rezoluția în comparație cu scanarea TC tradițională, prin reducerea prezenței de artefacte respiratorii. Colangiografia TC prin tehnica elicoidală este folosită frecvent în diagnosticarea complicațiilor litiazei biliare. Avantajele majore ale TC elicoidale comparativ cu CPGRE include nivelul scăzut de invazivitate, rata scăzută de defecțiuni tehnice și o vizualizare tridimensională a arborelui biliar. Principala sa limitare este lipsa utilajului în majoritatea clinicilor și imposibilitatea folosirii la pacienții cu obstrucții proximale și insuficiență hepatică severă, când masa de contrast nu poate fi eliminată în căile biliare [99]. Deasemenea, procedura este contraindicată gravidelor.

Prioritatea metodelor radiologice intervenționale constă în faptul, că odată cu confirmarea unei cauze de obstrucție, acestea mai pot fi asociate cu manipulații chirurgicale: extracția calculilor din căile biliare, instalarea unui dren în căile biliare, cât și biopsia căilor biliare și ficatului. Conform studiilor, sunt utilizate cu acuratețe și conform indicațiilor [100].

Scopul oricărei proceduri radiologice în colemie este de a confirma prezența componentei obstructive biliare, care poate fi identificată prin detectarea dilatării arborelui biliar, identificarea locației obstacolului, amploarea afectării și, desigur, cauza probabilă. Acceptată unanim ca metodă de elecție, colangiografia endoscopică retrograde (CPGRE) a înlocuit cu succes metodele de contrastare perorală, intravenoasă, care nu întotdeauna prezentau informații detaliate [101,102]. Actualmente CPGRE este încă considerată drept standard în metodele de investigație imagistică a sistemului biliar, în special, în cazul în care este planificată și terapia intervențională. Duodenoscopia ca compartiment al CPGRE prezintă o tehnică esențială în diagnosticul afecțiunilor inflamatorii și fibrozelor stenoizante ale papilei Vater, primar sugerând semne indirecte ale unei componente obstructive prin absența bilei în lumenul duodenal. Aplicația terapeutică a CPGRE include practicarea sfincterotomiei endoscopice, utilizarea metodelor de înlăturare a calculilor și în unele cazuri plasarea drenurilor în calea biliară principală [102, 103]. Însă, fiind o procedură invazivă, metoda se poate solda cu un șir de complicații. Complicațiile acestei tehnici includ: pancreatita acută,

considerată cea mai frecventă complicație, cât și, perforații ale CBP, ce pot induce peritonita biliară, hemoragii, reacții adverse la substanța de contrast și complicații septice.

Pancreatita acută după CPGRE și sfincterotomie endoscopică este o complicație descrisă în literatura de specialitate, cu o incidență 1-40%. Pancreatita acută ușoară este raportată în 24-78% cazuri și pancreatita acută severă în 3-22% cazuri [10, 50, 51].

Majoritatea hemoragiilor asociate cu CPGRE sunt gastrointestinale intraluminale, fiind asociate cu sfincterotomia endoscopică (PST) și nu cu CPGRE diagnostică. Interpretarea diferențiată a criteriilor hemoragiei după PST, cauzează o variație a incidenței raportate de la doar 1-2% până la 10-48%. O hemoragie „endoscopic semnificativă” este considerată: hemoragia masivă în care sângele ascunde câmpul vizual al endoscopului și face imposibilă continuarea procedurii sau, hemoragia continuă deja după finalizarea volumului programat al CPGRE, ceea ce împiedică finisarea procedurii și extragerea duodenoscopului [104].

Însă, indiferent de prezența unui risc de morbiditate raportat în literatură cu o incidență de 8-16%, complicații severe apar la mai puțin de 1%. Un alt aspect expus în literatură este că, metoda definește cu succes patologii intrinseci ale obstrucției arborelui biliar, prezentând o sensibilitate de 90% și o specificitate de 98%, însă rămâne limitată în patologii extrinseci, de asemenea, prezente în complicațiile litiazei biliare asociate cu coleemie colestatică [105]. Ca metodă diagnostică cu posibilități de decompresie biliară în aceeași ședință, actualmente CPGRE este utilizată cel mai frecvent, înlocuind cu succes colangiografia percutanată transhepatică, folosită mai larg în secolul XX. Ultimei îi rămân indicații numai în cazurile de imposibilitate de acces endoscopic al papilei Vater, ca urmare a particularităților anatomice ale papilei, a stenozei pilorice, rezecțiilor gastrice în montaj Billroth II, gastrectomiei sau a aplicării anastomozelor coledocojejunale. Însă și până în prezent literatura expune și păreri contradictorii. Potrivit unor autori, colangiografia percutanată transhepatică (CPT) are indicații și poate fi utilizată cu succes în diagnosticul etiologic al icterului mecanic. Este preferențială în special în diagnosticarea calculilor localizați proximal în canalul hepatic comun, cât și la pacienții vârstnici [107, 108]. Precizia CPT ghidată USG în elucidarea cauzei icterului obstructiv localizată în hilul hepatic și căile intrahepatice este de 90-100%. Literatura prezintă că, manipulația, de asemenea, poate fi asociată cu complicații, care pot apărea și în practica specialiștilor cu o experiență considerabilă, fiind cauzate de o reacție alergică la contrast, perforații cu peritonite, este posibilă o hemoragie intraperitoneală prin leziune de țesut hepatic, sepsis, colangită, abces

subdiafrenic și colaps pulmonar. Complicații severe au fost menționate la aproximativ 3% [109].

Dezavantajul major al tuturor metodelor radiologice sunt complicațiile survenite prin reacția adversă la contrast, dependent de calea de administrare. De aceea, examinarea căilor biliare prin Rezonanță Magnetică Nucleară (IRM colangiografie) ar fi o soluție pentru aceste probleme [110]. Avantajul investigației este în informația mai amplă și precisă în structura căilor biliare și nivelul obstrucției. De asemenea, metoda nu este limitată de prezența icterului și severitatea acestuia. IRM concepe o tehnică noninvazivă, fără utilizare a undelor radioactive și masei de contrast, remarcându-se ca o metodă extrem de sensibilă în investigarea leziunilor obstructive ale planșeului hepatobiliopancreatic. Are o sensibilitate de 95% și o specificitate de 95% în diagnosticul cauzelor obstrucțiilor acestei regiuni anatomice. Sensibilitatea în diagnosticul de coledocolitiază variază între 81% și 100%, specificitatea – 85-98%. Manipulația a demonstrat o sensibilitate mai mică (80%) în detectarea microlitiază. Din datele raportate de către Liu T.H (2001) IRM nu a fost sensibilă pentru calculi mai mici de 4 mm în aproximativ 16-18%. Excluderea din studii a pacienților cu calculi <6 mm, a prezentat o sensibilitate de 100%, specificitate – 99% și precizie – de 99%. Evoluția continuă a perfecționării tehnicilor IRM oferă azi imagini de înaltă rezoluție a arborelui biliar cu o durată scurtă de examinare și un risc minim de complicații [110, 111]. Rezonanța Magnetică 3T regim colangiografic (MRCP) cu contrast de asemenea este o metodă neinvazivă și inofensivă. Administrarea substanței de contrast, pentru investigarea afecțiunilor bilio-pancreatice, este indicată pentru aprecierea exactă a formațiunii de volum ce crează obstacol fluxului biliar. Tehnica 3D IRM, folosită în detectarea litiază CBP a raportat o sensibilitate de 90%, specificitate – 88% și precizie – 89%. Deci, precizia de detecție a calculilor <6 mm poate fi îmbunătățită prin perfecționarea tehnicilor 3D. Dezavantajul esențial al metodei este costul ridicat al utilitatii și procedurii. Un alt dezavantaj major al RMN comparativ cu CPGRE este imposibilitatea imediată de decompresie biliară [112, 113].

O vizualizare macroscopică a veziculei, căilor biliare extrahepatice și ficatului, suspectate ca afectate de complicațiile infecțioase ale litiază biliare, poate fi efectuată prin laparoscopia diagnostică, care prezintă și posibilități de tehnici de tratament la necesitate [8, 40].

Coledocoscopia practică transcistic sau transcoledocian în timpul laparoscopiei curative, este actualmente una dintre tehnicile uzuale și sigure de explorare intraoperatorie a

căii biliare principale, care vizualizează direct macrostructura și calculii din CBP. Aceasta a dobândit rapid statutul de standard de aur în explorarea deschisă a CBP [114].

Diagnosticarea unei colemii colestatice, instalate la un pacient cu o suferință hepatică preexistentă, impune studierea stării morfofuncționale a ficatului, utilizându-se scintigrafia hepatobiliară de eliminare.

### **1.5. Managementul chirurgical în colemlia colestatică litiatică, evaluarea eficacității diferitor metode de abordare**

Abordarea unui pacient, cu litiază biliară în fază de complicații, care manifestă o stare de colemie, solicită o oportunitate medicală cât mai precoce și bine determinată, deoarece acest bolnav prezintă carențe duble de afectare: litiata biliară complicată și colemlia colestatică.

Problema cheie care a fost permanent în discuție și impune în continuare subiecte de dezbateri este alegerea tipului și termenilor optimali de intervenție [2, 8, 9, 13, 17, 38, 49].

Deoarece, conform studiilor icterul mecanic apare prevalent la pacienți cu un anamnezic mai îndelungat de litiată biliară, fiind mai frecvent la pacienți vârstnici, cât și starea de colemie se poate instala atât la bolnavi cu un teren biologic neagravat, dar și cu tare severe concomitente - evaluarea eficacității, avantajele și dezavantajele diferitor metode de abordare chirurgicală constituie o altă problemă de dispută permanentă [1, 10, 37, 38].

Adeții rezolvării chirurgicale a ambelor probleme într-o singură intervenție, expun prioritățile tratamentului într-o singură etapă. Însă în prezent, o mare parte a specialiștilor ce practică chirurgia hepatobiliopancreatică consideră optimală varianta de tratament secvențial al pacienților cu icter și litiată biliară complicată [9, 24, 49, 51, 102, 115]. Primul pas impune o decompresie internă sau externă a tractului biliar prin diverse metode, iar în etapa a doua se practică intervenții chirurgicale pentru rezolvarea litiatai, la diferite intervale de timp, în funcție de eficacitatea drenajului aplicat [10, 18]. Scopul principal al tratamentului chirurgical în aceste cazuri este decompresia cât mai precoce a tractului biliar, care va conduce la regresia icterului și prevenirea apariției complicațiilor ulterioare: colangitei, abceselor, hemoragiilor digestive, tulburărilor renale, insuficienței hepatocelulare, encefalopatiei, cât și cirozei biliare secundare, care poate apărea în cazul unei obstrucții de durată [116].



Drenajul arborelui biliar după colangiografia diagnostică intraoperatorie introdusă de Mirizzi în 1932, în timp a suportat o dezvoltare continuă cu perfecționarea metodelor de decompresie a tractului biliar și noi tehnici în gestionarea litiazei biliare complicate, solicitând alegerea celei mai eficiente strategii. Metodele actuale cunoscute de decompresie includ:

- papilosfincterotomia endoscopică efectuată în timpul CPGRE cu sau fără litextractie;
- colangiostomia percutanată transparietohepatică asistată radiologic, USG sau TC;
- colecistostomia asistată ecografic sau laparoscopic;
- stentare biliară endoscopică.

Eficiența fiecărei metode de decompresie este determinată de mai mulți factori, printre cei mai importanți pot fi menționați:

- ✓ informativitatea diagnostică;
- ✓ posibilitatea de transformare a procedurilor de diagnostic într-o intervenție eficientă terapeutică;
- ✓ siguranța metodei (probabilitatea de complicații și gravitate);
- ✓ sinecostul și complexitatea tehnică a metodei.

Prioritari însă în prognosticul rezultatelor tratamentului sunt primii doi factori [102]. Papilosfincterotomia endoscopică (PST) cu sau fără liextractie și coledocostomiile suprapapilare practicate în timpul CPGRE, efectuate pre- colecistectomie laparoscopică sau clasică, reprezintă una dintre opțiunile perfecte de decompresie internă și rezolvare a fluxului biliar, cât și a litiazei coledociene prezente [102, 115]. Borzellino și coaut. (2010) menționează, că în cazul unui sindrom icteric tranzitor, cauzat de litiaza coledociană, confirmată prin diferite investigații în preoperator, intervenția endoscopică cu PST poate fi practică după colecistectomie [11].

Utilizarea metodelor moderne de litotripsie extracorporeală de contact (*shockwave*, litotripsie cu unde laser sub viziune directă în timpul CPGRE) permit extinderea indicațiilor curative ale procedurii [19, 27, 48, 116]. Însă, literatura de specialitate prezintă anumite limite privind utilizarea CPGRE în scopuri terapeutice. Sunt menționate următoarele impedimente: litiaza multiplă coledociană, care solicită procedee repetate de dezobstrucție asociate cu un risc major de perforație a coledocului, calculi de dimensiuni mari, antecedente de intervenții pe calea biliară principală, strictura ductului coledocian pe o porțiune mai mare de 1 cm, și nu

în ultimul rând, lipsa posibilităților financiare ale instituțiilor medicale în achiziționarea echipamentelor și accesoriilor scumpe necesare [117]. Utilizarea coșului Dormia și sondei cu balon permite rezolvarea unimomentană a calculozei coledociene, dar favorizează condiții pentru leziunea mucoasei căii biliare principale. Însă, plasarea endoscopică a unui drenaj intern sau nazo-biliar temporar în timpul CPGRE, poate fi o soluție temporară bună în cazul litiazei multiple, colangitei și macrolitiazii imposibile pentru extracție la momentul procedurii [101, 102, 103, 118].

Conform unor studii, rata de succes după CPGRE cu sfincterotomie este de aproximativ 90%, cu complicații reduse intraoperatorii în mâini cu experiență [27, 117]. Alte studii reclamă o rată de 8-10% complicații biliare atât precoce după procedură, cât și la distanță, cu rate de mortalitate de 0,2-0,5% pentru PST practică în tratamentul secvențial cu abord endoscopic în prima etapă [103]. Complicațiile în procedură sunt relatate drept urmare a unor probleme tehnice iatrogene, cât și anomalii anatomice posibile, cum ar fi: stricturi ale papilei sau un diverticul duodenal. În gama de complicații sunt evidențiate pancreatita acută, hemoragia, colangita, perforații ale duodenului, stenoza papilei Vater, recurența calculoasă, calculii coledocieni reziduali. Cea mai frecventă complicație este pancreatita acută, întâlnită după manipulație în 1-40%, cu o rată a mortalității de 4%, care poate crește până la o maximă de 16% în cazuri de pancreatită severă [112]. Macadam & Goodall (2004), Paganini și coaut. (2007), Nicholas M. Szary și coaut. (2013), Naoki Okano și coaut. (2021) menționează, de asemenea, prezența colangitei progresive în 28% cazuri după papilosfincterotomie, atât în perioada precoce, cât și la distanță, în special la femei. Hong și coaut. (2006), Byrne și coaut. (2009) remarcă o rată mai mare a calculilor restanți după sfincterotomia endoscopică comparativ cu chirurgia deschisă, care solicită ședințe repetate pentru înlăturarea tuturor calculilor din CBP în cazul litiazei multiple, care la rândul său măresc riscul complicațiilor [119].

În final însă, așa cum este menționat de mai mulți autori, cu toate deficiențele și prioritățile, CPGRE poate fi considerată tehnica ideală, utilizată cel mai frecvent în rezolvarea sindromului icteric și a coleemiei colestatice cauzată de coledocolită și stenoza sfincterului Oddian. Avantajul major al procedurii recunoscut unanim este bazat pe folosirea unor manevre miniinvazive, care permit o drenare internă adecvată și favorizează o reconvașcență precoce cu posibilități cât mai grabnice de colecistectomizare și rezolvare definitivă a litiazei biliare [101, 102, 103, 118].

Însă, rămâne permanent în discuție intervalul de timp dintre procedura endoscopică și rezolvarea litiazei colecistice, care nu este bine definitivată, fiind uneori cauza altor complicații evolutive. Spre exemplu, studiul multicentric efectuat de către Asociația Europeană pentru Chirurgie Endoscopică (EAES) nu a specificat intervalul între papilosfincterotomia endoscopică și colecistectomia laparoscopică [18]. Acești termeni neclari mai frecvent se referă la pacienții cu colecistită acută distructivă, pancreatită, colangită, pentru care atât decompresia primară, cât și colecistectomia prezintă un risc major fiind frecvent temporizată [120]. S-a constatat însă, că în cazul colecistectomizării efectuate tardiv peste 3-4 săptămâni de la manevra endoscopică, rata de conversie în colecistectomia laparoscopică crește esențial. Byrne și coaut. (2009) afirmă că, conversia în colecistectomia laparoscopică efectuată în primele 3 săptămâni după PST endoscopică este de 4%, crește până la 31% între 3 și 6 săptămâni și este de 16% după 6 săptămâni [103, 121].

Colangiografia percutanată transparietohepatică introdusă în 1921 de Burkhart și Muller ca metodă de diagnostic, perfecționată de Okuda în 1974 prin utilizarea unui dren flexibil, de asemenea, constituie un pilon de bază al radiologiei intervenționale al căilor biliare, deoarece poate finaliza cu instalarea unui drenaj extern al căilor biliare amplasat transparietohepatic. Asistată USG, actualmente procedura devine mai atractivă în cazul litiazei coledociene multiple, colangitei purulente, pancreatitei acute biliare și calculilor localizați în hilul hepatic, când se solicită o drenare externă temporară [107]. Morbiditatea raportată, evoluează în coagulopatii, insuficiență hepatică progresivă și constituie 3-10%, fiind mai frecvent cauzată de acolie în drenările prelungite. Contraindicații absolute pentru colangiografia percutanată transparietohepatică sunt intoleranța la substanța de contrast, hipocoagulabilitatea, ce apare în ictere prelungite și insuficiența hepato-celulară progresivă cu asocierea insuficienței renale. Conform datelor de literatură, prioritate acestei metode i se acordă în diagnosticarea și rezolvarea icterelor maligne [108, 109].

Colecistostomia este una dintre cele mai vechi intervenții pe căile biliare, efectuată inițial, ca o intervenție în „doi timpi” pentru litiaza veziculară. Opțiunea „chirurgiei veziculei biliare în „doi timpi” a fost sugerată de Carré (1883). Primul timp includea crearea unor aderențe ce fixează vezicula biliară la peretele abdominal, iar în al doilea timp se practica deschiderea veziculei și înlăturarea calculilor [37]. În ultimii ani colecistostomia în tratamentul litiazei biliare colecistice se practică foarte rar, indicații pentru aceasta fiind:

- operația de salvare, efectuată cu anestezie locală la un bolnav tarat, în stare foarte gravă, ce prezintă inflamație acută progresivă a colecistului;
- alternativă rară, în condiții locale ce nu permit o colecistectomie, în cazul unei colecistite acute, cu pericolecistită și hipertensiune portală, la un pacient tarat, în stare gravă;
- ca un gest complementar temporar în cazul prezenței unui sindrom de icter mecanic progresiv la un pacient tarat, cu clinică de colecistită acută, pancreatită acută cefalică sau angiocolită;
- ca o intervenție complementară într-o laparotomie exploratorie pentru pancreatită acută sau hepatită colestatică [122].

Colecistostomia are o rată de mortalitate de 1,5% [1, 8]. În prezent metoda de rezolvare a litiazei colecistice în etapa a doua impune înlăturarea veziculei biliare - rezervorului unde cel mai frecvent se formează calculii biliari, abordarea fiind efectuată atât prin colecistectomia laparotomică, cât și prin utilizarea tehnicilor moderne miniinvazive laparoscopice [1, 8].

Prezența icterului în litiaza biliară cu semne de agravare a stării generale a pacientului și lipsa unui diagnostic cert definitiv, a fost considerată de Duca S. și coaut. (1995) drept o urgență chirurgicală, ce nu exclude practicarea chirurgiei deschise – colecistectomia laparotomică cu explorarea CBP prin colangiografie intraoperatorie, finisată cu drenarea căilor biliare sau anastomoze biliodigestive. Kanamaru și coaut. (2007) și Jameel și coaut. (2008) neagă necesitatea drenării CBP în caz de abordare a coledocului, susținând ipoteza, că în caz de coledocolitiază rezolvată prin coledocotomie cu litextracție, sutura primară a ductului biliar fără drenare a CBP este la fel de sigură. Însă Duca (1986), Karaliotas și coaut. (2008), insistă, că anume drenajul căii biliare este primordial în descreșterea mai grabnică a intensității și nocivității icterului și prevenirea apariției complicațiilor septico-inflamatorii. Decker și coaut. (2003), Thompson și Tranter (2002), Alhamdani și coaut. (2008) au raportat complicații în 16% în cazul ductului cistic suturat primar și numai 5% pentru pacienții cu drenarea căilor biliare. Instrumentarul și tehnicile moderne ale chirurgiei laparoscopice permit acum nu numai colecistectomizare, dar și explorarea colangiografică intraoperatorie cu rezolvare unimomentană a litiazei coledociene prin coledocotomie cu litextracție laparoscopică. Williams și coaut. (2008) afirmă că, procedura permite un diagnostic net intraoperator, scurtează durata de investigație preoperatorie a pacientului și micșorează durata de tratament staționar în postoperator [119]. Această abordare pare să soluționeze vizual toate problemele anterioare. Studiile raportate de Michel și coaut. (2013) Arcenio LuisVargas și coaut. (2021) relatează o rată de succes a tratamentului laparoscopic al coledocolitiazii de 62-

80%, rata de succes a abordului transcistic fiind de 36-58,4% și a coledocotomiei primare de 60-82% [123].

Cu toate acestea, unele aspecte negative necesită elucidare. Ca dovadă, chirurgia laparoscopică a căii biliare principale solicită o abilitate avansată a chirurgului în chirurgia miniinvazivă și chiar indiferent de performanțe, intervenția chirurgicală pe ductul biliar poate dura un timp destul de îndelungat, dependent de situații [124]. Sinecostul unei proceduri laparoscopice avansate, ce solicită echipamente și accesorii scumpe pentru procedură, care de altfel nu pot fi fezabile în cazurile în care diametrul CBP este <6 mm, precum și antrenarea în intervenție a mai multor servicii: radiologic, anesteziologic, demonstrează un cost-eficacitate pe care pot să și-l permită numai centre chirurgicale mari, specializate [125].

Abordarea „*rendez-vous*” este asocierea într-o singură etapă operativă a managementului chirurgical și endoscopic a căilor biliare extrahepatice în cazul colecisto-coledocolitiazii cu sau fără sindrom icteric. Tehnica „*rendez-vous*” în abordul laparo-endoscopic al litiazei colecistocoledociene constă într-o colecistectomie laparoscopică standard, însoțită de colangiografie intraoperatorie și sfincterotomie endoscopică pe fir-ghid trecut transcistic. Liu și coaut. (2001), Morino și coaut. (2006), Williams și coaut. (2008), Bove A. și coaut. (2018) menționează, că tehnica este fezabilă, ce elimină explorările endoscopice retrograde preoperatorii inutile, reduce morbiditatea specifică endoscopiei și spitalizarea postoperatorie [27, 110, 118, 119, 127]. Morino și coaut. (2006) prezintă o rată operatorie de succes (95,6% vs 80%), spitalizare mai scurtă (4,3 zile vs 8 zile) și costul mai mic în comparație cu procedura în două etape [118]. Liu și coaut. (2001) expun posibilități de utilizare a metodei cu rezultate favorabile și în cazuri de colangită sau pancreatită [110]. Berthou și coaut. (2007), în conformitate cu rezultatele experienței, susține că utilizarea coledoscopiei intraoperatorii poate reduce rata litiazei reziduale până la 2,8% [128]. Aceste rezultate merită a fi remarcate, comparativ cu rezultatele cunoscute în tratamentul endoscopic secvențial, expus de Tranter & Thompson (2002), unde litiaza reziduală variază de la 1,7% la 35% [129].

Dar este necesar de menționat că, o astfel de abordare la fel necesită echipamente și accesorii scumpe, o bună experiență, cât și o bună cooperare între echipele chirurgicală și endoscopică. Hong și coaut. (2006) susține că în toate cazurile, unde există o cooperare ineficientă, crește riscul de complicații intra- și postoperatorii în ambele manevre, inclusiv necesitatea unei proceduri repetate în sfincterotomia endoscopică eșuată sau necesitatea conversiei la chirurgia clasică. Dar, Patelet și coaut. (2003), El Geidie și coaut. (2011) prezintă

statistici cu rezultate net inferioare abordării secvenționale, menționând o rată mai înaltă de complicații postoperatorii după manevrele endoscopice în tehnica „*rendez-vous*” [119].

Sigur că, atât în abordul laparoscopic unimomentan, cât și în tratamentul secvențial, specialiștii cu experiență sunt capabili de a obține rezultate generale mai bune, cu o rată mai mică de „calculi reziduali” [119].

Abordarea clasică unimomentană, abordul laparoscopic unimomentan, abordul secvențial în ordinea endoscopie-laparoscopie, abordul secvențial în ordinea laparoscopie- endoscopie, abordul simultan laparo-endoscopic sunt opțiunile de intervenție chirurgicală în litiaza biliară complicată asociată cu coleliti colestatică [40, 42, 49, 115, 119, 127, 128, 129]. Întrebarea este: care dintre acestea este electivă pentru condițiile și starea pe care o prezintă pacientul? Literatura existentă nu relevă indicații strict selectate și definitive în practicarea una sau altelei dintre tactici, dependente de complicația survenită. Deși, există și un consens pozitiv de abordare, privind folosirea manevrelor endoscopice ca primă intenție în rezolvarea icterului colestatic în complicațiile litiazei biliare: stenoza sfîncterului Oddi, colangita purulentă, pancreatită, pacienților tarați cu risc operator major și la pacienți colecistectomizați. Ipoteza tratamentului secvențial, cu utilizare CPGRE cu PST în urgență în pancreatita biliară asociată cu icter este susținută de mai mulți autori, reflectând însă, termeni controversați de efectuare a procedurii – de la 2 la 7 zile de la debutul maladiei. Există o discordanță și în termenii de efectuare a colecistectomiei ulterioare. Un alt concept recomandă colecistectomia laparoscopică în primele 48-72 ore de spitalizare, indiferent de forma pancreatitei acute biliare, menționând avantajele intervenției prin eradicarea complicațiilor biliare, posibilitatea drenării spațiului peripancreatic și drept o modalitate de drenare miniinvasivă a căilor biliare. În ceea ce privește litiaza coledociană, aceasta poate fi rezolvată concomitent cu colecistectomia laparoscopică sau prin sfîncterotomie endoscopică postoperatorie [41, 42]. Williams și coaut. (2008) afirmă că nu există nici o dovadă certă de prevalență a eficacității una dintre metodele de abordare miniinvasivă privind morbiditatea și mortalitatea în patologie. Urbach și coaut. (2001), Giuliano La Barba și coaut. (2018) însă, prezintă un cost-eficacitate mai bun al tehnicii „*rendez-vous*” [130]. Cu toate că datele prezentate de Martin și coaut. (2006), Hepato-biliare Cochrane Group (2011) susțin că nu există dovezi de superioritate a una dintre atitudini terapeutice [119].

După cum a menționat Sjer și coaut. (2010), citat de Taylor T și coaut.(2018) tactica ideală de rezolvare a litiazei biliare complicate ar trebui să fie minim invazivă, „ușoară” pentru

specialist și pacient, cu un număr mic de complicații, accesorii și tehnică accesibile pentru toate instituțiile medicale [7]. Plusul major al chirurgiei miniinvazive este o spitalizare mai scurtă a pacienților și o rată mai scăzută a morbidității și mortalității comparativ cu chirurgia clasică [116, 119, 128, 129].

## 1.6. Concluzii la capitolul 1

Datele de literatură prezintă informație diferită, inclusiv ipoteze controversate la subiectul de cercetare. Nu există strategii definitive în diagnosticul și abordarea pacienților cu coleemie colestatică, dependent de complicația litiazei biliare cu care coexistă, opiniile existente în unele cazuri sunt diametral opuse. Aceste constatări argumentează inițierea prezentului studiu, care are drept scop de a aduce clarități în problema rezolvării coleemiei colestatice în litiaza biliară. Sumarizând datele de literatură la subiect, se poate concluziona:

- ❖ Relatări referitor la subiectul coleemiei colestatice în literatura accesibilă, sunt sporadice, indiferent de faptul, că coleemia colestatică ce survine în litiaza biliară are premise multiple: coledocolitiază, colecistită acută, pancreatită acută biliară, fistulele bilio-biliare, colangita – momente care solicită o strategie selectivă de diagnostic și abordare.

- ❖ Ficatul, căile biliare, pancreasul și duodenul constituie o zonă anatomo-funcțională unitară, cu raporturi specifice morfologice, hidrodinamice și secretorii. Variațiile anatomice biliopancreatice dirijează perturbări de hidrodinamică, constituind unul dintre piloni în apariția și menținerea coleemiei colestatice instalată în complicațiile litiazei biliare. Aprofundarea cunoașterii perturbărilor dismetabolice în coleemia litiazică poate favoriza alegerea optimă a termenilor de tratament chirurgical cu rezultate postoperatorii mai bune.

- ❖ Cunoașterea particularităților anatomo-funcționale a planșeului hepato-bilio-pancreatic, elucidate prin prisma investigațiilor imagistice, radiologice și endoscopice în cazul pacienților cu litiază biliară și coleemie colestatică, permit o strategie corectă cu selectarea variantei optimale de decompresie.

- ❖ Cu toate că USG continuă să rămână o investigație de primă intenție în patologia bilio-pancreatică, indiferent de perfecționarea și utilizarea metodei cu noi echipamente și tehnici, Ecoendoscopia și colangiografia IRM pot fi considerate drept un nou standard noninvaziv în detectarea cauzelor coleemiei chirurgicale.

- ❖ Exceptând centre mari specializate, pentru majoritatea instituțiilor medicale CPGRE este unica tehnică financiar accesibilă, utilizată în diagnostic și terapie de decompresie concomitentă.

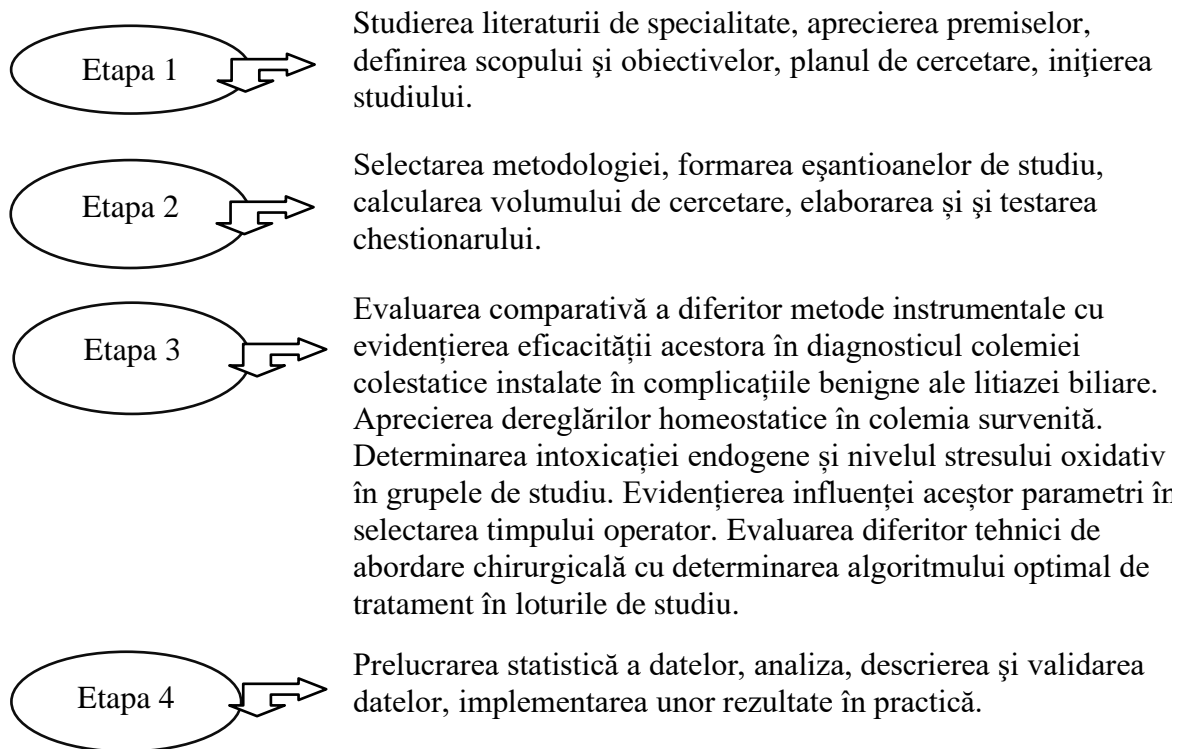
## 2. CARACTERISTICA MATERIALULUI CLINIC ȘI METODE DE CERCETARE

### 2.1. Ipoteza de studiu, obiectul de studiu și direcțiile principale de cercetare

A fost efectuat un studiu prospectiv, analitic, clinic controlat în cadrul Catedrei Chirurgie nr.1 „Nicolae Anestiadi” a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova (baza clinică – Spitalul Clinic Municipal „Sf. Arhanghel Mihail”, Chișinău), în perioada anilor 2006-2017.

*Obiectul de studiu:* bolnavi cu litiază biliară complicată și coleemie colestatică asociată, investigați și tratați în clinică. A fost analizată eficacitatea diagnostică a diferitor metode instrumentale și evaluate diferite tactici și tehnici de abordare în caz de icter colestatic asociat litiazei biliare, dependent de complicația prezentă.

*Design-ul studiului:* Cercetările, în conformitate cu modelul standard liniar, au fost organizate și desfășurate consecutiv: studierea surselor bibliografice de specialitate > definirea problemelor și stabilirea obiectivelor > formarea eșantioanelor de studiu > organizarea și desfășurarea cercetării > colectarea datelor > prelucrarea statistică a datelor > analiza și descrierea datelor > validarea datelor > implementarea unor rezultate obținute în practică. Studiul s-a realizat în 4 etape (Figura. 2.1.).



**Figura. 2.1. Design-ul studiului**



*Prima etapă* a inclus studierea literaturii de specialitate la tema de cercetare cu listarea selectivă a acestora în compartimentul *Bibliografie*. Au fost studiate 204 surse bibliografice care relevă: anatomia planșeului hepato-bilio- pancreatic și particularitățile anatomice – drept o potențială cauză în apariția complicațiilor litiazei biliare asociate cu icter chirurgical; mecanismul colerezei și perturbările acesteia în colemlia colestatică; tabloul clinic în complicațiile benigne ale litiazei biliare asociate cu colemlie colestatică. De asemenea, cu scopul acumulării cunoștințelor în investigarea devierilor parametrilor lipoperoxidării, gradului de endotoxemie și evaluarea stresului oxidativ la pacienți cu complicații benigne ale litiazei biliare asociate cu colemlie colestatică, au fost studiate articole cu referire la metodologia determinării și evaluării masei moleculelor medii (PMM), superoxid-dismutazei (SOD), catalazei (CAT), dialdehidei malonice (DAM). În listare au fost incluse articole cu referință la metodele de investigații paraclinice utilizate în diagnosticul complicațiilor benigne ale litiazei biliare asociate cu colemliază și colemlie, cât și metode de tratament. Au fost analizate informațiile și rezultatele prezentate de către diferiți cercetători în domeniul vizat în vederea analizei comparative a studiilor, cu evidențierea discordanțelor și părerilor diametral opuse în soluționarea chirurgicală. S-au utilizat mijloace electronice de căutare a publicațiilor, inclusiv MEDLINE, prin interfața web PubMed, HINARI. La această etapă au fost definite premisele inițierii studiului, stabilite: scopul, obiectivele și elaborat planul de realizare a lucrării.

*Etapa a doua* a inclus studierea și selectarea metodologiei adecvate obiectivelor trasate și însușirea metodelor. A fost format eșantionul reprezentativ de studiu cu divizarea pacienților în loturi conform criteriilor selectate, stabilit volumul cercetărilor, elaborat instrumentul de colectare a datelor – chestionarul bolnavului. Pe parcursul studiului au fost anchetați 191 de bolnavi.

*Etapa a treia* a fost realizată prin evaluarea comparativă a diferitor metode instrumentale cu evidențierea eficacității acestora în diagnosticul colemliei colestatice prezente în complicațiile benigne ale litiazei biliare. Au fost cercetate comparativ valorile parametrilor bateriilor de teste ce relevă dereglările homeostatice prezente în colemlia colestatică în loturile de studiu. S-a efectuat evaluarea comparativă a termenelor și tehnicilor de abordare în funcție de diagnosticul stabilit.

*Etapa a patra* s-a rezumat la prelucrarea statistică a datelor, analiza, descrierea și validarea acestora, implementarea unor rezultate în practică. Utilizarea metodelor de prelucrare și

analiză statistică s-a efectuat întru sistematizarea și argumentarea matematică a datelor obținute și formularea unor concluzii obiective și recomandări practice.

#### **Criteriile de includere în studiu:**

- pacienți cu vârsta > 18 ani;
- pacienți cu litiază biliară cronică și icter colestatic;
- pacienți cu colecistită litiazică acută, colangită și icter colestatic;
- pacienți cu litiază biliară, pancreatită acută și icter colestatic;
- acordul verbal pozitiv al pacientului.

#### **Criteriile de excludere din studiu:**

- vârsta < de 18 ani;
- pacienți cu litiază biliară și icter hepatic;
- pacienți cu litiază biliară și sindrom icteric, patologie oncologică confirmată pre-, intra- și postoperator;
- pacienți cu litiază biliară și pancreatită acută fără sindrom icteric;
- refuzul verbal al pacientului de a participa în studiu.

Litiază biliară este raportată în literatură cu o incidență de aproximativ 0,8-0,9/100 persoane pe an. Rata complicațiilor în patologie conform diferitor studii variază între 10-15% cazuri. Gama complicațiilor raportate include: colecistita acută, considerată cea mai frecventă complicație, de asemenea coledocolitiază, pancreatita acută, colangita, hepatita satelit cu o incidență mai redusă [1, 2, 3]. Conform studiilor, asociativ complicațiilor menționate, în stările date preexistente, în aproximativ 8-10% cazuri se poate instala sindromul de icter mecanic manifest prin coleemie colestatică [3, 4, 8, 9]. Aceste date statistice au stat la baza calculării numărului de pacienți, necesar pentru exactitatea cercetării. Pentru a realiza scopul și obiectivele cercetării au fost realizate două studii:

#### *1. Studiu observațional, descriptiv, transversal*

Pentru calcule a fost utilizată formula Cochran, folosită pentru eșantionarea în studiile descriptive - Spinei L. (2006) [131].

$$n = \frac{Za^2 * p(1-p)}{\Delta^2}, \text{ unde:}$$

n – volumul eșantionului reprezentativ;

Z<sub>α</sub> – coeficientul testului de semnificație (1,96);  
p – incidența fenomenului (0,1);  
Δ – eroarea maxim admisă (0,05).

Deci,

$$n = \frac{1,96^2 * 0,1(1-0,1)}{0,05^2} = 138,$$

Pentru a fi reprezentativ, eșantionul necesar cercetării preconizate trebuie să includă cel puțin 138 de subiecți. De facto, luând în considerație rata de 10.0% de non-răspuns, în studiu au fost incluși 191 pacienți conform criteriilor definitivite de includere, ceea ce asigură pe deplin credibilitatea rezultatelor obținute.

## 2. Studiu analitic, clinic controlat

Lotul de cercetare reprezentativ a fost calculat în Programul ANOVA: Fixed effects, omnibus, one-way Analysis: Apriori: Computer required sample size, în baza următoarelor parametre:

- intervalul de încredere pentru 95,0% de semnificație rezultatelor,
- puterea statistică – de 80,0%,
- diferența dintre rezultatele până la 25,0% (f=0,25),
- numărul de grupe – 4, cu raport între loturi – 1:1,
- rata de 10,0% de non-răspuns.

Rezultat: total pentru cercetare = 240 bolnavi cu valoare reprezentativă pentru fiecare lot a câte 60 de pacienți.

Pentru cercetarea au fost create patru loturi: lotul L<sub>1</sub> – 61 pacienți cu litiază biliară cronică și coleemie colestatică; lotul L<sub>2</sub> – 67 bolnavi cu colecistită litiazică acută, colangită și coleemie colestatică; lotul L<sub>3</sub> – 63 pacienți cu pancreatită acută biliară și coleemie colestatică; lotul martor L<sub>0</sub> – 60 bolnavi cu colecistită litiazică cronică necomplicată.

### *Protocolul de studiu a prevăzut:*

- ❖ examenul clinic obiectiv al pacienților cu litiază biliară în fază de complicații și icter colestatic asociat;
- ❖ anchetarea bolnavilor conform unui chestionar special elaborat;

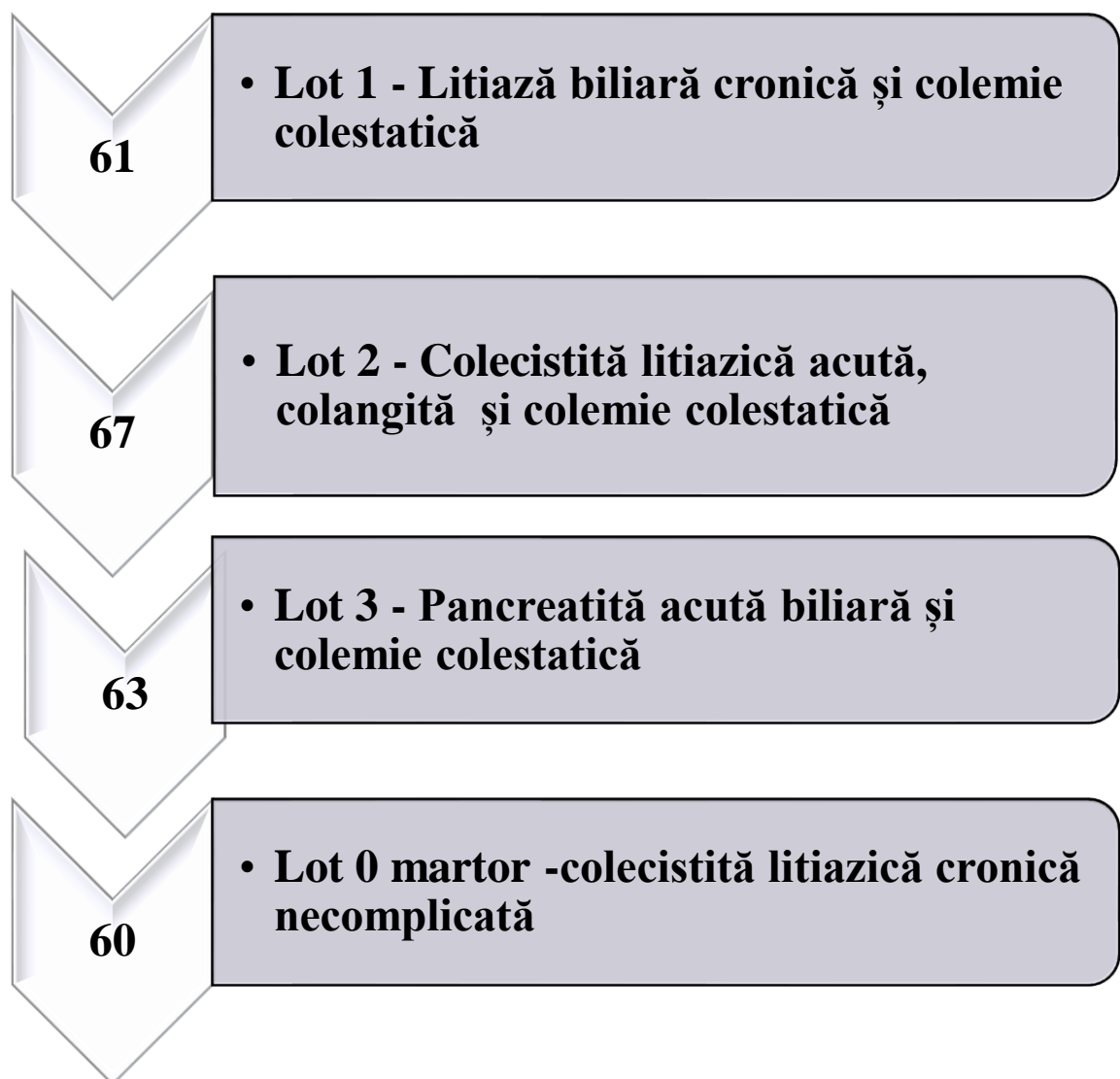
- ❖ analiza comparativă a rezultatelor explorărilor clinice, de laborator, instrumentale și a rezultatelor tratamentului medico-chirurgical;
- ❖ examinarea prospectivă a fișelor medicale la pacienții internați.

*Riscuri și beneficii pentru participanții la studiu.* Persoanele incluse în studiu au beneficiat de un diagnostic de laborator și investigații instrumentale complexe și performante, care au permis expunerea diagnosticului în termen minimal, bazat pe algoritme diagnostice specificate, elaborate pentru diferite complicații ale litiazei biliare în care a fost prezentă colelita colestatică. Participanții nu au fost supuși riscurilor suplimentare, legate de protocolul studiului. Rezultatele investigațiilor și metodele de tratament recomandate au fost comunicate fiecărui subiect examinat și primit acceptul pentru tratamentul medico-chirurgical practicat.

## **2.2. Caracteristica generală a materialului clinic de studiu**

În corespundere cu scopul și obiectivele propuse, în studiu au fost incluși 191 de bolnavi, tratați în anii 2006-2017, care au prezentat litiază biliară complicată și colelita colestatică asociată și 60 pacienți cu litiază biliară cronică necomplicată – lotul martor. Pentru analiza comparativă a dereglărilor homeostatice și tehnicilor de abordare în diferite complicații ale litiazei biliare, conform criteriilor expuse de divizare a pacienților în studiu clinic controlat au fost create 4 loturi: 3 loturi omogene de studiu: lot 1 – litiază biliară cronică și colelita colestatică (n=61); lot 2– colecistită litiazică acută, colangită și colelita colestatică (n=67); lot 3 – pancreatită acută biliară și colelita colestatică (n=63) și lotul martor - lot 0 - bolnavi cu colecistită litiazică cronică necomplicată (n=60) (Figura 2.2.). În Lot 1(n=61) au fost clasați: n=42(68,8%) bolnavi cu colecistită litiazică cronică, coledocolitiază și colelita colestatică, n=12(19,6%) – cu coledocolitiază și colelita colestatică și n=7(11,6%) pacienți cu colecistită cronică litiazică, stenoză a sfincterului Oddi și colelita colestatică. Lot 2 (n=67) a întrunit: n=16(23,9%) cazuri de colecistită acută litiazică asociată cu coledocolitiază și colelita colestatică (n=13(81,25%) - cu formă distructivă și n=3(18,75%) - cu formă simplă), n=19(28,4%) cazuri cu colecistită litiazică acută asociate cu stenoză a sfincterului Oddi și icter colestatic (n=6(31,58%) - cu formă distructivă și n=13(68,42%) - cu formă simplă), n=12(17,8%) cazuri cu colecistită litiazică acută distructivă, colangită și colelita colestatică, n=7(10,5%) cazuri cu coledocolitiază, colangită și colelita colestatică, n=13(19,4%) cazuri cu sindrom Mirizzi, colangită și colelita colestatică. În Lot 3 (n=63) au fost clasați: n=34(53,9%) pacienți cu pancreatită acută biliară, colecistită litiazică cronică,

coledocolitiază și colemie colestatică, care în  $n=7(20,6\%)$  cazuri au prezentat și stenoză a sfincterului Oddi. De asemenea  $n=23(36,5\%)$  cazuri de pancreatită acută biliară și colemie colestatică, diagnosticate la pacienți cu colecistită litiazică cronică și papilooddită stenozantă  $n=8(34,8\%)$  și papilită  $n=15(65,2\%)$ . În  $n=4(6,4\%)$  cazuri s-a constatat pancreatită acută biliară și colemie colestatică pe fundal de coledocolitiază reziduală și  $n=2(3,2\%)$  cazuri de pancreatită acută biliară și colemie colestatică la bolnavi cu colecistită litiazică cronică și diverticul parapapilar.



**Figura 2.2. Repartizarea pacienților în loturi de studiu și martor**

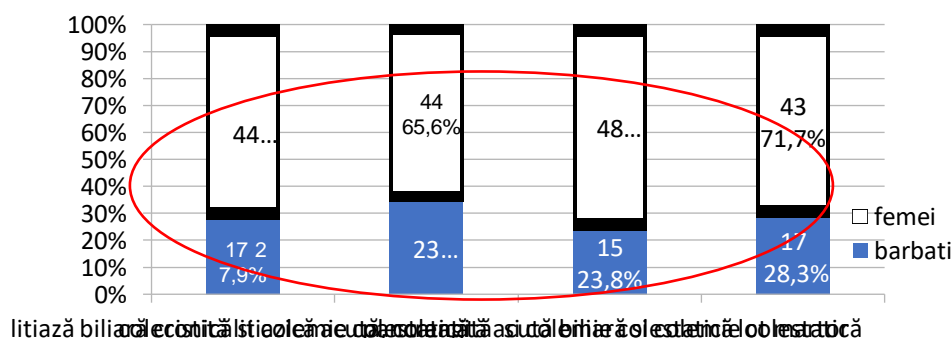
Evaluarea statistică a componenței loturilor de studiu și martor conform chestionarelor de încadrare în studiu este prezentată în (Tabelul 2.1).

**Tabelul 2.1. Evaluare statistică a loturilor de studiu**

Scor sumar pe compartimente		Vârsta		Total (n=251)
		23 - 82 ani		
		Femei (n=179)	Bărbați (n=72)	
<b>Lot 0 (n=60)</b>	Media	61,46	59,47	59,5
	DS	14,22	12,65	13,35
	Mediana	64	60	59
	IIQ	58-66	56- 62	54-66
<b>Lot 1 (n=61)</b>	Media	63,76	65,12	64,21
	DS	11,4	12,8	12,9
	Mediana	66	67	67
	IIQ	56-70	56-70	58-70
<b>Lot 2 (n=67)</b>	Media	60,2	65,46	63,46
	DS	14,13	13,36	14,22
	Mediana	64	71	64
	IIQ	56- 67	68 74	60-74
<b>Lot 3 (n=63)</b>	Media	55,46	53,95	53,19
	DS	13,9	14,4	14,15
	Mediana	53	55	54
	IIQ	42-58	48-58	48-58

Din numărul total de bolnavi din lotul de studiu, n=136(71,2%) pacienți au fost femei și n=55(28,8%) – bărbați. Raportul femei/bărbați s-a estimat de 3:1.

În toate loturile de studiu raportul femei/ bărbați a fost cu prevalența sexului feminin. În Lot 1: au fost femei – n=44(72,1%) și bărbați – n=17(27,9%), Lot 2: femei – n=44(65,7%), bărbați – n= 23(34,3%), Lot 3: femei – n=48(76,2%), bărbați – n=15(23,8%), Lot 0 martor: femei – n=43(71,7%), bărbați – n=17(28,3%). Analiza comparativă este prezentată în (Figura 2.3.)



**Figura 2.3. Repartizarea pacienților după gen în loturile de studiu**

Examinarea comparativă a raportului f/b la repartizarea pacienților după gen a relatat prevalența numărului de femei în lotul general de studiu, pentru  $F=174.223$ . Valoarea  $p=0.00019$ , cu o diferență statistic semnificativă, pentru  $p<0,05$ .

Vârsta pacienților a variat de la 23 la 82ani. Conform criteriilor de vârstă, pacienții au fost distribuiți în următoarele grupe: 20-30 ani –  $n=6(2,53\%)$ , 31-40 ani –  $n=18(9,49\%)$ , 41-50 ani –  $n=29(17,08\%)$ , 51-60 ani –  $n=35(19,65\%)$ , 61-70 ani –  $n=51(25,31\%)$ , 71-80 –  $n=44(22,78\%)$ , peste 80 ani –  $n=8(3.16\%)$  bolnavi. Evaluarea mediei de vârstă în loturi a relevat: Lot 0 -  $59,1\pm 1,12$ ani; Lot 1 -  $64,21\pm 1,65$ ani; Lot 2 -  $63,46\pm 1,75$ ani; Lot 3 -  $53,19\pm 1,79$ ani. Datele obținute evidențiază o omogenitate a loturilor cu o legătură statistică semnificativă confirmată prin  $p<0,05$  și  $p<0,01$ , ce permite o analiză comparativă a loturilor selectate.

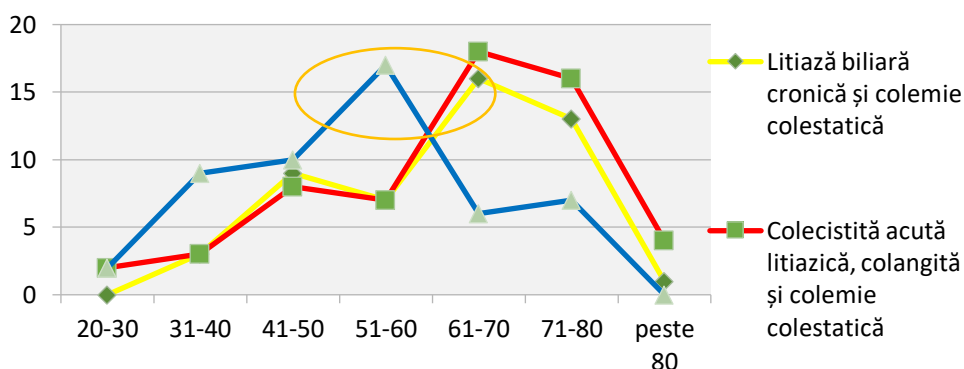
Evaluarea analogiei prezenței episoadelor de coleemie colestatică în complicațiile litiazei biliare dependent de vârsta a expus o rată mai înaltă a complicațiilor icterice la pacienți după 50 ani. Analiza comparativă în diferite grupe de vârstă a incidenței complicațiilor asociate cu coleemiei a relataat că, PAB cu coleemie este mai frecventă în grupa 51-60 ani, iar litiaza biliară cronică asociată cu coleemie, cât și colecistita acută litiazică, colangita asociate cu coleemie sunt mai răspândite în grupele de vârstă 61-70ani și 71- 80 ani (Tabelul 2.2.).

**Tabelul 2.2. Repartizarea pacienților conform criteriilor de vârstă**

Loturile de studiu	20-30 ani		31-40 ani		41-50 ani		51-60 ani		61-70 ani		71-80 ani		Peste 80 ani	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>Lot 1 (n=61)</b>	-		3	<u>4,9</u>	10	<u>16,4</u>	7	<u>11,5</u>	20	<u>32,7</u>	17	<u>27,9</u>	4	<u>6,6</u>
<b>Lot 2 (n=67)</b>	3	<u>4,5</u>	4	<u>6,3</u>	8	<u>11,9</u>	9	<u>13,4</u>	22	<u>32,8</u>	17	<u>25,2</u>	4	<u>5,9</u>
<b>Lot 3 (n=63)</b>	3	<u>4,8</u>	11	<u>17,5</u>	11	<u>17,5</u>	19	<u>30,2</u>	9	<u>14,2</u>	10	<u>15,8</u>	-	
<b>Total</b>	<u>6</u>		<u>18</u>		<u>29</u>		<u>35</u>		<u>51</u>		<u>44</u>		<u>8</u>	

Analiza rezultatelor examinării confirmă omogenitatea loturilor de studiu și lotului martor dependent de vârstă, cu o diferență neînsemnată în Lot 2 [ $p_{0/1} < 0,05$ ;  $p_{0/2} > 0,05$ ;  $p_{0/3} < 0,01$ ]. Omogenitatea loturilor incluse în studiu este de asemenea cu devieri ne semnificative între Lot 1 și Lot 2 [ $p_{1/2} > 0,05$ ;  $p_{1/3} < 0,01$ ;  $p_{2/3} < 0,01$ ]. S-a constatat o corelație directă dintre apariția complicațiilor litiazei biliare asociate cu icter colestatic

și unele criterii, precum: anamnesic mai îndelungat de suferință biliară, vârsta înaintată a pacienților, cât și prezența concomitențelor severe multiple. Rezultatele obținute relevă o frecvență mai crescută a patologiei la persoanele între 51-70 ani, care, de regulă, prezintă un risc mai mare anestezic și operator (Figura.2.4.).



**Figura 2.4. Evaluarea comparativă a repartizării pacienților după vârstă în loturile de studiu**

Anamnesic de litiază biliară cunoscută au prezentat toți pacienții din lotul martor și 184(96,3%) pacienți din lotul general de studiu, în 7(3,7%) cazuri pacienții au fost depistați primar cu litiază biliară complicată și icter mecanic asociat.

Anamnesicul cunoscut de litiază biliară  $X \pm DS$  a constituit: Lot 0-  $5,72 \pm 2,13$  ani, Lot 1-  $6,84 \pm 2,88$  ani, Lot 2 -  $6,78 \pm 2,81$  ani și Lot 3 -  $4,98 \pm 2,31$  ani. Nu s-a constatat o diferență statistic semnificativă în loturi [ $p_{0/1} > 0,05$  ( $t=1,84$ );  $p_{0/2} > 0,05$  ( $t=1,93$ );  $p_{0/3} > 0,05$  ( $t=1,43$ )]. Pentru evaluarea corelației prezenței complicațiilor litiazei biliare cu durata suferinței biliare, pacienții au fost divizați după cum urmează (Tabelul 2.3.).

**Tabelul 2.3. Anamnesicul de litiază biliară cunoscut în loturile de studiu**

Loturile de studiu	1 – 5 ani		6 – 10 ani		11 – 15 ani		16 – 20 ani		Total		
	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)	
Lot 1	18	29,5	36	59	6	9,8	1	1,7	61	100	
Lot 2	22 + 3*	37,3	34	50,7	8	12	-	-	67	100	
Lot 3	37 + 4*	65	20	31,7	2	3,3	-	-	63	100	
Total	(n)	84	-	9	-	16	-	1	-	191	-

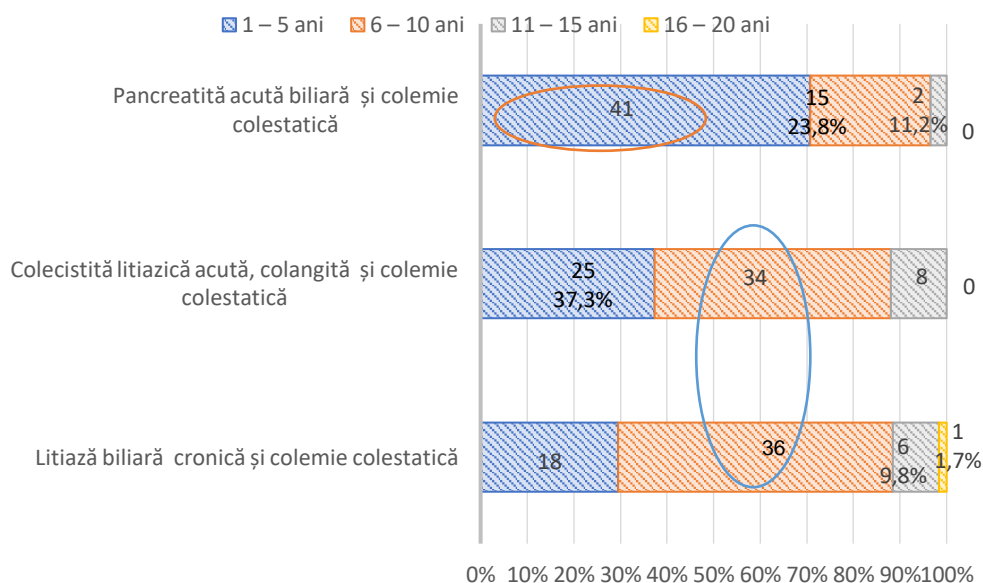
Notă: \* – cazurile de boală au fost primar depistate



Patologiile asociate în loturile de studiu au fost prevalente în sistemele cardio-vascular și digestiv:

- ❖ Hipertensiune arterială – 47(71,2%)
- ❖ Insuficiență cardiacă – 41(62,1%)
- ❖ Cardiopatie ischemică cu angor pectoral – 38(57,6%)
- ❖ Fibrilație atrială – 12(18,2%)
- ❖ Pancreatită cronică recurentă – 40 (60,6%)
- ❖ Obezitate de diferit grad – 11(16,7%)
- ❖ Diabet zaharat tip II – 17(25,8%)
- ❖ Anemie cronică – 11(16,7%)
- ❖ Pielonefrită cronică – 22(33,3%)
- ❖ Boala cerebro-vasculară cu encefalopatie – 19(28,8%)

Conform datelor studiului complicațiile asociate cu colelomie colestatică survin diferit în timp. În primii 5 ani purtătorii de litiază mai frecvent prezintă pancreatita acută biliară asociată cu colelomie colestatică. Complicațiile infecțioase ale litiazei biliare se clasează pe locul 2, manifestarea sindromului icteric în colecisto-coledocolitiza cronică se produce mai tardiv (Figura 2.5.).



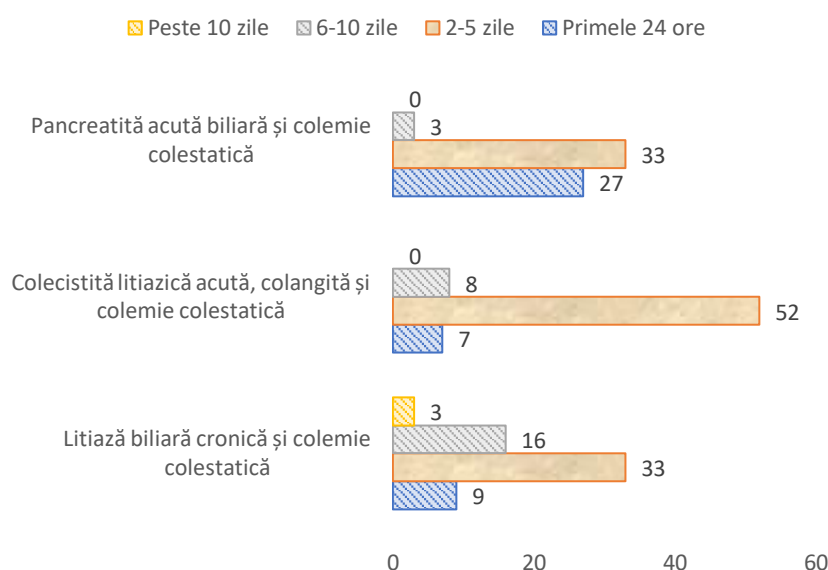
**Figura 2.5. Frecvența sindromului icteric în loturile de studiu dependentă de anamnezicul de litiază biliară cunoscut**

Solicitarea asistenței medicale a variat în loturile de studiu, fiind în corelație cu manifestările clinice. În funcție de timpul de adresare pacienții au fost clasați după cum urmează: în primele 24 ore – 43(22,51%) pacienți, în 2-5 zile – 118(61,78%) bolnavi, 6-10 zile – 27(14,14%), peste 10 zile – 3(1,57%) (Tabelul 2.4).

**Tabelul 2.4. Solicitarea asistenței medicale la pacienții incluși în studiu**

<u>Loturile de studiu</u>		<u>&lt; 24 ore</u>	<u>2-5 zile</u>	<u>6-10 zile</u>	<u>Peste 10 zile</u>	<u>Total</u>	
						<u>(n)</u>	<u>(%)</u>
<u>Lot 1</u>		8	34	16	3	61	31,93
<u>Lot 2</u>		7	52	8	-	67	35,09
<u>Lot 3</u>		27	33	3	-	63	32,98
<u>Total</u>	<u>(n)</u>	43	118	27	3	191	-
	<u>(%)</u>	22,51	61,78	14,14	1,57	-	100

În primele 24 ore au solicitat asistență mai frecvent pacienții cu pancreatită acută biliară. Însă, în toate loturile, o pondere marcată a adresabilității a revenit termenelor între 24-72 ore cu o mică prevalență a numărului de pacienți din lotul cu colecistită acută litiatică, colangită și icter colestatic (Figura.2.6.).



**Figura 2.6. Analiza comparativă a solicitării asistenței medicale primare în loturile de studiu**

Pentru evaluarea comparativă a perturbărilor dismetabolice survenite în loturile de studiu conform gradului de severitate a icterului propus de Fiodorov (2000) și modificat de Galperin (2014) pacienții din toate loturile examinate au fost divizați în trei categorii consecutive: grad ușor (bilirubină totală până la 100μmol/l), grad mediu (bilirubină totală 101-200μmol/l) și grad sever (bilirubina totală mai mare de 200μmol/l) (Tabelul 2.5.) [53].

**Tabelul 2.5. Divizarea pacienților în funcție de severitatea icterului [ 53 ]**

Loturile de stud:	<u>Grad ușor</u>	<u>Grad mediu</u>	<u>Grad sever</u>	<u>Total</u>	
	<u>(bilirubina &lt;100μmol/l)</u>	<u>(bilirubina 101-200μmol/)</u>	<u>(bilirubina &gt;200μmol/)</u>	(n)	(%)
<b>Lot 1</b>	<u>30</u>	<u>26</u>	<u>5</u>	<u>61</u>	<u>31,9</u>
<b>Lot 2</b>	<u>50</u>	<u>15</u>	<u>2</u>	<u>67</u>	<u>35,2</u>
<b>Lot 3</b>	<u>46</u>	<u>16</u>	<u>1</u>	<u>63</u>	<u>32,9</u>
<b>Total</b>	(n)	<u>126</u>	<u>57</u>	<u>8</u>	<u>191</u>
	(%)	<u>65,96</u>	<u>29,86</u>	<u>4,18</u>	<u>100</u>

### 2.3. Metode de cercetare și managementul diagnostic în studiu

#### *Metode de cercetare*

Pentru realizarea scopului și obiectivelor stabilite au fost utilizate următoarele metode de cercetare, elucidate în (Tabelul.2.6).

**Tabelul 2.6. Metode de cercetare utilizate în studiu**

<b>Metoda</b>	<b>Materialul examinat</b>	<b>Cercetările</b>
<b>Descriptiv-analitică</b>	Surse bibliografice și metodologii de diagnosticare și tratament	Studierea teoretică a surselor bibliografice, abordărilor teoretice, conceptelor, sinteza teoretică. Studierea algoritmului de diagnostic și tratament existent. Studierea metodelor de apreciere a parametrilor stresului oxidativ și masei moleculelor medii (PMM)
<b>Sociologică</b>	Anchetarea programul Excel 2003	Evaluarea datelor demografice despre pacient (sex, vârstă anamnestic, date clinice, evaluarea datelor investigațiilor laborator (termenele colectării și examinării), evaluarea termenelor și datelor investigațiilor paraclinice, evaluarea termenelor și rezultatelor tratamentului chirurgical)
<b>Biochimică</b>	Serul sangvin al pacientului	Aprecierea parametrilor: proteina serică, ureea serică, creatinina serică; bilirubina serică și fracțiile ei; fermenții de citoliză ALAT; ASAT; FA-fosfataza alcalină, G-glutamyl transpeptidaza, coagulograma, amilaza serică și urinară, glucoza, lipaza serică, etc., cu evaluare comparativă la spitalizare și postdecompresie biliară, în diferite termene și diferite tehnici de decompresie. Determinarea gradului de endotoxemie prin aprecierea prezenței sindromului inflamator (hemoleucograma, formula leucocitară, VSH și masei moleculelor medii (PMM) cu evaluarea comparativă la spitalizare și postdecompresie biliară, în diferite termene și diferite tehnici de decompresie. Determinarea parametrilor stresului oxidativ: DAM, Catalaza, SOD cu evaluarea comparativă la spitalizare și postdecompresie biliară în diferite termene și diferite tehnici.

<b>Instrumentală</b>	Pacienți din lotul de studiu supuși investigațiilor instrumentale.	Evaluarea comparativă a diferitor metode instrumentale c evidențierea eficacității acestora în diagnosticul icterului colestatic în diferite complicații ale litiazei biliare: ➤           USG abdominală ➤           Duodenoscopia ➤           CPGR endoscopică ➤           Colangiografie IRM ➤           MRCP ➤           TC ➤           Laparoscopie
<b>Chirurgicală</b>	Pacienți din lotul de studiu supuși tratamentului chirurgical	Determinarea algoritmului optimal de tratament în loturile de studiu
<b>Statistică</b>	Rezultatele investigațiilor program Excel (Microsoft®, SUA) 2010 Statistica Windows 2010 (GraphPad Software, Inc.), testul de comparație ANOVA și Testul Tukey HSD.	Analiza cantitativă și calitativă a datelor colectate în studiu Prelucrarea variațională statistică a rezultatelor. Aprecierea veridicității datelor. Criteriul Student. Coeficientul de corelare (r) și al.

### ***Protocolul diagnosticului clinic conform chestionarului de cercetare***

Anchetarea s-a realizat pe un lot de 191 de pacienți cu litiază biliară în fază de complicații, care manifestau semne clinice de colemie și 60 pacienți cu litiază biliară necomplicată.

Examenul clinic a inclus respectarea principiilor de examinare a bolnavilor cu litiază biliară complicată și suferință hepatocelulară cauzată de sindromul de colemie colestatică instalată. Acuzele pacientului, prezența fonului premorbid și anamnestical au permis deja la internare de a expune diagnosticul de prezumție și elaborarea unui algoritm individualizat de diagnostic și tratament în cele trei loturi de studii.

Anamnestical a pus accent pe consecutivitatea apariției și evoluției semnelor clinice caracteristice, debutul bolii, timpul apariției icterului până la spitalizare, asocierea sindromului infecțios, istoricul de litiază biliară cunoscut, cât și prezența comorbidităților, etc.

Cercetarea obiectivă a pus în evidență starea generală a pacientului, poziția și comportamentul, culoarea tegumentelor (de la culoare ușor icterică până la icter galben-verzui pronunțat).

Palpator: mărirea ficatului în dimensiuni, dependent de intensitatea icterului, dureri în hipocondrul drept și epigastru cu sau fără semne caracteristice de iritare peritoneală.

*Simptome de bază în afecțiune:*

- ❖ durere colicativă postprandială localizată în hipocondrul drept, cu iradiere în umărul drept, timpul apariției, durata accesului, intensitatea, jugularea;
- ❖ icter galben-verzui apărut după durere, cu caracter tranzitor sau stabil;
- ❖ prezența grețurilor și vomelor variabile, de la vome repetate care ameliorează starea pacientului până la vome incoercibile;
- ❖ prezența febrei, frisonului;
- ❖ scaune hipocolice și acolice, urină colurică.

La etapa examenului clinic au fost suspectate și evidențiate comorbidități severe, ce au impact în selectarea metodelor de diagnostic și tehnicilor chirurgicale.

#### ***Metode de investigații paraclinice***

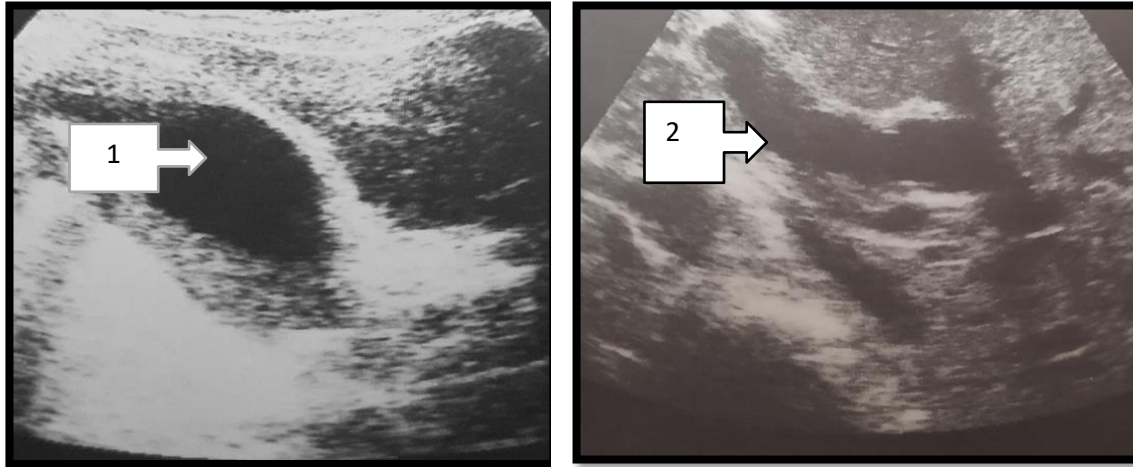
În contextul rezultatelor examenului obiectiv și pentru realizarea scopului și sarcinilor propuse, în studiu au fost folosite următoarele investigații paraclinice, efectuate în conformitate cu algoritmul, adoptat în Clinicile catedrei Chirurgie „Nicolae Anestiadi”, folosind rațional complexul de investigații și luând în considerație posibilitatea apariției sindromului de coleemie colestatică în diverse complicații benigne ale litiazei biliare (Figura 2.7.).



**Figura 2.7. Algoritm diagnostic în coleemia colestatică**

Explotările instrumentale au inclus:

Examenul ecografic abdominal (USG), investigație instrumentală de primă intenție, efectuată de medicul ecografist, cu aparatul HD3 Philips cu transductor convex C5-2 cu frecvența 2,8-5,0 MHz și practică la toți pacienții incluși în studiu (n=191), inclusiv cu monitorizare în dinamică (Figura 2.8.)

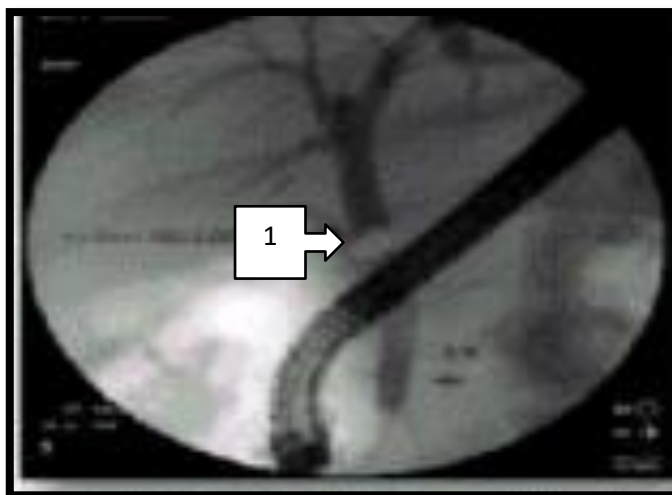


**Figura 2.8. USG în diagnosticul sindromului icteric (1- colecistită acută litiazică; 2- cale biliară dilatată cu d=2,4cm)**

USG a permis primar aprecierea prezenței sindromului de icter colestatic prin constatarea dilatării căii biliare principale și a căilor intrahepatice, dimensiuni hepatice în creștere, cât și prezența litiarei colecistice, care a determinat unul din criteriile de includere a pacienților în studiu.

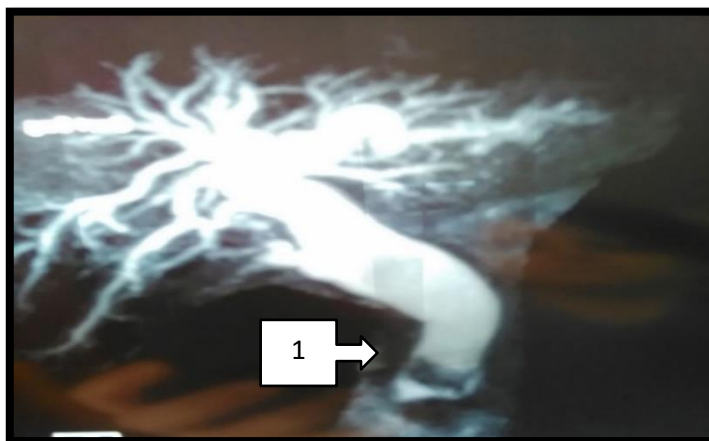
**Duodenoscopia** efectuată de specialistul endoscopist cu aparatul Pentax FD 34D s-a practicat la toți 191 pacienți în primele zile de spitalizare și repetat în 40 cazuri de PAB. A permis vizualizarea și aprecierea structurii papilei Vater cu constatarea vizuală a prezenței, sau absenței totale a fluxului biliar.

**CPGR endoscopică** a fost efectuată cu aparatul Pentax FD 34D cu scop diagnostic și curativ în 114 cazuri, apreciindu-se ca o metodă cu o sensibilitate și specificitate înaltă, care a permis nu numai determinarea localizării calculilor, dar și a constituit varianta de soluționare miniinvazivă a litiarei coledociene, având însă restricții motivate în PAB asociată cu coleemie colestatică (Figura 2.9.).



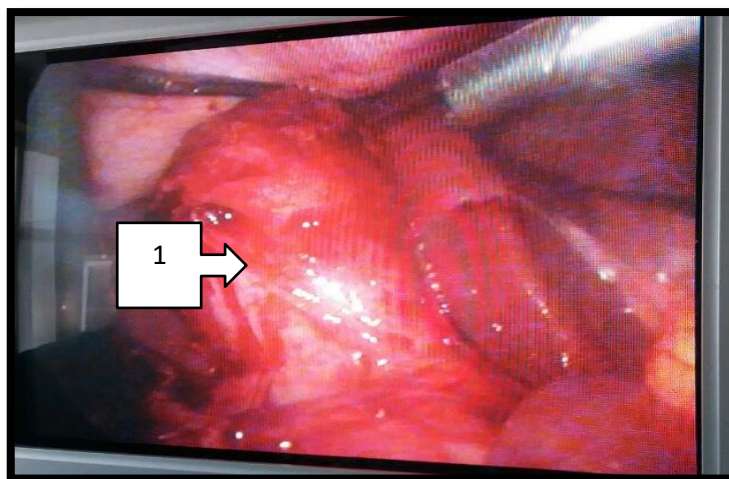
**Figura 2.9. CPGR endoscopică în diagnosticul coleemiei colestactice (1- CBP dilatat, litiază coledociană)**

**Colangiografia IRM** este metoda cu o sensibilitate și specificitate avansată, ce a permis expunerea cu exactitate a cauzei și nivelului de amplasare a impactului generator de icter colestactic, având un rol predictiv în selectarea conduitei medico-chirurgicale, în special în lotul de pacienți cu pancreatită acută biliară și icter. S-a efectuat cu aparate SIEMENS Magnetom 3T în 51 cazuri (Figura.2.10.).



**Figura 2.10. Colangiografie IRM în diagnosticul coleemiei colestactice (1- coledocolitiază reziduală, coledoc dilatat, litiază coledociană)**

**Laparoscopia diagnostică** a fost practică cu la 17(8,9%) bolnavi, în seria - colecistită litiazică acută, colangită și coleemie colestactică. Procedura s-a efectuat cu aparatul Karl Storz II H46 HD. Investigația a permis vizualizarea planșeului hepato-bilio-pancreatic cu identificarea posibilităților chirurgiei laparoscopice verso clasice (Figura 2.11.).



**Figura 2.11. Laparoscopia în diagnosticul complicațiilor inflamatorii ale litiazei biliare asociate cu coleemie colestatică (colecistită litiatică acută flegmonoasă în plastron flax perivezical)**

**Tomografia computerizată** în regim angiografic utilizată în 10 cazuri, a fost efectuată la tomograful multisețional, în 4 cazuri cu substanță de contrast Omnipaque 350, în doze ajustate după masă corporală. Este una dintre metodele, care a permis stabilirea cu certitudine a coafectării pancreasului în litiaza biliară, rolul diagnostic în icterul mecanic fiind rezervat. Prin prisma programelor de prelucrare computerizată a informației obținute, a fost apreciată structura pancreasului, dimensiunile glandei și volumul afectat, anatomia planșeului hepatobiliopancreatic.

**Examenul electrocardiografic (ECG)** de repaos a fost înregistrat cu ajutorul aparatului Fucuda Denshi Cardimax FX-326U cu 3 canale, după metoda standard, efectuate în 191 cazuri pentru evaluarea funcției cardiace în etapa de constatare a comorbidităților severe și aprecierea timpului și volumului operator.

**Explorări de laborator și biochimice** – efectuate în 191 cazuri, au inclus hemoleucograma, valoarea hematocritului, formula leucocitară, proteina serică, albumina serică, ureea serică, creatinina serică, bilirubina serică și fracțiile, fermenții de citoliză hepatică ALAT; ASAT, fosfataza alcalină, G-transpeptidaza, coagulograma, amilaza serică și urinară, glucoza, lipaza serică, analiza sumară a urinei etc. Din examenul complex de baterii de teste au fost selectate probele cu o informativitate prevalentă în aprecierea coleemiei colestatice, dar și impactul dismetabolic al coleemiei în complicații diferite ale litiazei biliare.

**Determinarea produsului final de peroxidare a lipidelor** s-a efectuat în conformitate cu procedeul în modificarea Gudumac V. și coaut. (2010) [132]. Nivelul dialdehidei malonice s-a dozat prin metoda de determinare spectrofotometrică a complexului trimetinic format în



urma interacțiunii DAM cu acidul tiobarbituric. Conținutul de DAM s-a calculat în baza coeficientului molar de absorbție  $\Sigma=1,56 * 10^5 \text{ mol} \cdot \text{cm}^{-1}$  și s-a exprimat în  $\mu\text{mol/g}$ .

$$DAM = \left[ \frac{\text{Apr} * 106 * 3\text{ml}}{1,56 * 105 - 0,15\text{ml} - x} = \text{Apr} * 182,2 \right],$$

**Activitatea sistemului prooxidant** a inclus examinarea valorilor superoxid-dismutazei (SOD) și catalazei (CAT). Variația SOD a fost estimată conform procedurii modificată de Gudumac V. Tagadiuc O. și coaut. (2010) [133]. Determinarea activității enzimei se bazează pe inhibiția reducerii sării de tetrazoliu nitroblue (NBT) în sistemul ce conține fenazinmetasulfat și NADH sub acțiunea SOD. În urma reducerii NBT se formează nitroformazan, care are o colorație albastră, a cărei intensitate este proporțională cantității de NBT redus. Gradul de inhibiție a acestui proces depinde de activitatea enzimei. Activitatea enzimei s-a exprimat în unități convenționale. În calitate de unitate a activității SOD se ia cantitatea de enzimă necesară pentru inhibiția a 50% a reacției de reducere a NBT. Activitatea enzimei se raportează la 1g de proteină. Activitatea CAT a fost evaluată conform procedurii modificată de Baciu E. și Nastas I. (1996) [134]. Determinarea activității CAT s-a bazat pe proprietatea enzimei de a cataliza reacția de scindare a  $\text{H}_2\text{O}_2$  cu formarea  $\text{H}_2\text{O}$  și  $\text{O}_2$ . Peroxidul de hidrogen formează cu molibdatul de amoniu un compus complex de culoare galbenă. În procesul reacției se micșorează cantitatea de  $\text{H}_2\text{O}_2$  ce determină decolorarea soluției. Gradul de decolorare într-o unitate de timp corelează cu activitatea enzimei și se determină spectrofotometric.

**Determinarea în serul sangvin a substanțelor cu masă moleculară medie și mică (PMM)** s-a efectuat conform procedurii Gabrielian N.I. și coaut. (1984) [135]. Principiul metodei se bazează pe determinarea nivelului de PMM în proba biologică, după prelucrarea acestora cu acid percloric, separarea proteinelor denaturate prin centrifugare și spectrofotometrirea filtratului obținut. Cantitativ PMM se determină după formula:

$$\text{PMM (un. conv)} = 1,013 * \left[ \frac{8 * A_{238} + 16 * A_{254} + 44 * A_{266}}{3} + \frac{64 * A_{282}}{3} \right],$$

unde  $A_{238}$ ,  $A_{254}$ ,  $A_{266}$  și  $A_{282}$  este absorbanta probei de cercetare la lungimile de undă respective.

#### 2.4. Tactici medico-chirurgicale

Tactica medico-chirurgicală în lotul de cercetare a fost diferențiată prin protocoale diagnostic-curative ajustate la loturile de studiu. În toate seriile s-a optat pentru tratamentul miniinvasiv etapizat, obiectivul primar fiind decompresia biliară. În litiază biliară cronică și coleliti colestatică s-a optat pentru PST endoscopică și colecistectomie ulterioară peste 4-6

zile după decompresie. Însă în cazurile de eșec s-a practicat colecistectomie, coledocotomie cu litextracție prin abord clasic cu drenări biliare intraoperatorii. În seria bolnavilor cu colecistită acută, colangită și colemie colestatică decompresia internă prin PST endoscopică cu sau fără litextracție și drenare nazo-biliară a fost utilizată în colecistita acută simplă, compliantă la tratamentul medicamentos, cu colecistectomizare în etapa a II-a în termen de 3- 5 zile după decompresie. În formele distructive de colecistită și colangită avansată, la prima etapă s-a practicat colecistectomia cu decompresie prin drenare externă a căilor biliare, în etapa a II-a – PST la necesitate. În coledocolitiază și colangită s-a practicat PST, litextracție cu sau fără drenare nazo-biliară. În cazul sindromului Mirizzi la prima etapă – PST cu sau fără drenare nazo-biliară, în etapa a II – intervenții de reconstrucție a căilor biliare ajustate tipului de obstrucție. Chirurgia clasică a fost prioritară la acest contingent de bolnavi. În lotul pacienților cu pancreatita acută biliară și colemie colestatică, în prima etapă a fost utilizat tratamentul conservativ medicamentos, asociat cu PST endoscopică urgentă în absență totală a fluxului biliar și PST la necesitate cu sau fără litextracție după tratamentul conservativ patogenetic al PAB. Colecistectomia laparoscopică a fost efectuată în etapa a II-a de tratament la restabilirea totală a fluxului biliar intern și regresarea completă a semnelor de inflamație pancreatică și hepatică. Tratamentul chirurgical secvențial prin abord chirurgical: endo- laparoscopic și laparo-endoscopic miniinvaziv s-a efectuat în coraport cu intervenția chirurgicală clasică, efectuată în cazurile de eșec al manevrelor miniinvazive.

## **2.5. Metode de prelucrare statistică a rezultatelor**

Analiza statistică a rezultatelor obținute în cadrul studiului a fost înregistrată în tabele format Excel. Aprecierile statistice au fost asigurate prin utilizarea metodelor operante de evaluare statistică a programului computerizat Windows 2010 (GraphPad Software, Inc.) și Excel (Microsoft®, SUA) 2010, testul de comparație ANOVA și Testul Tukey HSD. Statistica descriptivă cantitativă este prezentată prin media, deviația standard, mediana și IIQ, inclusiv criteriul Student; statistica descriptivă calitativă - ca frecvență absolută, frecvența relativă și 95% intervalul de încredere. Diferențele au fost considerate statistic semnificative pentru  $p < 0,05$ . La studierea variabilelor a fost utilizată analiza logistică prin regresie univariată pentru separarea pacienților în funcție de protocolul abordat. Unele rezultate ale cercetării sunt reprezentate sub formă de tabele și diagrame

## **2.6. Concluzii la capitolul 2**

❖ Studiul dat reprezintă o cercetare complexă clinică, efectuată conform protocolului elaborat, utilizând metodele expuse, care au avut ca scop evaluarea tabloului clinic, parametrilor biochimici, aprecierea corelației intoxicației endogene hepatice și stresului oxidativ în complicațiile litiazei biliare asociate cu coleemie colestatică, evaluarea diferitor metode instrumentale de investigație, particularităților tratamentului pacienților cu litiază biliară în fază de complicații și coleemie colestatică asociată.

❖ A fost utilizat un eșantion reprezentativ de pacienți, ce au corespuns criteriilor de includere fiind tratați etapizat miniinvaziv, diferențiat prin protocoale de strategie diagnostic-curativă specifice, ajustate la loturile de studiu cu monitorizarea în dinamică a tabloului clinic, parametrilor biochimici și celor imagistici.

### **3. OPȚIUNI DIAGNOSTICE ÎN EVALUAREA COLEMIEI COLESTATICE LITIAZICE**

În pofida prezenței unui arsenal semnificativ de metode moderne de cercetare, diagnosticul pacienților cu icter mecanic continuie a fi una din problemele dificile ale chirurgiei abdominale [7, 8, 9, 100, 101, 124, 136]. Erorile de diagnostic expuse în literatură cu o variație de 12-38% din observații, contribuie la dezvoltarea unor complicații severe, cum ar fi - colangita purulentă, abcese hepatice, sepsisul biliar, hemoragii gastrointestinale cât și creșterea rapidă a insuficienței hepatice, care în 14-27% din cazuri se soldează cu un final letal [105, 108, 136, 137]. Fiind o urgență chirurgicală, sindromul de icter mecanic solicită un diagnostic complex într-un timp cât mai scurt, care ar elucida nu numai cauza, dar și ar prezenta starea dereglărilor complexe în colemlia colestatică instalată, cu aprecierea criteriilor de risc și date de prognozare a rezultatelor unei abordări chirurgicale. Ipoteza necesității excluderii primare a altor forme de icter, este susținută unanim. [108, 138].

Suspectarea unei forme obstructive a icterului solicită aprecierea caracterului obstacolului și localizarea lui. Pentru constatări se impune: un anamnesic detaliat, date obiective clinice și utilizarea cât mai precoce a metodelor instrumentale, care vor relata prezența sau absența unui icter mecanic, urmate de baterii de teste, ce vizează riscul anestezic-operator al unei intervenții chirurgicale necesare. Urmând aceste postulate am obținut următoarele rezultate.

#### **3.1 Manifestări clinice în colemlia colestatică produsă în complicațiile litiazei biliare**

Instalarea icterului în loturile de studiu, de obicei a fost precedată de o durere colicativă în hipocondrul drept, apărută postprandial și prezentă la toți pacienții. Caracteristică pentru pacienții cu pancreatită acută biliară (Lot 3) a fost durerea difuză epigastrică în bară, survenită după colica biliară. În lotul martor (Lot 0) colici biliare au prezentat doar 11(18,3%) pacienți, durerile fiind ușoare, cedând după administrare de antispastice. Icterul galben-verzui apărut după durere a fost în concordanță cu valorile bilirubinei serice, vizual fiind apreciat ca icter nepronunțat (subictericitate a țesuturilor și sclerelor), mediu (ictericitate vizibilă a tegumentelor și sclerelor) și pronunțat (icter pronunțat vizibil galben-verzui al tegumentelor și sclerelor). Mai frecvent icter pronunțat, apreciat vizual, a fost present în lotul de pacienți cu colelitiază cronică și colemlie colestatică (Lot 1) – n=31(50,83%) cazuri, adresabilitatea cărora a fost mai tardivă, comparativ cu celelalte loturi de pacienți, deoarece majoritatea pacienților cunoșteau prezența litiazei biliare și frecvent își jugulau durerile colicative în condiții de domiciliu, prin administrare de antispastice. Icterul

nepronunțat a fost caracteristic pacienților cu pancreatită acută biliară și coleemie colestatică (Lot 3) – n=35(55,5%) cazuri, care de obicei prezentau la debut un tablou clinic mai vast și zgomotos, adresându-se pentru asistență medicală mai frecvent în primele 24-48 ore. Grețurile și vomelile la fel au fost variabile în loturile de studiu, de la vome unice, ce au ameliorat starea pacienților în Lot 1 - coledocolitiază cronică și coleemie, până la vome incoercibile în Lot 3 - pancreatita acută biliară și coleemie colestatică. Caracteristică pentru lotul martor Lot 0 a fost prezența grețurilor în n=8(13,3%) cazuri. Febra și frisonul s-au apreciat în Lot 2 - colecistită acută, colangită și coleemie colestatică n=55(82%) cazuri și Lot3 - pancreatită acută biliară și coleemie colestatică n=14(22,2%) cazuri (Tabelul 3.1.)

**Tabelul 3.1. Semne clinice variabile în coleemia colestatică instalată în complicațiile litiazei biliare**

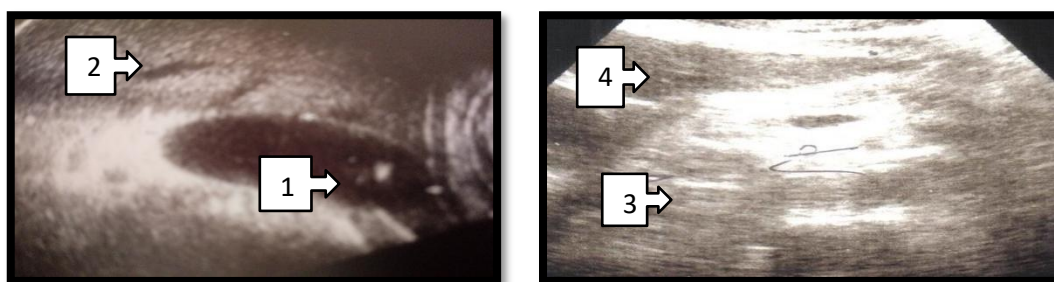
SEMNE CLINICE		Lot 1 (n=61)		Lot 2 (n=67)		Lot 3 (n=63)		Lot 0 (n=60)	
		N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
<b>DURERE COLICATIVĂ POSTPRANDIALĂ</b>	în hipocondrul drept, cu iradiere în umărul drept	61	100	67	100	63	100	11	18,33
	în centură cu iradiere în omoplătul stâng	0	0	4	5,97	63	100	0	0
<b>ICTERUL GALBEN-VERZUI APĂRUT DUPĂ DURERE</b>	icter nepronunțat	7	11,47	20	29,85	35	55,5	0	0
	icter mediu	23	37,70	23	34,32	16	25,39	0	0
	icter pronunțat	31	50,83	24	35,83	12	19,11	0	0
<b>GREȚURI</b>		61	100	67	100	63	100	8	13,33
<b>BRADICARDIE</b>		46	75,4	26	38,8	22	34,9	0	0
<b>SOMNOLENȚĂ</b>		28	45,9	21	31,4	34	53,9	0	0
<b>CEFALEE, VERTIJURI</b>		27	44,2	21	31,4	42	66,6	0	0
<b>VOME</b>	vome repetate cu ameliorarea stării	61	100	67	100	0	0	0	0
	vome incoercibile	0	0	0	0	63	100	0	0
<b>FEBRĂ, FRISON</b>		0	0	55	82,08	14	22,22	0	0
<b>URINĂ COLURICĂ</b>		61	100	67	100	63	100	0	0
<b>SCAUNE ACOLICE</b>		61	100	67	100	52	82,53	0	0
<b>PRURIT CUTANAT</b>		61	100	54	80,59	53	84,12	0	0

Evaluând rezultatele obținute, poate fi menționat că manifestările clinice prezintă unele variații în grupele de studiu, care însă pot fi numai niște repere sugestive de coleemie colestatică în complicațiile litiazei biliare. Causa icterului colestatic și dereglările homeostatice prezente necesită confirmare prin investigații instrumentale și de laborator.

### **3.2. Diagnosticul instrumental al coleemiei colestatice instalată în complicațiile litiazei biliare**

Prezența icterului muco-tegumentar la spitalizare, a impus utilizarea cât mai precoce a metodelor paraclinice de diagnostic în confirmarea sau infirmarea componentei obstructive colestatice.

Considerată drept ”standard de aur” în diagnosticul litiazei biliare colecistice, **USG** a fost metoda de primă intenție în toate grupele de studiu. Această investigație a confirmat litiaza colecistică cât și date relevante sindromului de icter mecanic în toate cazurile, prezentând dilatarea cailor biliare intrahepatice și arborelui biliar principal - 0,8 – 2,8 cm cu o valoare medie  $X \pm DS = 1,81 \pm 0,94$ cm, însă în cazul evidențierii obstacolului icterigen - sensibilitatea procedurii a fost diferită pentru fiecare lot de studiu (Figura 3.1.).



**Figura 3.1. USG în diagnosticul coleemiei colestatice litiazice (1-litiază veziculară; 2-cale biliară intrahepatică dilatată; 3- cefalopancreas mărit; 4- coledoc dilatat)**

În Lot 1- colelitiază cronică și coleemie colestatică (n=61), USG efectuată la spitalizare, a prezentat date informative concludente de litiază biliară prezentă la prima procedură în n=60(98,36%) cazuri, în n=1(1,64%) cazuri - investigația nu a prezentat informații utile și a necesitat examen repetat. Litiaza colecistică a fost confirmată în n= 50(81,96%) cazuri, colecist înlăturat în n=11(18,04%) cazuri. Constatarea componentei colestatice mecanice a icterului a fost mai dificilă. Investigația a prezentat utilitate în aprecierea diametrului coledocului, moment sugestiv pentru prezența unei componente obstructive. Diametrul

coledocului în acest lot a variat între 0,85 - 2,8cm,  $X \pm DS = 1,81 \pm 0,74$ cm. Diametrul coledocului în prezența litiazei colecistice a variat de la 0,85 - 1,8cm,  $X \pm DS = 1,41 \pm 0,12$ cm. Calculi au fost vizualizați în  $n=17(27,8\%)$  din totalul de 50 cazuri, în celelalte prezentând doar date sugestive pentru litiază coledociană. Pentru coledocolitiază reziduală a fost caracteristic un coledoc mai dilatat, cu diametrul variind -1,5 - 2,8 cm  $X \pm DS = 2,15 \pm 0,40$ cm. Compararea valorilor medii ale diametrului coledocului în litiaza colecisto-coledociană și coledocolitiază reziduală a prezentat diferențe cu valori statistice semnificative pentru  $p < 0.0001$  și un interval de încredere de 0.20 - 0.41.

În Lot 2 - colecistită acută, colangită și coleemie colestatică ( $n=67$ ), USG efectuată la internare, a permis în  $n=48(71,6\%)$  cazuri vizualizarea unui colecist marit în volum cu dimensiuni variabile - mediana de  $9,94 \times 3,87$ cm, cu pereți îngroșați, dedublați și litiază colecistică de diferite dimensiuni, ce au expus diagnosticul de colecistită acută, confirmată ulterior morfologic prin piesa operatorie. Diametrul coledocului la acești pacienți a variat la 0,8 - 1,4 cm  $X \pm DS = 0,94 \pm 0,19$ cm. În  $n=4(5,9\%)$  cazuri au fost prezentate rezultate fals pozitive de suspexie a concomitenței litiazei colecistice și coledociene, calculi coledocieni însă, nu au fost vizualizați în etapele următoare de investigație. În  $n=7(10,4\%)$  cazuri - colangita prezentă a fost presupusă în coledocolitiază cu colecist înlăturat, diametrul coledocului cu pereți îngroșați variind la acești bolnavi la 1,2 - 2,0cm  $X \pm DS = 1,36 \pm 0,09$ cm, calculul coledocian vizualizat în  $n=2(2,9\%)$  cazuri. Procedura a fost total neinformativă în  $n=2(2,9\%)$  cazuri de fistulă colecisto-coledociană, solicitând examen repetat. Tabloul ecografic caracteristic pentru fistula colecisto-coledociană a relatat - colecist deformat de dimensiuni mici, variabile de la  $3,3 \times 3,2$ cm la  $4,9 \times 3,8$ cm cu mediana de  $3,7 \times 3,5$ cm. În toate cazurile s-a constatat o umbră largă vizibilă, care presupune un calcul de dimensiuni mari, pe fundal de cai biliare intrahepatice dilatate, coledoc deformat cu dimensiuni variabile de 0,9 - 1,6cm,  $X \pm DS = 0,99 \pm 0,08$ cm, dependent de localizarea orificiului de comunicare. Litiaza colecisto-coledociană a fost constatată prin prezența unui calcul gigant cu diametrul variabil 2,2 - 4,8cm.

USG efectuată în primele ore de spitalizare în Lot 3( $n=63$ ) - pancreatită acută biliară și coleemie colestatică nu a oferit relatări concludente în  $n=11(17,46\%)$  cazuri din numărul total de examinări, fiind efectuate examinări repetate peste 24-72 ore. În final litiaza biliară colecistică cronică a fost constatată în  $n=58(92,06\%)$  cazuri, din care în  $n=5(8,26\%)$  cazuri au fost confirmate semne de hidrops vezicular. Date de colecistită acută ce a regresat sub tratament conservativ au fost prezente în  $n=1(1,58\%)$  cazuri. În  $n=4(6,34\%)$  cazuri,

pancreatita acuta s-a instalat la pacienți cu sindrom postcolecistectomic. Diametrul coledocului în acest lot a variat la 0,8 -1,2cm,  $X \pm DS = 0,97 \pm 0,07$ cm, dimensiunile cefalopancreasului au variat  $X \pm DS = 3,74 \pm 1,02$ cm.

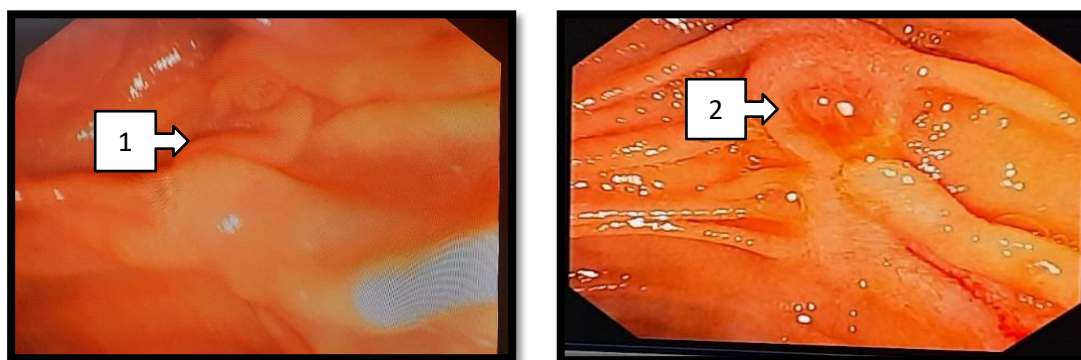
Rezultatele obținute au relevat, că în evidențierea factorului declanșator de colestază în toate loturile de studiu USG prezintă valoare infimă de diagnostic și este binevenită ca examen de primă intenție numai pentru aprecierea etiologiei litiazice și a componentei obstructive a colemiei colestactice prezente. Conform studiului USG a evidențiat un diametru mărit al coledocului, care în diverse complicații prezintă diferențe, statistic semnificative comparativ cu lotul martor și subploturile de studiu în studii perechi (Tabelul,3.2.). Datele obținute în studiu sunt în concordanță cu datele de literatură.

**Tabelul 3.2. Variațiile diametrului coledocului în complicațiile litiazei biliare**

Markerii	Lot 0 (n=60)	Lot 1 (n=61)	Lot 2 (n=67)	Lot 3 (n=63)	p1/2	p1/3	p2/3
<b>Diametrul coledocului</b>	0,42±0,09	1,81±0,04 *** p=0.0032	1,36±0,09 *** p=0.0034	0,97±0,07 *** p=0.0045	*** p=0.0039	*** p=0.002	*** p=0.0005

Legendă \*:  $p < 0,05$ \*;  $p < 0,01$ \*\*;  $p < 0,001$ \*\*\*;  $p > 0,05$ \*\*\*\*- comparativ cu valorile lotului martor

**Duodenoscopia** practică a avut ca scop aprecierea particularităților structurii anatomice a papilei Vater și fluxului biliar (Figura 3.2.).



**Figura 3.2. Duodenoscopia în diagnosticul colemiei colestactice litiazice (1- papilă stenozată, flux biliar absent; 2-papila Vater cu flux biliar prezent)**

În Lot 1 - colelitiază cronică și colemie colestactică (n=61) - procedura efectuată în primele 48-96 ore a relevat - flux biliar prezent în n=12(19,6%) cazuri, absent în n=49(80,4%) cazuri.



În n=47(77%) cazuri s-a vizualizat o papilă obișnuită, în n=13(21,3%) cazuri - o papilă cu semne de stenozare, n=4(30,7%) cazuri din care, au fost asociate cu inflamație pronunțată a sfincterului Oddi. În n=1(1,63%) cazuri vizualizarea papilei a fost imposibilă. În scopuri curative, în n=6(9,83%) cazuri procedura a fost efectuată repetat. În n=3(4,91%) cazuri duodenoscopia s-a constatat prezența unui calcul inclavat, care a fost rezolvat unimomentan prin papilosfincterotomie fără contrastare a căilor biliare - „oarbă”, cu litextracție spontană, excluzând necesitatea CPGRE. În n=44(72,1%) cazuri, duodenoscopia în acest lot a constituit etapa primară a CPGR endoscopice.

În Lot 2 - colecistită acută, colangită și coleemie colestatică (n=67) - procedura a fost efectuată în primele 24-72 ore la pacienți cu forme simple de colecistită acută - n=16(23,8%) cazuri și sindromul Mirizzi – n=13(19,4%) cazuri. În n=29(43,3%) cazuri selectate din lotul total, examenul a relatat: flux satisfăcător în n=8(27,5%) cazuri, flux diminuat în n=12(41,4%) cazuri, flux biliar absent în n=9(31,1%) cazuri cu un calcul inclavat vizibil în n=2(22,2%) cazuri, rezolvat prin PST „oarbă”. În n=2(2,98%) cazuri a fost imposibilă vizualizarea papilei în acest lot. La un pacient n=1(1,5%) spitalizat pentru coleemie colestatică cauzată de sindrom Mirizzi cu concomitență de fibrilație atrială și ulcer gastric Johnson 5, s-a constatat puseu de hemoragie Forrest IB, care a necesitat hemostază endoscopică, după care s-a efectuat drenare biliară externă transnazală [139].

În cazul formelor distructive n=38 (56,7%)cazuri selectate: colecistită acută litiazică asociată cu coledocolitiază n=13(19,4%) cazuri, colecistită acută litiazică asociată cu stenoză a sfincterului Oddi n=6(8,95%) cazuri, colecistită acută litiazică asociată cu colangită severă n=12(17,9%)cazuri, coledocolitiază reziduală asociată cu colangită severă n=7(10,4%) cazuri, duodenoscopia a fost practică postoperator în termeni de 6-9 zile după fistulografii, care au suspectat o papilă stenozată cu un flux biliar diminuat sau absent, evidențiată la procedură în n=32(84,2%) cazuri asociate ulterior cu manevre de tratament.

În lot 3 - pancreatită acută biliară și coleemie colestatică (n=63) - duodenoscopia efectuată în primele 24-96 ore, la 1-a etapă de studiu în n=28(44,4%) cazuri a fost parte componentă a CPGR endoscopice, în etapa a 2-a a fost utilizată în n=35(55,6%) cazuri drept una din manevrele primare de investigație în aprecierea prezenței fluxului biliar, care a fost selectat drept criteriu în aprecierea tacticii de tratament. Flux biliar absent s-a apreciat în n=4(6,34%) cazuri, flux biliar diminuat s-a constatat în n=42(68,85%) cazuri, în n=17(24,81%) cazuri fluxul biliar a fost satisfăcător. O papilă deformată cu date de papilită stenozantă s-a evidențiat în n=12(19%) cazuri, prezența unui diverticul papilar – n=2(3,2%) cazuri. În

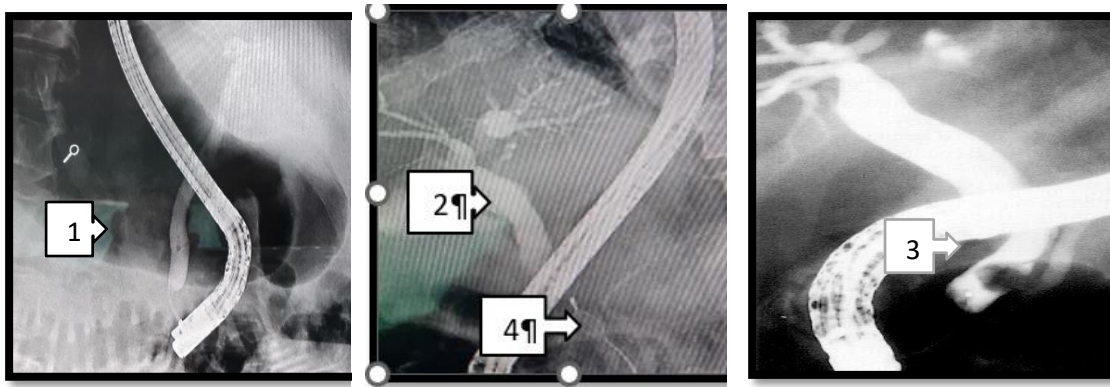
n=42(66,6%) cazuri procedura a fost aplicată repetat, la ameliorarea valorilor amilazei și lipazei serice, în termeni de 6-7zile, pentru papilosfincterotomii „oarbe” sau asistate de CPGR endoscopică [140].

Valoarea diagnostică a procedurii în evaluarea pasajului biliar este expusă în (Tabelul 3.3.).

**Tabelul 3.3. Evaluarea endoscopică a fluxului biliar la spitalizare în loturile de studiu**

Markerii	Lot- 1 (n=61)				Lot 2 (n=67)				Lot 3 (n=63)			
	<i>Flux biliar absent</i> (n=49)		<i>Flux biliar present</i> (n=12)		<i>Flux biliar absent</i> (n=9)		<i>Flux biliar present</i> (n=20)		<i>Flux biliar absent</i> (n=4)		<i>Flux biliar present</i> (n=59)	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
<b>Papila Vater obișnuită</b>	36	59,0	11	18,0	-	-	17	58,7	-	-	47	73,9
<b>Papila stenozață fără semne de inflamație</b>	8	13,1	1	1,6	3	10,4	3	10,4	2	3,2	-	-
<b>Papilooddită stenozață</b>	4	6,7	-	-	4	13,	-	-	-	-	-	19,7
<b>Papila nevizualizată</b>	1	1,6	-	-	2	6,8	-	-	-	-	-	-
<b>Diverticol parapapilar</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	2	3,2	-	-

**Colangiopancreatografia retrogradă endoscopică (CPGRE)** a prezentat valoare diagnostică în elucidarea cauzei și localizării obstrucției cu prevalență în Lot 1, fiind efectuată în n=44(72,2%) cazuri in termeni 24-96 ore. Contrastarea arborelui biliar s-a reușit în n=42(95,5%) cazuri, în n=1(2,25%) cazuri de localizare a calcului în porțiunea intrapancreatică a coledocului a fost posibilă contrastarea numai a ductului pancreatic ușor dilatat. Un alt caz dificil n=1(2,25%) a fost întrepuperea procedurii din cauza agravării stării generale a pacientului prin dureri retrosternale și stare de sufocare. Contrastarea căilor biliare a relatat prezența unui calcul unic cu d=0,9 - 2,4 cm în în n=34(80,9%) cazuri, prezența litiazei multiple în n=5(11,9%) cazuri, coledoc ușor dilatat fără semne de litiază în n=3(7,2%) cazuri (Figura 3.3.).



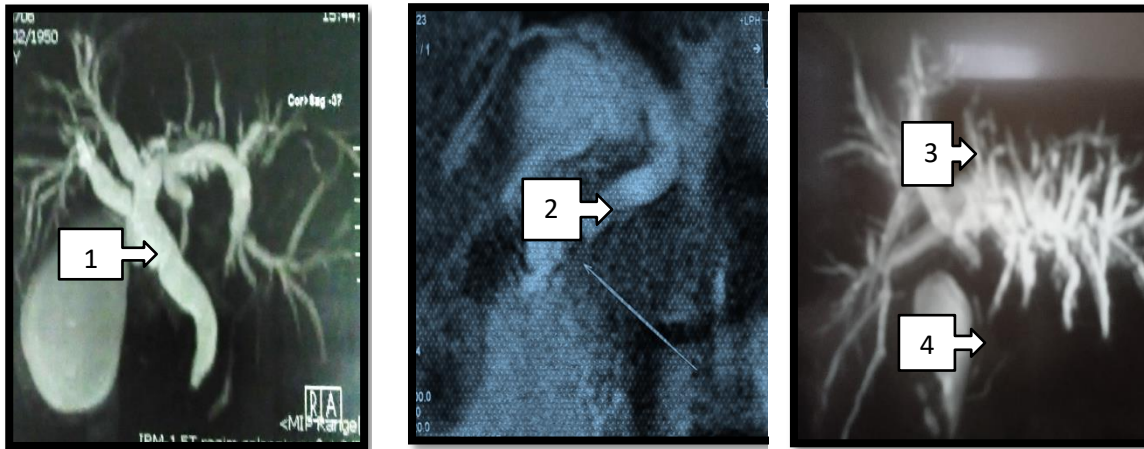
**Figura 3.3. CPGR endoscopică în diagnosticul colemiei colestactice litiazice (1-3 – litiază coledociană, 2 – cale biliară dilatată, 4 – coșul Dormia)**

În Lot 2 (n=67) procedura s-a efectuat în n=16(23,8%) cazuri în colecistita acută simplă și sindromul Mirizzi - n=13(19,4%) cazuri, fiind practică atât cu scop diagnostic, cât și drept procedură de drenare biliară internă. În formele distructive de preferință au fost drenările externe practicate în actul chirurgical laparoscopic sau laparotomic.

În Lot 3 - pancreatită acută biliară și colemie colestactică (n=63) manipulația de asemenea a fost realizată selectiv. Considerată drept procedură de elecție în prima etapă de studiu, a fost efectuată în n=28(44,4%) cazuri cu scop diagnostic și curativ, în termeni 24-96 ore. Însă, procedura a relatat prezență de litiază coledociană numai în n=15(53,57%) cazuri, în alte n=13(46,43%) cazuri - cale biliară ușor dilatată, fără semne de coledocolitiază, demonstrând indicații limitate în etapa diagnostică a pacienților cu PAB, însă cu un potențial risc de menținere a procesului inflamator pancreatic, care în studiu a fost prezent în n=3(4,76%) cazuri, fiind soluționate prin tratament medicamentos. Conform rezultatelor studiului în acest lot CPGR endoscopică a fost de mare utilitate în etapa curativ-intervențională, în cazul litiazii coledociene cu  $d > 7\text{mm}$  confirmată la colangiografie IRM și în cazuri de acociere a colangitei. În etapa a 2-a de studiu procedura a fost aplicată în doar n=8(22,85%) cazuri din n=35 cazuri investigate, fiind utilizată numai cu scop curativ, pentru PST cu sau fără litextracție (Figura 3.3).

Considerată actualmente drept „standard de aur” în aprecierea permeabilității căii biliare principale, colangiografia IRM, asociată în unele cazuri cu examen MRCP a fost practică în studiu în 47 (24,8%) cazuri (Figura 3.4.). Procedura a prezentat informații ample despre fluxul biliar și coafectarea organelor componente ale planșeului hepato-bilio-pancreatic, elucidând dimensiuni certe ale căilor biliare, ale litiazii coledociene, dimensiunile și

structura ficatului și pancreasului cu sugestii de tactici de tratament: indicații pentru decompresia biliară în urgență imediată sau în urgență amânată.



**Figura 3.4. IRM în diagnosticul colemei colestactice litiazice (1- CBP dilatat; 2- calcul în porțiunea terminală CBP; 3- cai biliare intrahepatice dilatate; 4- sind.Mirizzi, calcul gigant)**

Prevalent investigația a fost folosită în Lot 3 (n=63) în etapa a 2-a de studiu, fiind efectuată în n=35(55,6%) cazuri, relatând prezența litiazei coledociene în n=19(54.2%) cazuri și confirmând absența calculilor în calea biliară în n=16(45.8%) cazuri. A sugerat informații ample despre dimensiuni certe ale litiazei coledociene, dimensiunile și structura pancreasului.

În Lot 1 (n=61) a fost efectuată selectiv în n=4(6,6%) cazuri, prezentând în toate: dimensiunile coledocului, coledocolitiază și coafectarea cronică a țesuturilor pancreatice.

În Lot 2 (n=67) s-a efectuat în colecistita acută în n=8(11,9%) cazuri, și în n= 6(8,9%) de sindrom Mirizzi. În sindromul Mirizzi, a prezentat o veziculă deformată cu dimensiuni mici, dilatarea căilor biliare și un calcul gigant cu obstrucție totală sau parțială a CBP.

Prețul înalt și informațiile ne semnificative constatate, au facilitat indicații limitate ale TC în regim angiographic în toate loturile de studiu. Rezultatele obținute în studiu sunt în conformitate cu datele de literatură existente.

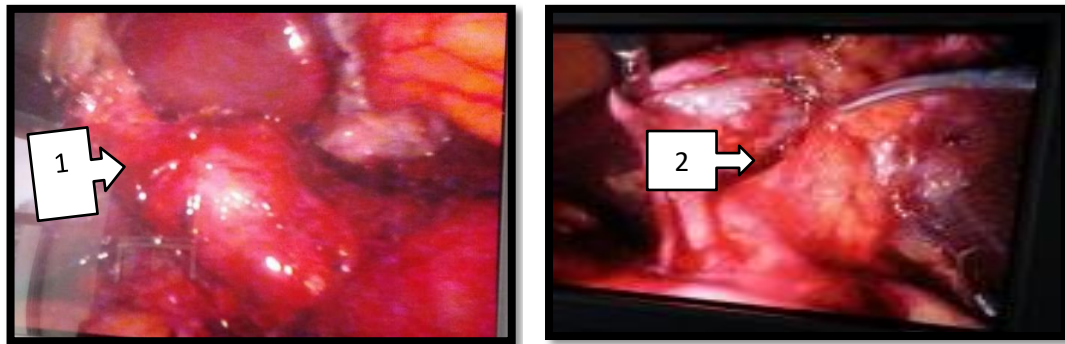
În Lot 1 (n=61) procedura s-a efectuat în n=2(3,3%) cazuri, prezentând coledocolitiază în ambele cazuri.

În Lot 2(n=67) manevra s-a practicat în n=4(5,9%) cazuri, dintre care n=3(4,5%) în sindromul Mirizzi pentru diagnostic diferențial cu un proces neoplazic.

În Lot 3(n=63) manevra a fost utilizată la n=6(9.52%) pacienți în prima etapă a studiului, având ca indicații informații derizorii la examenul USG. În cadrul examinării s-au constatat

dimensiunile și extinderea edemului pancreatic, starea țesuturilor peripancreatice, dilatarea căii biliare principale și prezența calculilor în n=1(1,58%) cazuri. Evoluția pacienților fără complicații în Lot 3 a limitat necesitatea acestei investigații în studiu.

**Laparoscopia diagnostică** nu a prezentat date utile în diagnosticul cauzal al colemiei colestatice, însă a expus informații despre dimensiunile colecistului, tipul de inflamație, condițiile locale și posibilitățile de abordare chirurgicală miniinvazivă în cazul complicațiilor infecțioase ale litiazei biliare. A fost practică în Lotul 2 în 16(23,9%) cazuri. (Figura 3.5.).



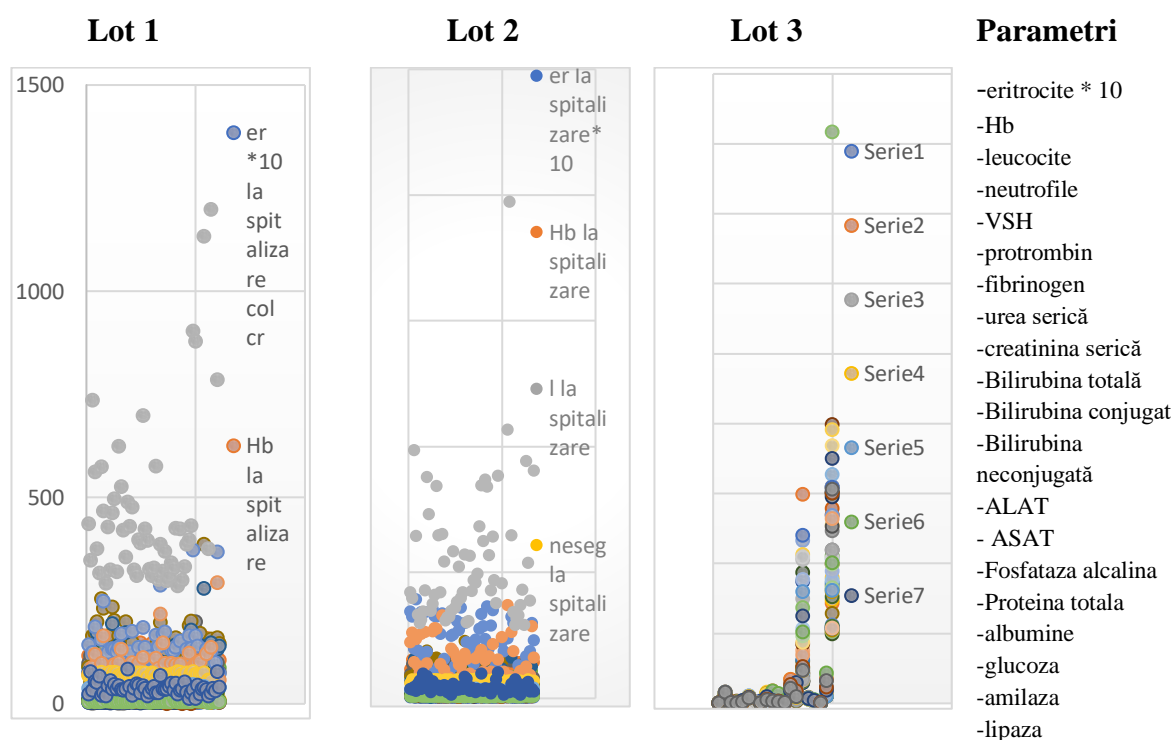
**Figura 3.5. Laparoscopia în diagnosticul complicațiilor litiazice asociate cu icter colestatic (1- colecistită acută distructivă; 2- sindrom Mirizzi)**

### 3.3. Diagnosticul de laborator al colemiei colestatice în complicațiile litiazei biliare asociate cu icter colestatic

Investigația complexă a bateriilor de teste de laborator la spitalizare a permis selectarea parametrilor, ce relevă obiectiv dereglările sindromale hepatice, prezența componentilor – inflamator și enzimatic implicați în apariția și menținerea colemiei colestatice (Figura 3.6.).

Examenul de laborator la spitalizare a relatat un sindrom inflamator variabil în loturile de studiu, cu valori medii ( $X \pm ES$ ) ale leucocitelor sangvine: Lot 1 cu media -  $4,1 \pm 0,07$  și mediana -  $5,2 \cdot 10^9$ , Lot 2 valoarea medie -  $12,12 \pm 0,52$  cu mediana -  $16,8 \cdot 10^9$ , Lot 3 -  $10,24 \pm 0,43$ , cu mediana -  $9,9 \cdot 10^9$ . Valorile medii ale fibrinogenului: Lot 1 -  $3,45 \pm 0,11$  u/e, mediana -  $3,55$  u/e; Lot 2 -  $4,21 \pm 0,1$  u/e, mediana -  $4,64$  u/e, Lot 3 -  $4,48 \pm 0,13$  u/e cu mediana -  $4,92$  u/e, valorile medii ale ureei serice: Lot 1 -  $6,59 \pm 0,25$  u/e cu mediana -  $7,4$  u/e; Lot 2 -  $7,0 \pm 0,21$  u/e cu mediana -  $7,4$  u/e; Lot 3 -  $8,8 \pm 0,48$  u/e cu mediana  $9,0$  u/e, valorile medii ale proteinei C reactive (PCR) au fost elevate în Lot 2 -  $1,17 \pm 0,13$  u/e și Lot 3 -  $1,48 \pm 0,13$  u/e. În toate loturile s-a constatat marcarea valorilor bilirubinei serice din contul fracției

conjugate. Din investigații am constatat că: în Lot 1 – n= 5 pacienți (8,2%) au prezentat valori caracteristice formei severe de icter colestatic (mai mare de 200 mcmmol/l), n=24 pacienți (39,4%) au prezentat valori caracteristice formei medii de icter colestatic (101-200 mcmmol/l), în celelalte n=32 cazuri (52,4%) valorile au corespuns formei ușoare (20-100 mcmmol/l); în Lot 2 – n=2 pacienți (2,98%) au prezentat valori caracteristice formei severe de icter colestatic, n=15 pacienți (22,4%) au prezentat valori caracteristice formei medii de icter colestatic, în celelalte n=50 cazuri (74,62%) valorile au corespuns formei ușoare; în Lot 3- n=18 pacienți (28,57%) au prezentat valori caracteristice formei medii, în celelalte n=45 cazuri (71,43%) valorile au corespuns formei ușoare. Bilirubina totală a prezentat valori medii  $X \pm DS$ : Lot 1 -  $119,31 \pm 8,7$  mcmmol/l cu mediana - 136 mcmmol/l; Lot 2 -  $78,55 \pm 5,3$  mcmmol/l cu mediana - 98 mcmmol/l; Lot 3 -  $80,28 \pm 4,9$  mcmmol/l cu mediana - 84 mcmmol/l. Frația conjugată a prezentat valori medii  $X \pm DS$ : Lot 1 -  $88,2 \pm 6,7$  mcmmol/l cu mediana - 94 mcmmol/l; Lot 2-  $56,2 \pm 4,2$  mcmmol/l cu mediana – 58,3 mcmmol/l; Lot 3 -  $54,84 \pm 3,46$  mcmmol/l cu mediana – 57,2 mcmmol/l. Fermenții de citoliză s-au estimat: Lot 1 - ALAT -  $128,7 \pm 8,2$  u/e, ASAT –  $83,37 \pm 5,65$  u/e; Lot 2 - ALAT -  $207,1 \pm 12$  u/e, ASAT –  $141,74 \pm 9,71$  u/e; Lot 3 - ALAT -  $289,62 \pm 9,49$  u/e, ASAT -  $105,34 \pm 7,21$  u/e.



**Figura 3.6. Baterii de teste incluse în studiu**

Valori elevate ale componentei enzimatică au fost prezente numai în Lot 3, valorile medii  $X \pm DS$  constatate: amilaza sangvină -  $164,97 \pm 9,75$  u/e, lipaza sangvină -  $1406,5 \pm 117,8$  u/e,

amilaza în urină -  $2258,25 \pm 146,8u/e$ , nefiind în corelație cu valorile bilirubinei serice, ci cu valorile crescute ale leucocitozei sangvine, ureii serice, PCR, fibrinogenului și a fermenților de citoliză. Valorile elevate ale fosfatazei alcaline au confirmat componenta colestatică asociată în toate loturile cu valori medii  $X \pm DS$  apreciate: Lot 1 -  $881,14 \pm 78,3u/e$ ; lot 2 -  $541,4 \pm 34,6u/e$ ; Lot 3 -  $760,25 \pm 83,07u/e$  [141]. Rezultatele relevante la spitalizare ale parametrilor de laborator în loturile de studiu și lotul martor au fost selectate pentru evaluarea dinamică a studiului și sunt prezentate în (Tabelul 3.4.).

**Tabelul 3.4. Date de anchetă și rezultatele parametrilor de laborator la spitalizare**

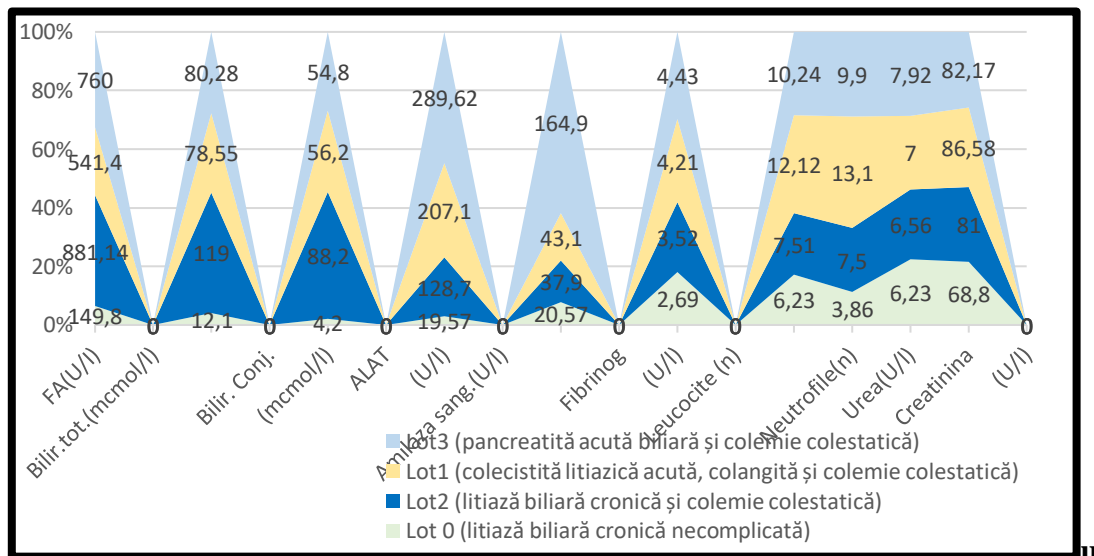
Markerii	Lot 0	Lot 1	Lot 2	Lot 3	p1/2	p1/3	p2/3
	(n=60)	(n=61)	(n=67)	(n=63)			
	X±DS	X±DS	X±DS	X±DS			
<b>Vârsta</b>	59,1±1,12	64,2±1,65*	61,4±1,75****	53,1±1,79**	p>0,05 t=1,64	p<0,01 t=4,55	p<0,01 t=3,31
<b>Durata icterului</b>	0	4,44±0,38	3,19±0,19	1,48±0,06	p<0,001 (t=3,5)	p<0,001 (t=9,6)	p<0,001 (t=8,6)
<b>Temperatura (°C)</b>	37±0,5	37±0,5****	38±0,5****	37±0,5****	p>0,05 (t=1,41)	p>0,05 (t=0)	p>0,05 (t=1,41)
<b>Fosfataza alcalină (U/l)</b>	149,8±12,4	881,14±78,3***	541,4±34,6***	760,0±83,0***	p<0,001 (t=3,9)	p>0,05 (t=1,06)	p<0,05 (t=2,4)
<b>Bilirubina totală (mcmol/l)</b>	12,1±0,79	119,31±8,7***	78,55±5,3***	80,28±4,9***	p<0,01 (t=4,0)	p<0,01 (t=3,9)	p>0,05 (t=0,2)
<b>Bilirubina directă (mcmol/l)</b>	4,2±0,06	88,2±6,7***	56,2±4,2***	54,8±3,4***	p<0,01 (t=4,0)	p<0,01 (t=4,4)	p>0,05 (t=0,3)
<b>ALAT (U/l)</b>	19,57±0,97	128,7±8,2***	207,1±12,1***	289,62±9,4***	p<0,001 (t=5,3)	p<0,001 (t=12,9)	p<0,001 (t=5,4)
<b>Amilaza sangvină (U/l)</b>	34,57±1,4	37,9±1,9****	43,1±2,3****	164,9±9,7***	p>0,05 (t=7,4)	p<0,001 (t=12,8)	p<0,001 (t=12,2)
<b>Fibrinogenul (U/l)</b>	2,69±0,06	3,52±0,1***	4,21±0,1***	4,43±0,17***	p<0,01 (t=4,87)	p<0,01 (t=4,61)	p>0,05 (t=1,1)
<b>Leucocite sangvine (n)</b>	6,23±0,23	7,51±0,31**	12,12±0,52***	10,24±0,43***	p<0,01 (t=7,61)	p<0,01 (t=5,15)	p<0,01 (t=2,78)
<b>Neutrofile (n)</b>	3,86±0,22	7,5±0,39***	13,1±0,43***	9,9±0,56***	p<0,01 (t=12,5)	p<0,001 (t=3,74)	p<0,01 (t=5,31)
<b>Urea (U/l)</b>	6,23±0,21	6,56±0,24****	7,0±0,21*	8,8 ±0,48**	p>0,05 (t=1,37)	p<0,05 (t=2,57)	p>0,05 (t=1,78)
<b>Creatinina (U/l)</b>	68,8±1,19	81,0±3,5**	86,58±3,2**	82,17±2,8**	p>0,05 (t=1,17)	p>0,05 (t=0,26)	p>0,05 (t=1,03)

Legendă \*: p<0,05\*; p<0,01\*\*; p<0,001\*\*\*; p>0,05\*\*\*\*- comparativ cu valorile lotului martor

Examinarea valorilor markerilor biochimici ai colestazei a relatat o diferență statistic semnificativă, în toate loturile de studiu comparativ cu lotul martor: fosfataza alcalină [p<0,001 p0/1(t=8,2); p0/2(t=3,9); p0/3(t=7,27) ], bilirubina directă [p<0,001 p0/1(t=12,5); p0/2(t=12,3); p0/3(t=14,9)], fapt care confirmă dereglările homeostatice existente.

Examinarea comparativă în loturi perechi a valorilor parametrilor colestazei, prezintă o diferență nesemnificativă a fosfatazei alcaline în Lot 1 și Lot 2 [p>0,05 p1/2(t=1,06)] și a bilirubinei directe în Lot 2 și Lot 3 [p>0,05 p2/3(t=0,3)]. Însă, conform examinărilor, gravitatea suferinței hepatice este în corelație cu markerii sindromului de inflamație - valori elevate ale fibrinogenului, leucocitozei sangvine, neutrofilelor cu o diferență statistică semnificativă - p<0,001, mai evidentă în Lot 2 și Lot 3 (Figura 3.3.2).

**Figura 3.7. Corelația parametrilor biochimici sindromali în loturile de studiu**



### 3.4. Concluzii la capitolul 3

- ❖ Istoricul bolii și manifestările clinice variază la pacienți cu litiaza biliară și coleliti colestatică dependent de tipul complicației asociate.
- ❖ Luând în considerație eficacitatea diferită a metodelor instrumentale în confirmarea imagistică a coleliti colestatice și factorului causal prevalent, apare necesitatea elaborării unor algoritme specifice de diagnostic instrumental dependent de complicația prezentă.



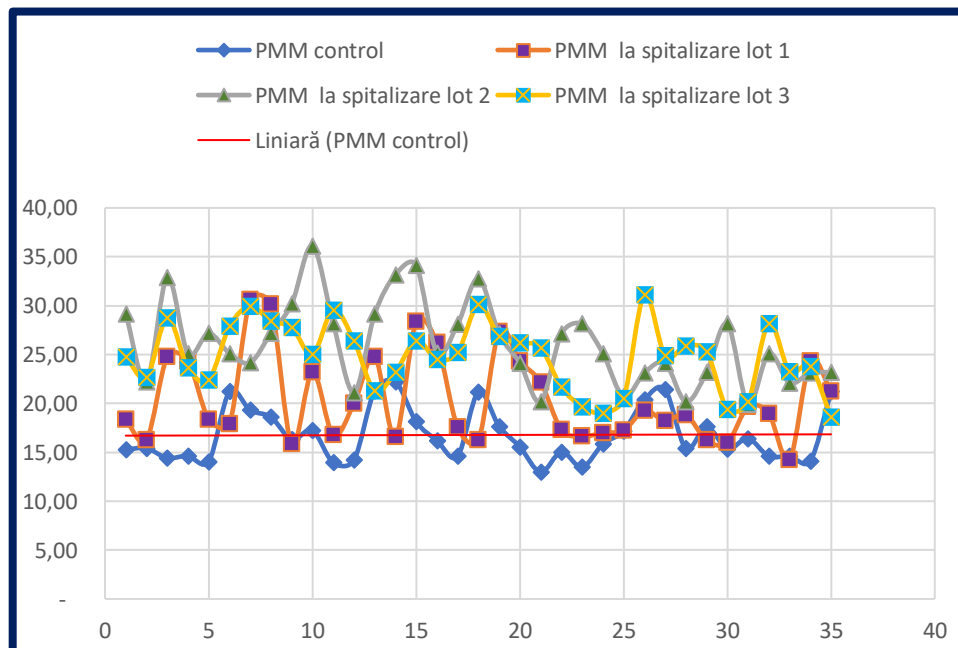
- ❖ Evaluarea biochimică sindromală a activității ficatului în complicațiile litiazei biliare asociate cu icter colestatic relevă elevarea valorilor parametrilor caracteristici sindroamelor de colestază și de inflamație mezenchimală, care prezintă impact în evoluția dereglărilor hepatoprive și hepatocitolitice.

## **4. INTOXICATIA ENDOGENĂ HEPATICĂ ȘI STRESUL OXIDATIV ÎN COMPLICAȚIILE LITIAZEI BILIARE ASOCIATE CU ICTER COLESTATIC**

### **4.1 Stresul oxidativ și intoxicația endogenă hepatică în colemlia colestatică litiazică**

Studiile contemporane prezintă icterul colestatic instalat în litiaza biliară, drept un proces patogenetic multifactorial. Este cunoscut că componentele biliare (acizii biliari hidrofobi, bilirubina, colesterolul) prezente în concentrații mari în icterul colestatic au efect toxic asupra mitocondriilor hepatocitelor, blocând direct sau indirect ciclul respirator și oxidarea acizilor grași. Astfel, colestaza obstructivă în timp induce tulburări funcționale grave, contribuind la suprimarea activității metabolice a ficatului, inhibarea sistemului imunitar și mecanismelor de hemostază, reducerea în timp a funcției de excreție a rinichilor și limitarea funcției de barieră a tractului gastrointestinal [142]. Asocierea infecției contribuie la progresarea mai rapidă a acestor alterații. Fenomenul de acumulare a compușilor toxici din produse intermediare și finale ale metabolismului, este denumit în literatură – stare de intoxicație endogenă [143]. Apărută în litiaza biliară în fază de complicații ca rezultat al blocării sistemelor de detoxifiere a organismului, intoxicația endogenă, este prezentată în studii drept unul din cei mai importanți factori în evoluția și prognosticul pacientului icteric. Un timp îndelungat conceptul de „intoxicație endogenă” nu avea un substrat biochimic pentru cercetare, fapt pentru care nu putea fi măsurat cantitativ. Actualmente drept markeri ai intoxicației endogene sunt considerați mai mulți indicatori și parametri ai homeostaziei: bilirubina, transaminazele, proteazele și inhibitorii acestora, fibrinogenul, haptoglobina, ceruloplasmina, proteina C-reactivă, creatinina, urea, nivelurile și parametrii proteinelor totale, proteinogramele, VSH, caracteristicile celulare, umorale, etc. Însă valorile acestor indicatori sunt importante doar în complex cu alte criterii, care pot varia în funcție de etiologia toxemiei, fiind imposibil pe baza unuia dintre ei de evaluat adecvat gradul de intoxicație, iar definirea tuturor este foarte laborioasă și dificilă din punct de vedere economic [34, 87]. Studiile recente au demonstrat că, drept marker biochimic universal al IE, necesar pentru a obiectiviza toxicitatea unui anumit mediu, indiferent de caracteristicile etiopatogenetice, poate fi considerat nivelul de „molecule medii” sau peptidele cu masa medie (PMM). PMM sunt componente cu o activitate biologică ridicată și un spectru polifuncțional de acțiune ce se formează la intensificarea proteolizei nonenzimatică, inclusiv a proteolizei proteice sangvine. O caracteristică esențială a PMM - este capacitatea crescută

biologică a compușilor acestui grup, acțiunea cărora agravează și mai mult tulburările metabolice existente, inducând formarea lor continuie cu apariția unui „cerc vicios”. Severitatea endotoxemiei reflectă dezechilibrul dintre formarea de endotoxine și capacitățile organismului de transformare și eliminarea lor biologică [144]. Prezența unei intoxicații endogene progresive induce disfuncții adiționale în activitatea hepatocitelor cu discordanțe ale proceselor metabolice celulare, fapt care stimulează alte procese - de peroxidare a lipidelor. Din acest motiv, markerii speciilor reactive de oxigen și ai peroxidării lipidelor pot fi utilizați ca indicatori obiectivi ai severității și prognosticului bolii [145]. Există o opinie, că nivelul de PMM reflectă în primul rând gradul de metabolism proteic alterat și corelează cu criteriile de prognostic clinic și de laborator pentru tulburările metabolice [32]. Aceste date servesc drept argument, că severitatea stării patologice este determinată de o verigă comună - formată din sindromul de intoxicație endogenă (IE) caracteristic complicațiilor litiazei biliare și apariția în aceste condiții a stresului oxidativ sistemic (SO). Noțiunea de stress oxidativ după opinia a mai mulți cercetători, cuprinde toate deteriorările oxidative produse de radicalii liberi ai oxigenului. Este definit ca dezechilibrul dintre radicalii liberi - sistemele prooxidante și antioxidanți, în condițiile în care oxidanții sunt mai mulți și au un potențial distructiv asupra organismului uman [31, 32, 33]. În baza studiilor existente, ce vizează patogenia perturbărilor produse de icterul colestatic, este dovedită importanța influenței radicalilor liberi care în final induc lezarea hepatocitelor [32, 33].



**Figura 4.1. Evaluarea comparativă a valorilor PMM la spitalizare**

Gradul de endotoxemie evaluat la spitalizare prin valorile PMM a relatat valori ridicate în toate loturile, mai elevate însă în Lot 2 și Lot 3, în concordanță cu inflamația prezentă, relatând o diferență statistic semnificativă comparativ cu lotul martor [ $p_{0/2} < 0,001 (t=11,1)$ ;  $p_{0/3} < 0,001 (t=11,07)$ ], indiferent de faptul că valorile markerilor de colestază în aceste loturi erau mai mici (Figura 4.1.) [141].

Utilizarea testului Anova de comparație a PMM în loturi la fel a confirmat o diferență statistic semnificativă cu un  $p < 0,00001$  pentru un  $F=15,06988$ . Testul Tukey HSD de comparație în loturi perechi a prezentat un Q negativ fără diferență statistică numai în cazul comparației Lot 2 și Lot 3, ambele cu un sindrom inflamator evident marcat (Tabelul 4.1.).

**Tabelul 4.1. Evaluarea comparativă în perechi a PMM, (Testul Tukey HSD)**

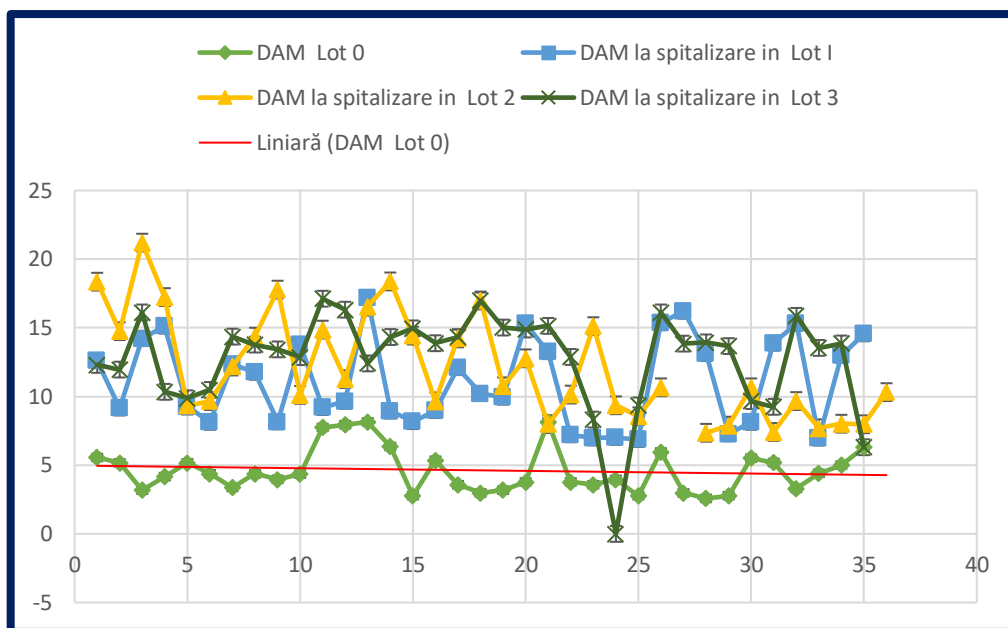
<b>Comparație a PMM în loturi perechi</b>	<b>HSD<sub>.05</sub>= 8.5102 HSD<sub>.01</sub>= 10.3447</b>	<b>Q<sub>.05</sub>= 3.6554 Q<sub>.01</sub>= 4.4434</b>
<b>L0 - L1</b>	21.31	Q = 9.39(p= .00000)
<b>L0 - L2</b>	9.60	Q = 4.23(p= .01595)
<b>L0 - L3</b>	12.89	Q = 5.68(p= .00044)
<b>L1 - L2</b>	11.71	Q = 5.16(p= .00178)
<b>L1 - L3</b>	8.43	Q = 3.71(p= .04488)
<b>L2 - L3</b>	3.29	<b>Q = 1.45 (p= .73573)</b>

Legendă: L0-martor, L-lot (1, 2, 3), Q negativ – culoare roșie

Conform rezultatelor propriilor cercetări, nivelul PMM în colema colestatică - prezentă în complicațiile litiazei biliare, a fost crescut în toate loturile de studiu, fiind mai evident în loturile cu prezența unei inflamații acute: Lot 2 - creștere cu 26,7% și componentei enzimatică de susținere a inflamației: Lot 3 - creștere cu 22,5%. Indiferent de prezența unor parametri ai bilirubinei mai elevate în Lot 1, valorile PMM au relatat o creștere mai puțin semnificativă – numai cu 5,78%. Aceste rezultate sunt în concordanță cu datele existente de literatură, care prezintă un procent de creștere – 29,5 – 39,7%, însă fără o specificare caracteristică diferitor grupe de complicații [34]. De regulă, în sursele literare disponibile am constatat doar faptul de creștere a nivelului PMM în sânge (plasmă, eritrocite) a pacienților cu icter mecanic, fără diferențiere în diferite grupuri clinice.

DAM ca produs final al peroxidării lipidelor, relevă gradul activității prooxidante în diferite stări patologice ale organismului. Valorile DAM, investigate în studiu pentru a

evalua activitatea prooxidantă în colelilia colestatică asociată complicațiilor litiazei biliare, a prezentat la spitalizare valori marcate dublu în toate loturile, comparativ cu lotul martor [  $p < 0,001$   $p_{0/1}(t=10,7)$ ;  $p_{0/2}(t=10,9)$ ;  $p_{0/3}(t=16,5)$ ] (Figura 4.2.) [141].



**Figura 4.2. Evaluarea comparativă a valorilor DAM la spitalizare**

Testul Anova și Tukey HSD de comparație a valorilor DAM în loturi perechi a relatat, că în prezența unei lipoperoxidări marcate, indiferent de complicația asociată litiazei biliare se constată un Q negativ fără diferență statistică în toate loturile de studiu, cu disproporții valorice minime. Acest fapt confirmă o acumulare a produselor intermediari și finali ai lipoperoxidării în toate loturile având impact în menținerea intoxicației endogene (Tabelul 4.2.).

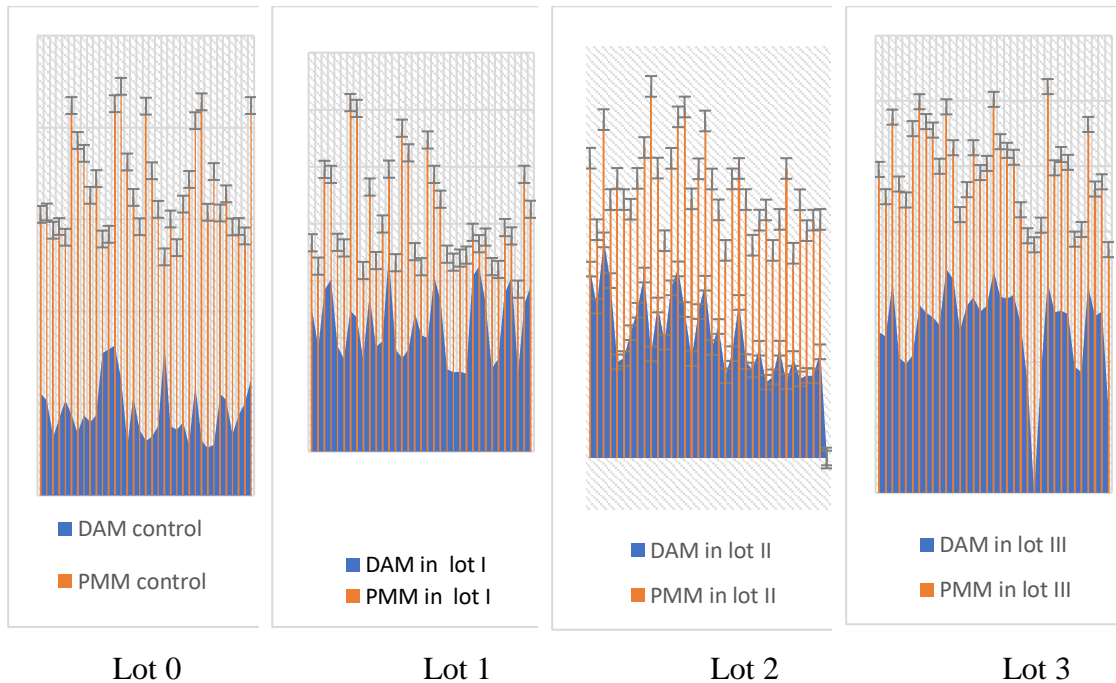
**Tabelul 4.2. Evaluarea comparativă în perechi a DAM, (Testul Tukey HSD)**

<b>Comparație în loturi perechi a DAM</b>	<b>HSD<sub>.05</sub>= 13.0262 HSD<sub>.01</sub>= 15.8343</b>	<b>Q<sub>.05</sub>= 3.6554 Q<sub>.01</sub>= 4.4434</b>
L1 – L2	5.03	Q = 1.41 (p= .75078)
L1 – L3	6.84	Q = 1.92 (p= .52697)
L2 – L3	1.81	Q = 0.51 (p= .98400)

Legendă: L -lot (1, 2, 3), Q negativ – culoare roșie

Aprecierea în studiu a corelației peroxidării lipidelor cu gradul de endotoxemie, a relatat o dependență directă de creștere a parametrilor DAM odată cu elevarea valorilor PMM în

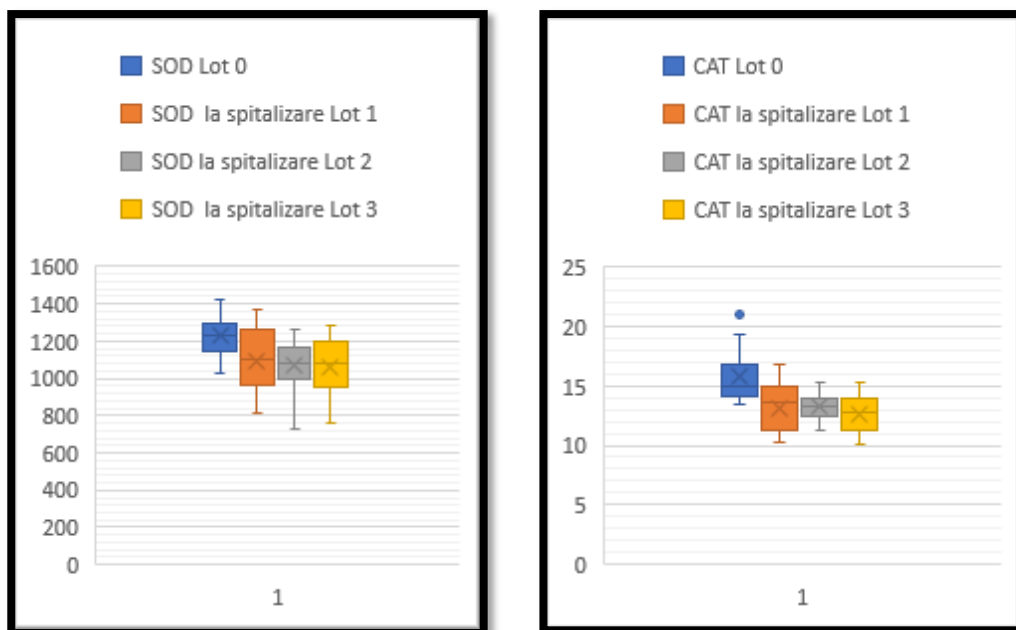
toate loturile. Stocarea bilei în ficat și căile biliare în cazul unui obstacol biliar nerezolvat, în prezența unui component inflamator progresiv, crează premise pentru alterări hepatocelulare mai precoce comparativ cu lotul de pacienți cu coleemie colestatică fără semne clinice și paraclinice de inflamație (Figura 4.3.) [141].



**Figura 4.3. Corelația valorilor DAM și PMM la spitalizare**

Studiul a confirmat o lipoperoxidare masivă în toate complicațiile benigne ale litiarei biliare asociate cu icter colestatic, prezentând o dublare a valorilor DAM în toate loturile, însă, o peroxidare a lipidelor mai evidentă, a fost apreciată în loturile cu prezența valorilor enzimelor pancreatice elevate - factor de susținere a inflamației (Lot 3) creștere de 2,84 ori comparativ cu valorile lotului martor (Lot 0) și în cazul prezenței unei inflamații acute (Lot 2) creștere de 2,6 ori. Valorile DAM în (Lot I) au relatat o creștere de 2,4 ori fata de valorile lotului martor. De asemenea, studiul a confirmat dependența directă a raportului PMM și DAM, care este mai elevată la pacienți cu complicații infecțioase și coleemie colestatică asociată, servind un indiciu pentru o decompresie biliară cât mai precoce la acești pacienți.

Activitatea antioxidantă, apreciată la spitalizare prin valorile superoxid dismutazei și catalazei prezintă o scădere statistic semnificativă atât a valorilor SOD [  $p < 0,001$   $p_{0/1}(t=6,4)$ ;  $p_{0/2}(t=4,1)$ ;  $p_{0/3}(t=5,7)$  ] cât și CAT [  $p < 0,001$   $p_{0/1}(t=6,7)$ ;  $p_{0/2}(t=5,6)$ ;  $p_{0/3}(t=7,2)$  ] în toate loturile, cu 30-40% comparativ cu lotul martor (Figura 4.4.) [141].



**Figura 4.4. Activitatea antioxidantă SOD și CAT la spitalizare**

Însă, testul Anova de comparație în loturi perechi și Testul Tukey HSD au prezentat un Q negativ cu o diferență statistică ne semnificativă  $P > 0,05$ , confirmând că în toate loturile sistemul antioxidant este compromis fără diferențe valorice majore (Tabelul 4.3.).

**Tabelul 4.3. Evaluarea comparativă în perechi a SOD și CAT la spitalizare, (Testul Tukey HSD)**

Comparație în loturi perechi SOD	HSD <sub>.05</sub> = 239.0962 HSD <sub>.01</sub> = 290.6385	Q <sub>.05</sub> = 3.6554 Q <sub>.01</sub> = 4.4434	Comparație în loturi perechi CAT	HSD <sub>.05</sub> = 12.1089 HSD <sub>.01</sub> = 14.7192	Q <sub>.05</sub> = 3.6554 Q <sub>.01</sub> = 4.4434
L1 – L2	13.94	Q = 0.21 (p= .99878)	L1 – L2	0.47	Q = 0.14 (p= .99963)
L1 – L3	16.40	Q = 0.25 (p= .99802)	L1 – L3	0.47	Q = 0.14 (p= .99963)
L2 – L3	2.46	Q = 0.04 (p= .99999)	L2 – L3	0.01	Q = 0.01 (p= .00001)

Legendă: L- lot (1, 2, 3), Q negativ – culoare roșie

Corelația intoxicației endogene hepatice cu reacția sistemului pro- și antioxidant caracteristică pentru diferite complicații ale litiazei biliare asociate cu icter colestatic este prezentată în valori numerice în (Tabelul 4.4.).

**Tabelul 4.4. Evaluarea gradului de endotoxemie și stresului oxidativ sistemic în loturi la spitalizare**

Mar kerii	Lot0 (n=35)	Lot 1 (n=35)	Lot 2 (n=35)	Lot 3 (n=35)	p0/1	p0/2	p0/3
	X±DS	X±DS	X±DS	X±DS			
<b>DAM</b>	4,62 ±1,62	11,12±3,18***	12,11±3,87***	13.16±2,62***	p = 0.000001	p = 0.000001	p = 0.000001
<b>SOD</b>	1230,74±96,9	1096,97±152,6***	1060,91±124,5***	1057,44±149,5***	p= 0.00004	p = 0.000001	p = 0.000001
<b>CAT</b>	15,79±2,0	13,17±1,99***	13,27±1.03***	12,62±1,49***	p = 0.000001	p = 0.000001	p = 0.000001
<b>PMM</b>	16,77±2,71	20,4±4,46***	26,16±4,22**	24,81±3,42**	p = 0.00011	p = 0.000001	p = 0.000001

Legendă \*: p<0,05\*; p<0,01\*\*; p<0,001\*\*\*; p>0,05\*\*\*\*- comparativ cu valorile lotului martor

Conform rezultatelor obținute în studiu, în colelilia colestatică litiatică, indiferent de tipul afecțiunii. sistemul antioxidant este mobilizat din primele ore de apariție a complicației și asocierea icterului, însă activitatea prooxidantă și intoxicația endogenă sunt prevalente, contribuind la inhibarea sistemului antioxidant. Activitatea antioxidantă, apreciată la spitalizare prin valorile superoxid dismutazei și catalazei prezintă o scădere statistic semnificativă în toate loturile: Lot 1 – CAT < 16,7%, SOD < 10,9% comparativ cu lotul martor; Lot 2 - CAT <15,9%, SOD < 13,7% comparativ cu valorile lotului de control; Lot 3- CAT < 20,1%, SOD < 14,1% comparativ cu Lot 0. Literatura la subiect nu prezintă o expunere valorică a devierilor parametrilor investigați în diferite complicații ale litiazei biliare asociate cu colelilia progresivă, însă menționează inhibarea precoce a activității antioxidante în sindromul de icter mecanic

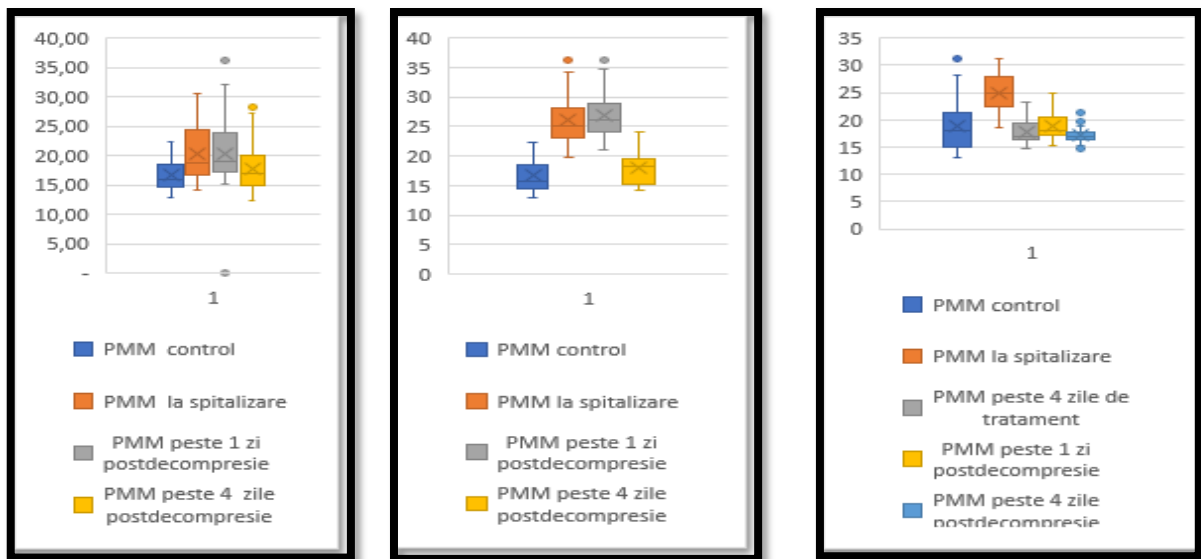
#### **4.2. Influența decompresiei biliare asupra markerilor pro- și antioxidantii în colelilia colestatică asociată complicațiilor litiazei biliare**

Pentru un prognostic evolutiv favorabil, decompresia biliară la un pacient cu icter mecanic constituie manevra prioritară în rezolvarea coleliliei colestatice și consecințelor ei. Drenarea biliară internă este cea de preferință, însă nu totdeauna există condiții pentru procedură. În concordanță cu rezultatele studiului, decompresia biliară, a influențat diferit activitatea sistemelor pro- și antioxidant, dependent de intervalul de timp post decompresie. În prima zi după PST endoscopică s-a constatat o scădere a nivelului bilirubinei directe în



toate loturile [Lot 1 -  $p < 0,01$  ( $t=5,4$ ); Lot 2 -  $p < 0,01$  ( $t=3,3$ ); Lot 3 -  $p < 0,001$  ( $t=7,6$ )], însă nivelul leucocitelor și neutrofilelor în sânge a crescut comparativ cu valorile predecompresie [Lot 1 -  $p < 0,05$  ( $t=3,2$ ); Lot 2 -  $p < 0,01$  ( $t=1,6$ ); Lot 3 -  $p < 0,05$  ( $t=5,2$ )], factor care a influențat o continuare masivă a peroxidării lipidice în toate loturile.

Evaluarea influenței decompresiei biliare interne asupra valorilor PMM peste o zi după decompresie a evidențiat menținerea intoxicației endogene în toate loturile. Analiza comparativă a valorilor la spitalizare și peste 1 zi după decompresie în Lot 1 și Lot 2 a prezentat valori fără o semnificație statistică, [Lot 1 -  $p > 0,05$  ( $t=0,37$ ); Lot 2 -  $p > 0,05$  ( $t=0,81$ )], în Lot 3, care conform protocolului a fost supus tratamentului conservativ timp de 4 zile, intoxicația endogenă a fost în descreștere cu rezultate statistic semnificative [Lot 3 după tratament conservativ -  $p < 0,001$  ( $t=10,65$ )], însă după decompresie prezentând o recurență ușoară a sindromului toxic [Lot 3, 1-a zi după decompresie -  $p < 0,01$  ( $t=9,1$ )]. Tratamentul conservativ de detoxicare și reechilibrare volemică instituit în toate loturile a contribuit la o scădere statistic semnificativă peste 4- 5 zile după decompresie [Lot 1 -  $p < 0,01$ ; Lot 2 -  $p < 0,001$ ; Lot 3 -  $p < 0,001$ ] (Figura 4.5.; Tabelul.4.5.) [146].



PMM în Lot 1

PMM în Lot 2

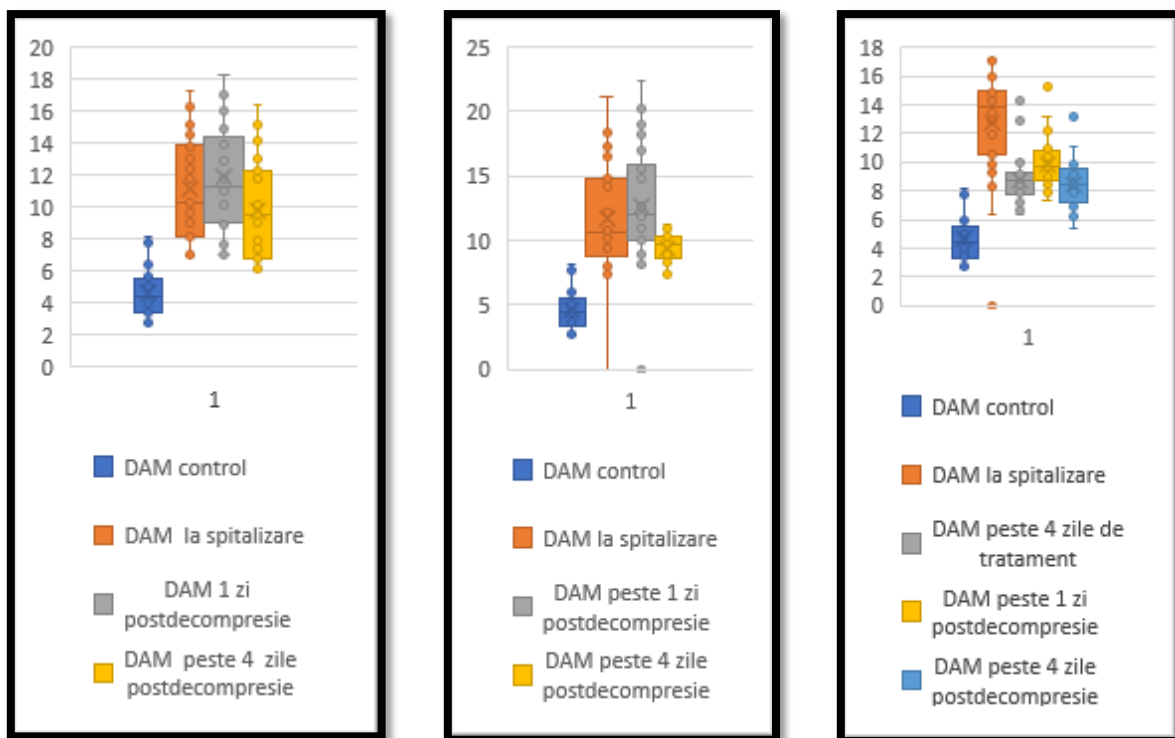
PMM în Lot 3

**Figura 4.5. Oscilația parametrilor PMM în complicațiile litiazei biliare asociate cu coleemie colestatică**

**Tabelul 4.5. Valorile numerice ale PMM pre- și post- decompresie**

Valori PMM	Lot I	Lot II	Lot III
	(n=35)	(n=35)	(n=35)
	X±DS	X±DS	X±DS
<b>La spitalizare</b>	20,4±4,46	26,16±4,22	24,81±3,42
<b>Tratament conservativ</b>			17,74±2,07
<b>Peste 1 zi după decompresie</b>	20,85±4,95	26,96±4,05	18,72±2,13
<b>Peste 4 zile după decompresie</b>	17,7±3,80	18,05±2,74	17,23±1,52

DAM s-a prezentat în prima zi după decompresie cu menținerea valorilor elevate în toate loturile, analogic parametrilor predecompresie, fapt care denotă o continuare masivă a proceselor de peroxidare a lipidelor după o agresiune chirurgicală. Evaluarea comparativă a valorilor DAM raportate la valorile bilirubinei conjugate, valorile leucocitozei sangvine și a PMM au confirmat dependența severității procesului de peroxidare a lipidelor de gradul de severitate a icterului și nivelul intoxicației endogene cu valori variabile în diferite complicații ale litiazei biliare. Caracteristic pentru loturile 1 și 2 valorile mai crescute ale DAM nu au prezentat o semnificație statistică comparativ cu starea predecompresie [Lot 1 -  $p > 0,05$  ( $t=0,11$ ); Lot 2 -  $p > 0,05$  ( $t=0,91$ )]. Caracteristic pentru lotul 3, în care inițial pacienții au fost supuși unui tratament medicamentos complex al pancreatitei acute, ce a contribuit la micșorarea intoxicației endogene, valorile DAM predecompresie au diminuat [ $p < 0,001$  ( $t=8,66$ )], crescând însă în 1-a zi după drenare și prezentând semnificație statistică [ $p < 0,001$  ( $t=6,4$ )]. O reducere evidentă a activității de oxidare a lipidelor s-a constatat peste 4 zile după decompresie, când valorile DAM au scăzut evident, însă nu până la valorile lotului martor, dar prezentând semnificație statistică [Lot 1 -  $p < 0,001$  ( $t=5,15$ ); Lot 2 -  $p < 0,01$  ( $t=2,6$ ); Lot 3 -  $p < 0,001$  ( $t=3,99$ )]. Influența decompresiei biliare asupra valorilor DAM dependent de timpul trecut după procedura de drenare biliară este expusă în (Figura 4.6.) [146].



DAM în Lot 1

DAM în Lot2

DAM în Lot 3

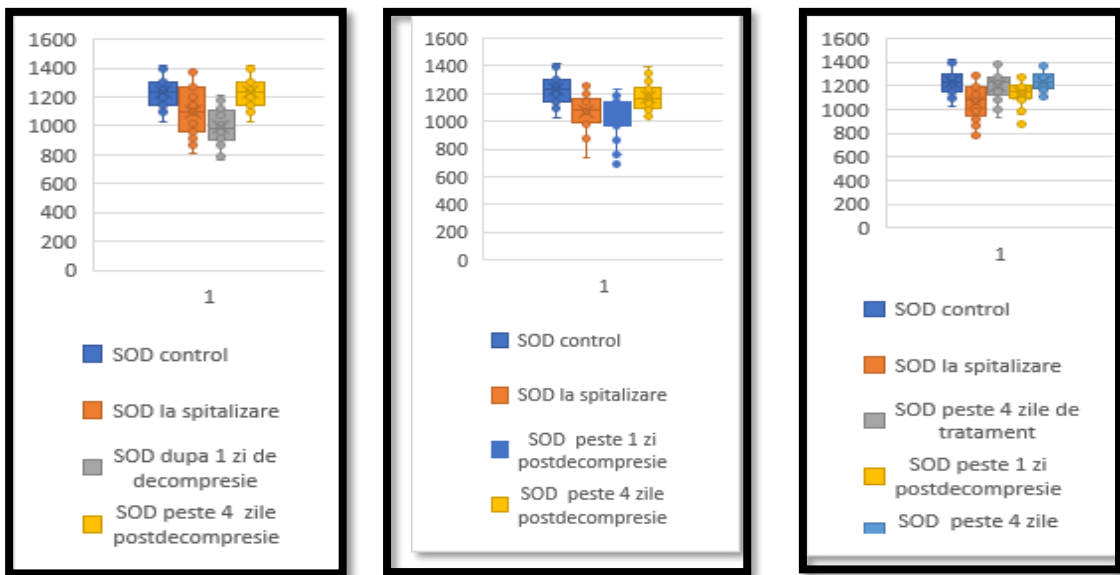
**Figura 4.6. Oscilația parametrilor DAM în complicațiile litiazei biliare asociate cu coleemie colestatică**

Evaluarea influenței drenării biliare interne asupra răspunsului sistemic antioxidant în cazul unei intoxicații endogene cu o lipoperoxidare marcată, prezentă în complicațiile litiazei biliare asociate cu coleemie colestatică, de asemenea a relatat o variabilitate a valorilor parametrilor SOD și CAT în loturile de studiu, dependent de timpul trecut de la decompresie și tratamentul medicamentos de detoxicare și reechilibrare administrat.

În prima zi după PST valorile SOD și CAT în loturile 1 și 2 au scăzut ne semnificativ comparativ cu valorile pre-decompresie, însă prezentând o scădere statistic semnificativă comparativ cu lotul martor SOD [ Lot 1-  $p < 0,001$  ( $t=4,1$ ); Lot 2 -  $p < 0,01$  ( $t=4,8$ ) ]; CAT [Lot. 1 -  $p < 0,001$  ( $t=4,1$ ); Lot 2 -  $p < 0,01$  ( $t=4,8$ ) ], demonstrând menținerea unei incapacități de răspuns antioxidant în această etapă postoperatorie.

În Lot 3, supus preoperator terapiei complexe standarte folosită în caz de pancreatită acută, medicația a contribuit semnificativ la potențierea sistemului antioxidant, exprimată prin valori crescute ale SOD [ $p < 0,001$  ( $t=4,8$ )] și CAT [ $p < 0,001$  ( $t=7,4$ )] după tratament. Valorile însă au scăzut ușor după drenare biliară: SOD [ $p < 0,05$  ( $t=3,04$ )] și CAT [ $p < 0,05$  ( $t=3,04$ )] după drenare biliară.

( $t=2,19$ )]. Datele obținute relevă o capacitate mai bună de răspuns antioxidant în acest lot de pacienți. Fluctuațiile valorilor SOD și CAT sunt prezentate în (Figurile 4.7. și 4.8. [146]).

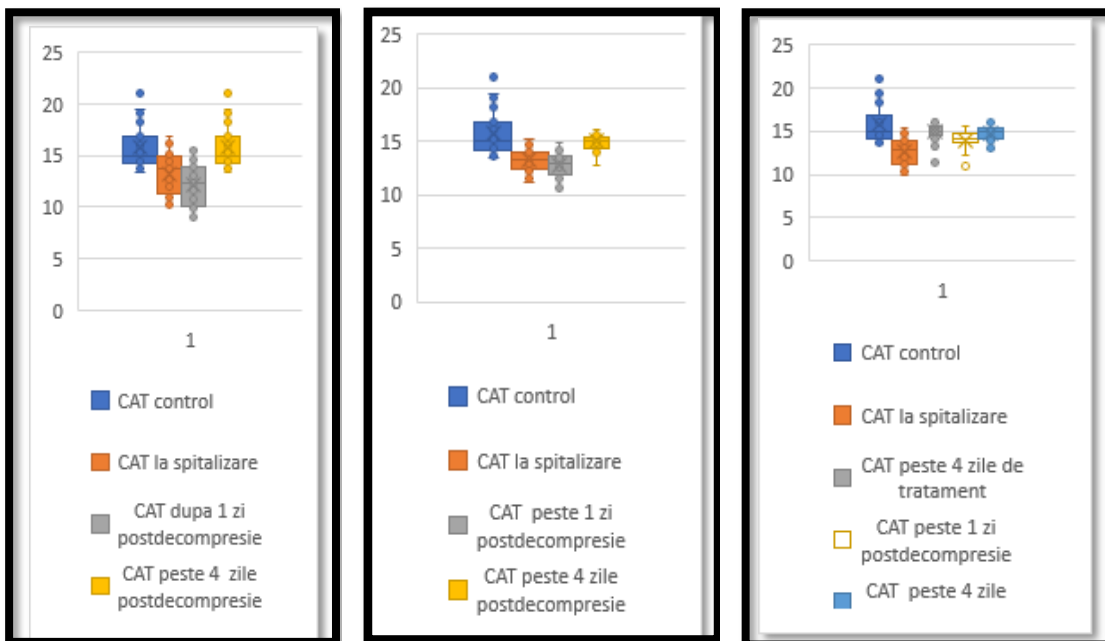


SOD în Lotul 1

SOD în Lotul 2

SOD în Lotul 3

**Figura 4.7. Oscilația parametrilor SOD în complicațiile litiazei biliare asociate cu colelomie colestatică**



CAT în Lot 1

CAT în Lot 2

CAT în Lot 3

**Figura 4.8. Oscilația parametrilor CAT în complicațiile litiazei biliare asociate cu colelomie colestatică**

Majorarea valorilor SOD și CAT în ziua a 4-a după drenare expune un potențial crescut al sistemului antioxidant la această etapă postoperatorie în toate loturile de studiu. (Tabelul 4.6.) [146].

**Tabelul 4.6. Valorile SOD și CAT peste 4 zile după decompresie**

Markerii	Lot 0	Lot 1	Lot 2	Lot3	p0/1	p0/2	p0/3
	(n=35)	(n=35)	(n=35)	(n=35)			
	X±DS	X±DS	X±DS	X±DS			
SOD	1230,74±96,97	1178,7±99,23	1230,72±96,97	1237,6±72,21	p<0,05	p<0,05	p<0,05
CAT	15,79±2,00	15,68±3,99	14,94±0,77	14,77±0,78	p<0,05	p<0,05	p<0,01

Analiza comparativă a rezultatelor SOD [Lot 1- p<0,05 (t=2,21); Lot 2-p<0,05 (t=0,0008); Lot 3-p<0,05 (t=0,33)] și CAT [Lot1-p<0,05 (t=2,39); Lot 2-p<0,05 (t=3,52); Lot 3-p<0,01 (t=2,87)] cu valorile din lotul martor, dependent de timp, relevă revenirea sistemului antioxidant în toate loturile la valori relativ similare lotului de control peste 4- 5 zile după decompresie. Astfel, studiul a demonstrat, că în cazul pacientului spitalizat precoce pentru complicații icterigene ale litiazei biliare cu o coleemie neprelungită, ce poate fi clasată în icter cu severitate medie, restabilirea capacităților sistemului antioxidant revine aproape de valori normale la 4- 5 zile după decompresie, fiind un factor favorabil predispozant în micșorarea complicațiilor intra - și postoperatorii, în caz de o intervenție chirurgicală de etapa a 2-a în acești termeni. Prin urmare, în pofida datelor cunoscute în literatură de utilizare a valorilor DAM, SOD și CAT drept teste diagnostice pentru evaluarea severității icterului [28, 31], studiul prezintă date că acești parametri și corelațiile lor pot fi suplimentar recomandate ca teste indicatori în determinarea tipului de tratament, și timpilor operatori.

#### 4.3. Concluzii la capitolul 4

Sumarizând rezultatele obținute în studiu, se poate concluziona:

- ❖ La spitalizare în toate loturile se constată o activare evidentă a proceselor de peroxidare a lipidelor, ce contribuie la suprimarea precoce a activității antioxidante.
- ❖ Stresul oxidativ prezent în complicațiile litiazei biliare asociate cu coleemie colestatică este un element patogenic important în autoîntreținerea și exacerbarea răspunsului inflamator prezent.

- ❖ În toate complicațiile litiazei biliare asociate cu coleemie colestatică există o legătură liniară directă în creșterea activității prooxidante și nivelul de intoxicație endogenă, fiind însă mai elevată în complicațiile infecțioase.
- ❖ Intensificarea semnificativă la spitalizare în toate loturile a oxidării peroxidice a lipidelor, cu un caracter de proces de oxidare în lanț, și creșterea nivelului produsului final al peroxidării lipidice - dialdehidei malonice, confirmă acțiunea toxică a bilei stocate cu necesitatea unei decompresii neântârziate.
- ❖ Activitatea antioxidantă compromisă, este corelantă cu gradul de intoxicație endogenă și severitatea icterului. Imediat postdecompesie DAM își menține valorile, cedând în timp sub un tratament complex conservativ.
- ❖ Drenarea biliară crează condiții de majorare a capacității antioxidante și restabilirea echilibrului biologic al organismului cu oportunități individualizate de abordare de etapă, dependent de complicația prezentă.

## **5. PRINCIPII DE TRATAMENT ȘI TEHNICI OPERATORII ÎN SOLUȚIONAREA LITIAZEI BILIARE COMPLICATE ASOCIATE CU COLEMIE COLESTATICĂ**

Controversele privind tratamentul litiazei biliare complicate asociate cu icter mecanic sunt puternic influențate de factori etici și socio-economici, anumite tehnici de ultimă oră, care mai frecvent sunt inaccesibile pentru majoritatea pacienților sau clinicilor [100, 147, 148]. Studiile existente prezintă sindromul de icter mecanic drept o urgență medico-chirurgicală care solicită o abordare chirurgicală cât mai precoce, însă fără precizarea unor tactici și termeni bine definiți [9, 12, 40, 149, 150, 151].

În selectarea managementului pacienților incluși în studiu, am luat în considerație datele anterioare prezentate în studii la subiect, ce relevă diferite rate de succes în rezolvarea patologiei. Conceptul de opțiune terapeutică utilizat în studiul actual s-a axat pe două componente:

- 1) colema colestatică este condiționată de unul din factorii cauzali obstructivi, ce manifestă prevalență
- 2) expresia sistemică funcțională a planșeului hepatobiliopancreatic, care și prezintă impactul major în determinarea modalității de abordare și oportunității momentului operator.

Urmând recomandările datelor de literatură și folosind rezultatele investigațiilor instrumentale și de laborator obținute în studiu, am optat în favoarea tratamentului secvențial de preferință prin abord miniinvasiv, însă cu diferențiere a tacticilor medico-chirurgicale în loturile de studiu, elaborând protocoale diagnostico-curative ajustate fiecărui lot. În elaborarea protocolului, am pornit de la prerogativa necesității restabilirii fluxului biliar, cu predilecție prevalentă pentru metodele de drenaj biliar intern, însă în cazul existenței unui sindrom infecțios sever, drenarea biliară externă la prima etapă a fost preferențială (Anexa1; Anexa2; Anexa3).

### **5.1. Opțiuni de tratament în colema colestatică la pacienți cu litiază biliară cronică**

Opțiunea terapeutică în colema litiazică cu factor obstructiv, fără semne evidente clinice și paraclinice de inflamație a fost una standard, cunoscută și recomandată în literatură – tratamentul secvențial în ordinea: endoscopie-laparoscopie sau endoscopie-laparotomie, care însă rămâne în permanență actuală în dispute, datorită opiniilor contradictorii în selectarea timpilor operatori [9, 12, 100,152]. În lotul de studiu la 1-a etapă s-a efectuat PST endoscopică cu sau fără litextractie, în etapa a 2-a – colecistectomie. În încercarea de a găsi

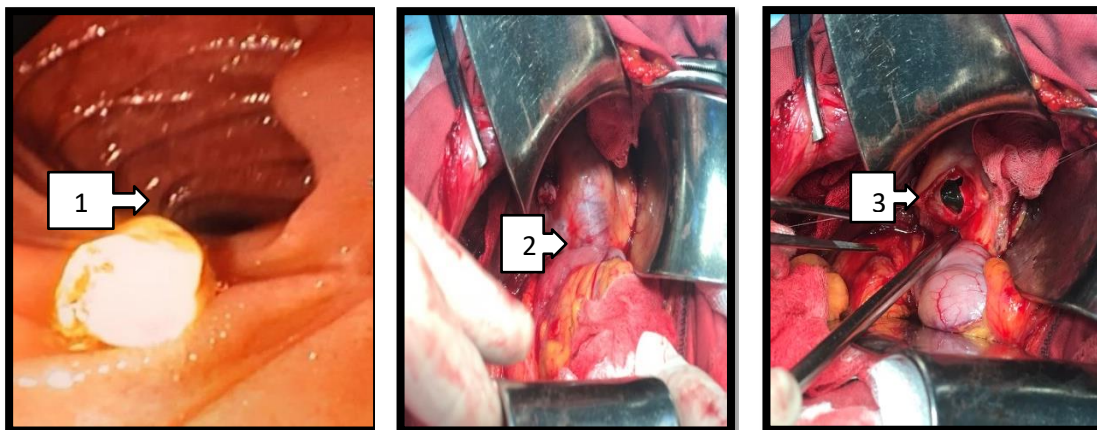
un răspuns la problema timpilor intervențiilor etapizate, am evaluat activitatea pro- și antioxidantă în loturile de studiu, care a relevat o restabilire evidentă a valorilor activității antioxidante peste 4 zile după drenare biliară, evidențiind posibilități pentru un risc mai mic de complicații, fapt care a sugerat predilecția pentru intervențiile în etapa a 2-a în acești termeni. Am considerat perioada de 4-6 zile după decompresie prin PST, drept una optimală pentru rezolvarea definitivă a litiazei biliare în prevenirea altor complicații evolutive posibile. În caz de eșec al tehnicilor miniinvasive s-au practicat intervențiile prin abord clasic, efectuate în termeni cât mai precoce, ajustate statutului echilibrului biologic al pacientului (Anexa 1).

Acest lot de studiu a inclus  $n=49(80,3\%)$  cazuri de colecisto-coledocolitiază și  $n=12(19,7\%)$  – de coledocolitiază reziduală. CPGRE finisată cu PST și tentative de litextracție cu utilizarea coșulețului Dormia și sondei cu balon a fost aplicată la toți pacienții în termeni 48-96 ore de la spitalizare. Pentru  $n=8(13,1\%)$  pacienți cu coledocolitiază reziduală PST cu litextracție a constituit rezolvarea definitivă a litiazei și coleemiei colestactice asociate. Media de spitalizare pentru acești pacienți a fost de  $X\pm DS=7,35\pm 1,5$  zile. Pentru  $n=35(57,4\%)$  pacienții cu colecisto-coledocolitiază la care s-a reușit cu succes înlăturarea calculului din CBP, colecistectomia laparoscopică a fost practică în  $n=35(57,4\%)$  cazuri, peste 4-5 zile după decompresie, cu conversie la colesistectomie clasică în  $n=3(8,6\%)$  cazuri de condiții anatomice dificile. Aceste cazuri de conversie sunt caracteristice etapei primare de studiu, când tehnica laparoscopică era la etapa implementării în clinică. Media de spitalizare pentru acești bolnavi a constituit  $X\pm DS=12,26\pm 2,7$  zile.

Calculi multipli și calculi giganti imposibil de înlăturat endoscopic s-au constatat în  $n=14(22,9\%)$  cazuri de colecisto-coledocolitiază și  $n=4(6,6\%)$  cazuri de coledocolitiază reziduală. În colecisto-coledocolitiază s-a practicat: colecistectomie, coledocotomie, litextracție, drenarea CBP procedeul Kehr peste 3-4 zile după decompresie -  $n=8(13,11\%)$ ; colecistectomie retrogradă clasică, coledocotomie cu litextracție, coledoco-duodenoanastomoză procedeul Finsterier -  $n=5(8,2\%)$ ; colecistectomie retrogradă clasică, coledocotomie cu litextracție, coledoco-duodenoanastomoză cu drenare transnazală -  $n=1(1,6\%)$ . În coledocolitiază reziduală: coledocotomie cu litextracție și drenare Kehr peste 5 zile după PST -  $n=1(6\%)$ ; coledocotomie, litextracție, coledoco-duodenostomie -  $n=3(4,9\%)$ , peste 3-4 zile consecutiv decompresiei. Durata medie de spitalizare a pacienților tratați prin abord clasic a fost  $X\pm DS=19,76\pm 2,5$  zile. Analiza comparativă statistică a diferențelor dintre două variabile diametral opuse într-un eșantion aliatoriu, în cazul



studiului reușita opțiunilor de tratament chirurgical: *endoscopie - laparoscopie și endoscopie - laparotomie* a prezentat o reușită prioritară a abordului miniinvaziv cu un Chi-scor -5.324 pentru  $p = 0.021$ . Durata medie generală de spitalizare în Lot 1- litiază biliară cronică și colelitemia colestatică a fost  $X \pm DS = 15,02 \pm 1,5$  zile. Secvențe ale opțiunilor de tratament sunt prezentate în (Figura 5.1.).



**Figura 5.1. Opțiuni de tratament în litiază biliară cronică și colelitemia colestatică (1 – PST cu litextracție endoscopică; 2 – coledoc cu  $d=3,5$  cm, conține calcul gigant; 3 – calcul intracoledocian cu  $d=3,0$ cm)**

Complicațiile intra- și postoperatorii atestate în Lot 1 au inclus:

1. hemoragie digestivă în timpul PST la o pacientă cu anamnezic icteric de peste 10 zile predecompresie, care a fost stopată endoscopic (n=1);
2. supurarea plăgilor postoperatorii (n=2);
3. pneumonie postoperatorie (n=1);
4. acutizarea pielonefritei cronice (n=2).

Morbiditatea în acest lot a constituit 9,83%. Decese în lotul de studiu nu s-au înregistrat.

Pentru o înțelegere mai bună a celor relatate anterior prezentăm două cazuri clinice:

**Caz clinic 1:** P. A., f/56 ani, spitalizată prin serviciul ambulanță, peste 24 ore de la debut, cu acuze de dureri colicative în regiunea hipocondrului drept, grețuri, ictericitate a tegumentelor și sclerelor, fatigabilitate. Anamnezic de litiază biliară cunoscut de 2 ani, în ultima perioadă colicile au devenit frecvente. Patologie concomitentă: Hipertensiune arterială gr.II.

*Diagnostic la spitalizare:* Litiază biliară. Coledocolitiază? Icter mecanic.

Conform datelor obiective clinice și rezultatelor investigațiilor de laborator la spitalizare, pacienta a fost clasată în Lotul 1 – colecisto-coledocolitiază cronică asociată cu colelitemia colestatică cu grad mediu de severitate a icterului.

Rezultatele investigațiilor de laborator la spitalizare și pe parcursul tratamentului prezentate în tabelul 5.1.

**Tabelul 5.1. Baterii de teste pre- și postdecompresie biliară**

Markerii	Spitalizare	1-a zi după decompresie	4-a zi după decompresie
Fosfataza alcalină(U/I)	424	429	178
Bilirubina totală (mcmol/l)	79,40	43,7	22,3
Bilirubina directă(mcmol/l)	43,6	32,4	2,4
ALAT(U/I)	76	59	48
Leucocite sangvine (n)	6,7*10	8,4*10	6,4*10
Neutrofile (n)	5	10	5
Urea (U/I)	6,4	6,8	4,8
Creatinina (U/I)	53	54	58
PMM	16,76	17,3	12,28
DAM	10,2	10,8	9,4
SOD	1276,34	1168,2	1298,7
CAT	14,92	14,32	15,98

Diagnosticul a fost confirmat prin investigații instrumentale: USG în primele 24 ore- litiază biliară colecistică, coledoc dilatat - 1,3 cm, suspexie de coledocolitiază.

*Diagnostic clinic:* Colecistită cronică litiazică. Coledocolitiază. Icter mecanic.

Opțiuni de tratament: endoscopie-laparoscopie.

- ❖ CPGRE peste 48 ore cu PST și litextracție
- ❖ Colecistectomie laparoscopică peste 5 zile după decompresie.

Evoluția după manevrele chirurgicale etapizate fără complicații. Durata spitalizării – 11 zile.

**Caz clinic 2:** P.B., f/74 ani, spitalizată prin serviciul ambulanță peste 7 zile de la debut, cu acuze de dureri nesemnificative în hipocondrul drept, grețuri, tegumente icterice, scaun decolorat, prurit cutanat, fatigabilitate. Anamnezic de litiază biliară cunoscut de 6 ani cu adresări și tratamente repetate în staționar. Actualmente spitalizată pentru o colică care a debutat cu 7 zile înainte de spitalizare. Pacienta a administrat în ambulator antispastice, antidolorante, durerile au diminuat, însă a apărut icter, grețuri, fatigabilitate în creștere.

*Patologie concomitentă:* Hipertensiune arterialăgr. III, cardiopatie mixtă, angor pectoral IC III NIHA, Fibrilație atrială permanentă tahisustolică, Nefrolitiază cu pielonefrită cronică bilaterală.

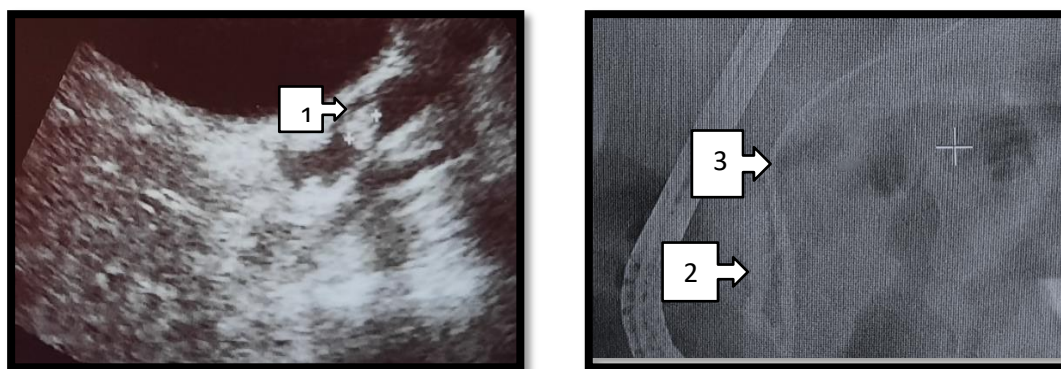
*Diagnostic la spitalizare:* Litiază biliară. Coledocolitiază? Icter mecanic.

Conform datelor obiective clinice și rezultatelor investigațiilor de laborator la spitalizare, pacienta a fost clasată în Lotul 1 – colecisto-coledocolitiază cronică asociată cu coleemie colestatică cu grad sever al icterului. Rezultatele investigațiilor de laborator la spitalizare și pe parcursul tratamentului prezentate în tabelul 5.2.

**Tabelul 5.2. Baterii de teste pre- și după drenare biliară**

Markerii	Spitalizare	1-a zi după decompresie
Fosfataza alcalină(U/l)	648	621
Bilirubina totală (mcmol/l)	231,40	226,4
Bilirubina directă(mcmol/l)	176.7	168.2
ALAT(U/l)	125	96
Leucocite sangvine (n)	5,2*10	9,3*10
Neutrofile (n)	7	12
Urea (U/l)	8,4	9,8
Creatinina (U/l)	104	106
PMM	30.11	32,21
DAM	11,76	12,89
SOD	872,3	798,2
CAT	10,32	9,56

Diagnosticul a fost confirmat prin investigații instrumentale: USG în primele 24 ore - Litiază biliară colecistică, coledocul dilatat 2,0 cm, calcul vizibil 1.7 cm. CPGRE peste 48 ore- flux biliar absent, contrastare a porțiunii terminale a coledocului și ductului pancreatic, efectuată PST (Figura 5.2.).



**Figura 5.2. Investigații instrumentale (USG: 1 - coledoc dilatat 2,0 cm, calcul vizibil 1.7 cm, GPGRE: 2- contrastare a porțiunii terminale a coledocului, 3-contrastare a ductului pancreatic)**

*Diagnostic clinic:* Colecistită cronică litiatică. Coledocolitiază. Icter mecanic.

Opțiuni de tratament: endoscopie-laparotomie. Intervenția chirurgicală peste 3 zile după PST: Laparotomie, colecistectomie, coledocotomie, litextracție, drenarea CBP procedeul Kehr (Figura 5.3.).



**Figura 5.3. Secvență intraoperatorie: CBP drenată procedeul Kehr**

Postoperator evoluția s-a complicat cu acutizarea pielonefritei cronice, soluționată prin tratament medicamentos. Durata spitalizării 23 zile.

## **5.2.Tratamentul secvențial la pacienții cu colecistită acută, colangită și coleemie colestatică**

Tratamentul pacienților cu complicații infecțioase ale litiazei biliare rămâne a fi o provocare serioasă pentru orice chirurg, fiind cauzată de procesul patologic prezent în aceste complicații, caracterizat nu numai prin reacții inflamatorii locale la nivelul căilor biliare extrahepatice și ficat, dar și drept o reacție sistemică a organismului, care deseori poate evolua spre un sepsis biliar [153,154,155]. Icterul prezent este atribuit în primul rând litiazei coledociene concomitente, însă, drept cauze potențiale sunt vizate: compresia directă a căilor biliare principale prin calcul inclavat în infundibulul vezicular, fistulă bilio-biliară, angiocolită asociată, etc. [155,156].

În repartizarea pacienților în acest lot au fost utilizate principiile de apreciere a criteriilor de diagnostic și severitate a colecistitei acute (A+B+C) și colangitei (Gr.1; Gr.2; Gr.3), revizuite în Tokyo Guidelines 2018 [156] și principiul de localizare anatomică. Studiu a inclus mai multe grupe de bolnavi cu coleemie colestatică cauzată de complicații infecțioase ale litiazei biliare: 16(23,9%) bolnavi cu colecistită acută litiazică (CAL) asociată cu coledocolitiază (CD), dintre care conform investigațiilor instrumentale și de laborator, 13(81,25%) manifestau formă distructivă de CAL, iar 3(18,75%) – formă simplă; 19(28,4%) pacienți cu coleemie cauzată de CAL asociată cu stenoză a sfincterului Oddi, forma distructivă a CAL apreciată clinic și paraclinic în 6(31,58%) cazuri, forma simplă și 3(68,42%) cazuri; CAL distructivă asociată cu colangită severă și icter colestatic a fost

prezentă la 12(17,8%) bolnavi; 7(10,5%) pacienți colecistectomizați în diferiți termeni au manifestat icter colestatic cauzat de CD și colangită severă; 13(19,4%) bolnavi din studiu au fost diagnosticați cu sindromul Mirizzi asociat cu colangită variabilă.

Tacticile de abordare existente și recomandate în multiple studii pentru pacienții cu patologiile evidențiate conțin un postulat comun – intervenția chirurgicală este una de urgență. Metodele de tratament utilizate sunt diferite, prerogativa primară fiind acordată actualmente tratamentului laparoscopic cu o rată înaltă de conversie [154, 156].

Utilizând recomandările existente și rezultatele anterioare din practică, am optat și la acești pacienți pentru tratamentul secvențial. Etapizarea tratamentului chirurgical secvențial în colelita litiazică cu factor etiologic obstructiv și leziuni inflamatorii infecțioase a fost diferențiată în lotul de studiu dependent de 2 factori importanți: severitatea procesului infecțios și caracterul stabil sau recurent al icterului colestatic (Anexa 2).

Însă, tratamentul chirurgical intervențional prin aborduri chirurgicale miniinvasive: 1) endoscopie-laparoscopie și 2) laparoscopie-endoscopie a fost practicat în coraport cu intervenția chirurgicală clasică, efectuată în cazuri de eșec al manevrelor miniinvasive. Chirurgia clasică a fost prioritară la acest contingent de bolnavi.

Evaluarea clinică și paraclinică a stării generale a pacientului și aprecierea riscului morbidităților au constituit pilonii de bază în diferențierea tacticilor și tehnicilor de tratament aplicate. Decompresia internă la prima etapă prin PST endoscopică cu sau fără litextracție în primele 48-72 ore de la spitalizare a fost utilizată în 16(23,9%) cazuri de colecistită acută simplă, compliantă la tratamentul medicamentos, colecistectomia laparoscopică fiind efectuată în etapa a 2-a, în termeni de 3-4 zile după drenaj biliar. Media de spitalizare pentru acești bolnavi a constituit  $10,18 \pm 1,2$  zile.

În 31(46,3%) cazuri de forme distructive ale CAI și colangită severă, decompresia la prima etapă s-a practicat prin colecistectomie cu drenare externă a căilor biliare. Colecistectomia laparoscopică cu drenare procedeul Halstedt s-a reușit în 10(32,2%) cazuri, operația clasică – colecistectomie, coledocotomie cu litextracție și drenare procedeul Kehr a fost aplicată la 21(67,8%) pacienți. Analiza comparativă a reușitei opțiunilor de tratament chirurgical laparoscopic și clasic a prezentat o prevalență statistic semnificativă a chirurgiei deschise cu un Chi-scor 3.377, pentru  $p=0.0661$ . Fistulo-colangiografia practică la a 5-7-a zi postoperator la acești bolnavi a relevat dereglări de pasaj biliar cu necesitate de PST la 17(80,9%) pacienți operați prin abord clasic și la 8 (80%) pacienți ce au fost supuși tratamentului laparoscopic, care în  $n=6(60\%)$  cazuri au prezentat și litiază coledociană.

Acești pacienți au suportat CPGR endoscopică cu PST și litetrație reușită în etapa a 2-a peste 14-20 zile după operația laparoscopică, la spitalizare repetată. Conform rezultatelor obținute, care au relevat date de pasaj biliar compromis la 25(80,6%) din numărul total de 31 pacienți operați, putem menționa că, fistulografia postoperatorie este o procedură de argumentată la acești bolnavi, deoarece drenarea biliară externă este una temporară, care nu rezolvă pasajul biliar intern, în soluționarea căruia se necesită contrastarea diagnostică a căilor biliare și manevre mininvazive endoscopice de rezolvare. Media de tratament staționar pentru pacienții tratați prin opțiunea laparoscopie- endoscopie cu includerea spitalizărilor repetate a constituit  $14,22 \pm 1,3$  zile, iar pentru cei tratați prin opțiunea laparotomie- endoscopie s-a estimat  $X \pm DS = 18,56 \pm 2,3$  zile .

În 7(10,5%) cazuri de coledocolitiază reziduală și colangită severă rezolvarea completă a litiazei și sindromului icteric s-a obținut prin PST cu litetrație, care în 3 cazuri a fost asociată cu drenaj nazo-biliar Bailleys și într-un caz - cu aplicare de dren pierdut. Media de spitalizare a constituit  $10,1 \pm 0,8$  zile. Secvențe de opțiuni de tratament sunt prezentate în figura 5.4.

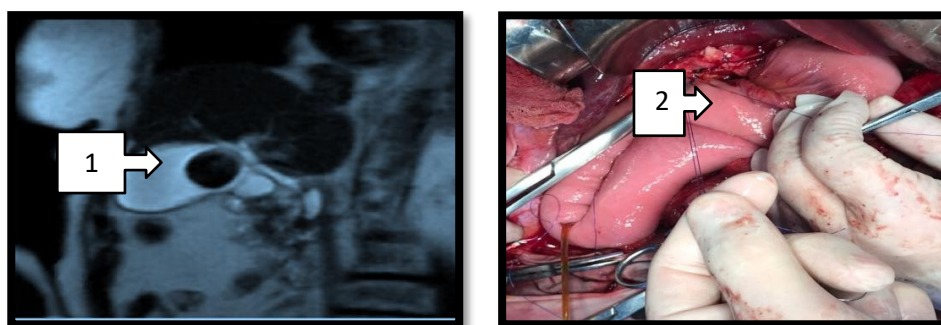


**Figura 5.4. Opțiuni de tratament în complicațiile infecțioase ale litiazei biliare și icter colestatic (1 – drenare endoscopică internă a CBP; 2 – colecistectomie laparoscopică în colecistita acută; 3 – fistulocolangiografia a 5-a zi postoperator cu indicații pentru PST)**

Toți pacienții confirmați cu sindromul Mirizzi s-au prezentat cu o suferință litiazică veche, cunoscută de 7-14 ani, dureri colicative caracteristice și date de icter colestatic asociat cu angiolitită recurentă. Metoda electivă sugestivă de diagnostic preoperator a fost colangiografia IRM (Figura 5.5.). Acești pacienți au fost abordați secvențial în ordinea endoscopie-laparotomie. CPGR endoscopică a fost utilizată la prima etapă de tratament secvențial, ca metodă diagnostică și pentru drenarea căilor biliare prin PST cu drenare nazo-

biliară Bailleys în 3(23%) cazuri asociate cu colangită severă. În etapa a 2-a pentru acești pacienți s-au practicat intervenții de reconstrucție a căilor biliare ajustate tipului de obstrucție, pentru aprecierea căruia în 10(76,9%) cazuri a fost utilizată colangiografia intraoperatorie. Amploarea operației a fost selectată în funcție de tipul leziunii. Conform clasificării Csendes (1989): tipul I s-a constatat în 2(15,4%) cazuri, tipul II – în 4(30,7%), tipul III – în 5(38,5%), tipul IV – în 2(15,4%) cazuri.

Înlăturarea calculului prin colecistectomie și drenare Kehr s-a efectuat în 2(15,5%) cazuri de tip I, iar pentru 4(30,7%) cazuri de tip II s-a practicat înlăturarea calculului cu lichidarea defectului fistular prin utilizarea de preferință a unui lambou vezicular menajat și drenare biliară Kehr. În tipurile III și IV au fost aplicate anastomoze bilio-digestive: colecistectomie, coledocolitotomie cu litextracție și coledocoduodenostomie în 4(30,7%) și colecistectomie, coledocolitotomie cu litextracție și coledocojejunostomie pe ansă a la Roux - în 3(23,1%) cazuri (Figura 5.5.). Media de spitalizare a constituit a fost de  $21,32 \pm 1,9$  zile.



**Figura 5.5. Opțiuni de tratament în sindromul Mirizzi: 1 – colangiografia IRM în diagnosticul sindromului Mirizzi; 2 – coledocojejunostomie pe ansă a la Roux**

Prezentăm in caz clinic sugestiv:

**Caz clinic 3:** P.C., b/76 ani, spitalizat prin serviciul ambulanță pentru dureri retrosternale și sindrom icteric cu un debut de 2 zile. Din spusele pacientului episoade asemănătoare au mai fost prezente, care însă au cedat după tratament medicamentos cu spasmolitice și analgetice în condiții de ambulator. Anamnestic de litiază biliară cunoscut de 10 ani.

Patologie concomitentă: Cardiopatie ischemică, Angor pectoral, IC III NIHA, Fibrilație atrială permanentă taxisistolă; Hipertensiune arterială gr. III cu risc adițional înalt.

*Diagnostic la spitalizare:* Litiază biliară. Coledocolitiază? Icter mecanic.

Rezultatele investigațiilor de laborator la spitalizare sunt prezentate în tabelul 5.3.

**Tabelul 5.3. Investigații de laborator la spitalizare**

<b>Markerii</b>	<b>Spitalizare</b>
Fosfataza alcalină(U/l)	538
Bilirubina totală (mcmol/l)	115,30
Bilirubina directă(mcmol/l)	94,5
ALAT(U/l)	135
Leucocite sangvine (n)	12,3*10
Neutrofile (n)	12
Urea (U/l)	9,2
Creatinina (U/l)	126

Investigații instrumentale: USG în primele 24 ore - litiază biliară colecistică cu un calcul d=3,0cm, CBP și căi biliare intrahepatice dilatate.

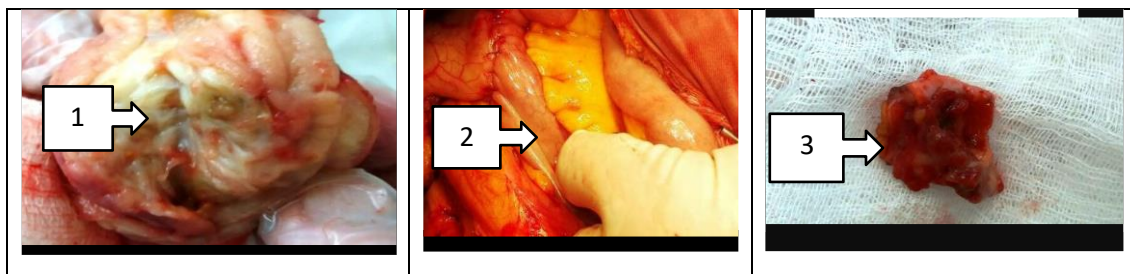
Endoscopie superioară cu duodenoscopie – bilă absentă în duoden, concomitent: ulcer gigant localizat în regiunea antrală gastrică.

Colangiografie IRM peste 24 ore - litiază biliară complicată cu sindrom Mirizzi II.

Conform datelor obiective clinice, rezultatelor investigațiilor de laborator și investigațiilor paraclinice la spitalizare, pacientul a fost clasat în lotul 2 - colecistită acută, colangită și coleemie colestatică cu grad mediu de severitate al icterului (sindrom Mirizzi).

La a 3-a zi de spitalizare, pe fundal de hipocoagulabilitate, cauzată de utilizare permanentă a anticoagulantelor pentru patologia cardiacă, ulcerul peptic s-a complicat cu hemoragie Forrest IB, stopată endoscopic. În pofida administrării unui tratament patogenetic, complex, recidiva hemoragică peste 24 ore a impus tratamentul chirurgical de urgență imediată cu indicații absolute.

Intervenția chirurgicală simultană: rezeecție gastrică antrală Rechel-Polya, colecistectomie anterogradă, coledocotomie cu litextracție, coledoco-jejunoanastomoză cu drenare transcistică a căilor biliare (Figura 5.6.).



**Figura 5.6. Secvențe și piese operatorii (1 – ulcer peptic antral gigant; 2 - gastro-jejuno anastomoză pe ansă scurtă; 3 - vezicula biliară în sindrom Mirizzi)**

Diagnostic clinic postoperator: Litiază biliară. Sindrom Mirizzi II. Icter mecanic progresiv. Boala ulceroasă. Ulcer antral gigant, complicat cu hemoragii digestive repetate,



recidivă hemoragică. Anemie posthemoragică gr.III. Cardiopatie ischemică. Angor pectoral, IC III NIHA. Fibrilație atrială permanentă taxisistolică. Coagulopatie medicamentoasă. Hipertensiune arterială gr. III.

Evoluție postoperatorie fără complicații. Termen de tratament staționar 19 zile. Drenul din căile biliare înlăturat peste 30 zile, la spitalizare repet [139].

Complicațiile intra- și postoperatorii atestate în lotul 2 au inclus:

1. reacție alergică la contrast în timpul CPGRE (n=1),
2. pancreatită acută după CPGRE cu PST (n=1),
3. pneumonie postoperatorie (n=1),
4. supurarea plăgii postoperatorii (n=4),
5. dehiscența anastomozei bilio-digestive (n=1).

Morbiditatea constituit 11,94% (n=8), fără mortalitate în lot.

### **5.3. Tratamentul chirurgical secvențial în pancreatita acută biliară și coleemie colestatică**

Relată ipotetic de Fitz (1889) și Opie (1901), conexitatea anatomo-clinică dintre litiaza biliară și pancreatita acută în timp a acumulat dovezi noi, argumentate și confirmate prin metode moderne de diagnosticare [87, 88]. Achizițiile actuale de diagnostic, tratament și terapie intensivă, corelate cu experiența acumulată de-a lungul mai multor decenii de observație a bolii au stat la baza modificărilor permanente a concepțiilor majore de diagnostic și tratament în patologie, fiind adoptate de numeroase conferințe de consens (Marsilia, 1963 și 1984; Cambridge, 1983; Atlanta, 1992; Atlanta, 2000; Cambridge, 2019). Însă, indiferent de existența ghidurilor internaționale (UK Guidelines 1998; IAP – Guidelines 2002; Ghidul Conferinței de Consens a Societății Naționale Franceze de Gastroenterologie, 2011 și 2019 WSES Guidelines for the management of severe acute pancreatitis), care au statuat un algoritm de diagnostic și tratament, numărul de pacienți diagnosticați cu pancreatită acută de diferite etiologii, inclusiv biliară, rămâne mare și conform unor autori, prezintă o creștere semnificativă [140, 180, 181].

Colemia cauzată de asocierea factorului obstructiv, leziuni inflamatorii în prezența elevării enzimelor pancreatice a solicitat o atitudine diferențiată în oportunitatea de rezolvare. Acest lot (n=63) a întrunit: 34(53,9%) pacienți cu PAB, colecistită litiazică cronică, coledocolitiază și coleemie colestatică, care în 7(20,6%) cazuri au prezentat și stenoză a sfîcterului Oddi; 23(36,5%) cazuri de PAB și coleemie colestatică la pacienți cu:

colecistită litiatică cronică și papilooddită stenoizantă - 8(34,8%) și papilită - 15(65,2%). În 4(6,4%) cazuri PAB și colelita colestatică au fost prezente în coledocolitiază reziduală și 2(3,2%) cazuri de PAB și colelita colestatică la bolnavi cu colecistită litiatică cronică și diverticul parapapilar.

Am optat pentru tratamentul secvențial cu soluționarea primară a simptomatologiei pancreatice și sindromului icteric, care la necesitate a fost corijat prin intervenții de drenaj endoscopic intern prin PST, cu colecistectomie în etapa a 2-a (Anexa 3). În acest scop în cazul prezenței fluxului biliar, imediat după stabilirea diagnosticului, a fost instituit un tratament medicamentos complex pentru 4-5 zile. În 4(6,3%) cazuri de absență totală a fluxului biliar s-a efectuat decompresia biliară de urgență, premergătoare sau concomitentă cu medicația terapeutică. Tratamentul medicamentos administrat a inclus:

- terapie volemică de reechilibrare și detoxicare,
- analgezice (preferențial antiinflamatoare nesteroidice),
- spasmolitice,
- inhibitori ai secreției gastrice (preferențial inhibitori ai pompei de H<sup>+</sup> administrați parenteral),
- antisecretoare pancreatice (sandostatină, octreotidă administrate în două prize, timp de 4-5 zile),
- antiproteazice (contrical în doze de atac 4-5 zile),
- antibioterapie profilactică (preferențial cefalosporine generația III).

Răspunsul terapeutic a fost semnificativ cu regresare evidentă clinică și imagistică a simptomatologiei de pancreatită acută la a 4-5 zi în 59(93.64%) cazuri [140]. Monitorizarea sindromului biologic la a 5-a zi de tratament medicamentos a relatat o descreștere evidentă a valorilor medii a parametrilor studiați, mai îndelungat s-au menținut elevate valorile ALAT –  $X \pm DS = 149.95 \pm 5.63 u/e$  (Tabelul 5.4.).

Evaluarea rezultatelor la spitalizare și după tratament a confirmat că toți parametrii examinați au prezentat valori cu semnificație statistică: leucocitoza pS/T –  $p=0.00003$ ; fibrinogenul pS/T –  $p=0,00003$ ; urea serică pS/T –  $p=0,00001$ ; fosfataza alcalină pS/T –  $p=0,00003$ ; bilirubina totală pS/T –  $p=0,00003$ ; fracția directă pS/T –  $p=0,00002$ ; amilaza sangvină pS/T –  $p=0,00003$ ; lipaza sangvină pS/T –  $p=0,00003$ ; amilaza în urină pS/T –  $p=0,00004$ ; ASAT pS/T –  $p=0,00003$ ; ALAT pS/T –  $p=0,00001$ , fapt care confirmă eficacitatea tratamentului medicamentos aplicat.

**Tabelul 5.4. Eficacitatea tratamentului conservativ în regresia pancreatitei acute biliare și colemiei la pacienții din studiu**

Marcherii	Valori la spitalizare,	Valori după tratament medicamentos,	pS/T
	X±DS	X±DS	
Le sangvine (n)	10,24 ±0,43	8.38±0.32	p<0,0001
Fibrinogenul seric, u/e	4,48 ±0,13	3.83±0.13	p<0,0001
Urea serică, u/e	8,8 ±0,48	6.51±0.25	p<0,0001
Fosfataza alcalină, u/e	760,25 ±83,07	337.91±22.62	p<0,0001
Bilirubina totală, mcmol/l	80,28 ±4,9	41.51±2.67	p<0,0001
Bilirubina directă, mcmol/l	54,84 ±3,46	24.63±2.01	p<0,0001
Amilaza sangvină, u/e	164,97 ±9,75	74.6±2.64	p<0,0001
Lipaza sangvină u/e	1406,5 ±117,8	606.5±37.8	p<0,0001
Amilaza în urină, u/e	2258,25 ±146,8	458.25±32.8	p<0,0001
ALAT, u/e	289,62 ±19,49	149.95±5.6	p<0,0001
ASAT, u/e	105,34 ±7,21	59.66±5.69	p<0,0001

**Legendă:** S - valori la spitalizare, T - valori după tratament

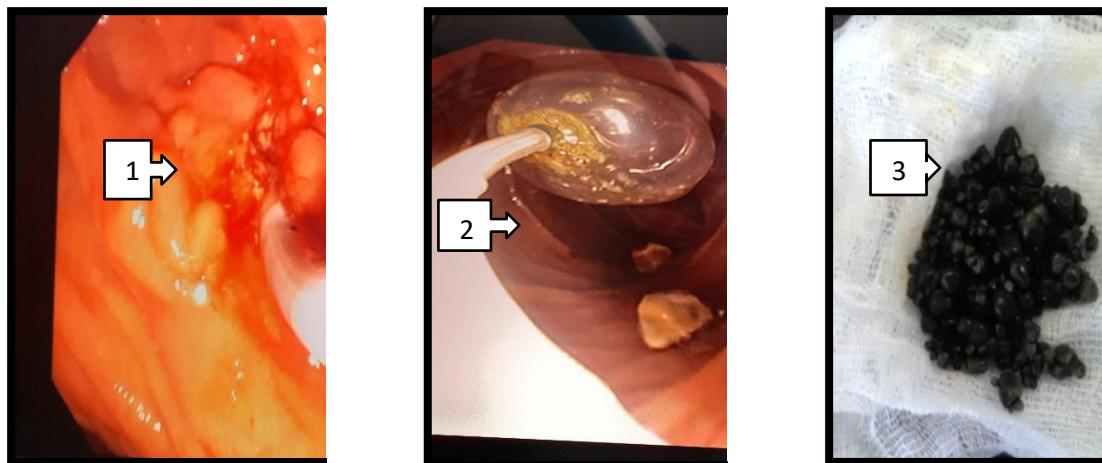
Însă, nu în toate cazurile regresia simptomatologiei pancreatice prin medicație terapeutică a constituit varianta de rezolvare definitivă a colemiei colestatice. În concordanță cu rezultatele investigațiilor instrumentale, pentru soluționarea sindromului de icter colestatic persistent s-au practicat procedee endoscopice de drenare biliară internă. Ameliorarea fluxului biliar prin PST a fost utilizată în 34(53,9%) cazuri de prezență a coledocolitiazii, dintre care 7(20,6%) bolnavi au manifestat concomitent stenoza a papilei Vater. În 8(23,5%) cazuri s-a diagnosticat odită stenozană în absența coledocolitiazii. În 2(3,17%) cazuri de coledocolitiază cu diverticul parapapilar s-a efectuat coledocoduodenostomie endoscopică suprapapilară ghidată de CPGR endoscopică. În prima etapă de studiu PST cu sau fără litextracție, ghidată de CPGR endoscopică a fost efectuată în 15(53,6%) cazuri de litiază coledociană și în 3(10,7%) cazuri de odită stenozană fără coledocolitiază din totalul de 28 investigații de CPGRE. În etapa a 2-a de studiu utilizarea colangiografiei IRM în diagnostic în 35 cazuri, a prezentat date pentru practicarea PST „oarbă”, fără contrastare a căilor biliare, aplicată la 11(31,4%) bolnavi cu litiază coledociană și calculi coledocieni cu  $d < 0.7\text{cm}$  și 5(14,3%) cazuri de odită stenozană în absența coledocolitiazii. PST cu litextracție, ghidată de CPGR endoscopică în această etapă a fost efectuată în 8(22,8%) cazuri de litiază coledociană cu calculi coledocieni cu  $d > 0.7\text{cm}$ . De obicei, PST s-a efectuat peste 5-6 zile de tratament conservativ, la diminuarea valorilor elevate a parametrilor enzimelor pancreatice și ameliorarea clinică a pacienților. Însă, în cele 4(6,3%) cazuri de absență totală a fluxului

biliar, constatată la duodenoscopie, manevra a fost exercitată în primele 24-48 ore și asociată cu papilosfincterotomie și litextractie imediată. Procedura a fost ghidată de CPGR endoscopică în 2(3,17%) cazuri, în alte 2(3,17%) cazuri de calcul inclavat s-a efectuat o papilosfincterotomie „orabă”. Datele de evaluare au relatat, că în cele 2 cazuri de obstrucție totală, unde s-a practicat papilosfincterotomia imediată, ghidată de CPGR endoscopică, ameliorarea stării pacienților cu cedarea manifestărilor pancreatice s-a constatat la a 7-a și respectiv, la a 11-a zi. Pacienții cu calcul inclavat și PST „orabă” efectuată, de asemenea, în 2 cazuri au prezentat o regresare clinică și paraclinică a simptomatologiei la a 6-a zi. Analiza comparativă a PST „orabă” cu PST ghidată CPGRE în raport cu criteriile de regresie clinică după procedură a relatat o prevalență statistic semnificativă pentru PST „orabă” pentru  $p=0.00004$ .

Rezolvarea definitivă a litiazei biliare, ce poate fi cauza majoră a puseelor recurente de pancreatită acută biliară, a fost practică în lotul de față diferențiat. Colecistectomia laparoscopică a fost opțiunea prioritară în 59(93,7%) cazuri din lotul total, însă în 2(3,4%) cazuri de anatomie dificilă a fost conversată în intervenție clasică, fiind asociată cu drenare intraoperatorie a căii biliare principale și fistulocolangiografie postoperatorie la a 6-a a 7-a zi. Criteriile de apreciere a momentului colecistectomiei au întrunit: cedarea simptomelor clinice în asociere cu diminuarea parametrilor biologici pancreatici și hepatici după tratament conservativ și manevre de decompresie biliară. O importanță deosebită în acest lot a prezentat modificarea valorilor ALAT, care a fost utilizat drept indicator de bază în oportunitatea chirurgicală în aceeași etapă de spitalizare sau la spitalizarea repetată. Numai în 19(32,1%) cazuri tratamentul conservativ administrat a prezentat o diminuare evidentă a simptomatologiei afecțiunii pancreatice și restabilirea unui flux biliar adecvat constatat la duodenoscopia de control. La acești pacienți opțiunea de tratament etapizat a fost: *tratament conservativ - colecistectomie laparoscopică*, care a fost efectuată la interval de 6-7 zile de la spitalizare. Alți 44(69,8%) bolnavi au necesitat decompresie biliară cu sau fără litextractie. În 40(90,9%) cazuri de colecito-coledocolitiază s-au practicat  $n=38(95\%)$  PST endoscopice și  $n=2(5\%)$  coledocoduodenostomii suprapapilare în cazul pacienților cu diverticul parapapilar. În  $n=4(9,1\%)$  cazuri de coledocolitiază reziduală, de asemenea, s-a efectuat PST cu litextractie, care a soluționat definitiv problema pacienților cu o opțiune de tratament etapizat - *tratament conservativ-tratament endoscopic*.

Din 39(61,9%) pacienți supuși PST, care au necesitat colecistectomizare, în 5(12,8%) cazuri de lipsă a calculilor în coledoc s-a intervenit peste 24-48 ore după PST, iar 19(48,7%)

bolnavi au suportat colecistectomie peste 4-5 zile după decompresie. În 15(38,5%) cazuri de menținere a valorilor ALAT majorate, colecistectomia s-a practicat la diminuarea acestora, peste 18-26 zile de la decompresie în spitalizarea repetată. Indiferent de termeni, piesele operatorii au demonstrat microlitiaza multiplă colecistică în majoritatea cazurilor. Aspecte de tratament în lotul 3 sunt prezentate în figura 5.7. [140].



**Figura 5.7. Opțiuni de tratament secvențial în pancreatita acută biliară: 1 – PST oarbă; 2 – PST cu litextrație cu sonda cu balon; 3 – microlitiaza colecistică caracteristică pacienților cu PAB**

Durata medie la spitalizare primară a fost de  $15.83 \pm 1.39$  zile, la spitalizarea repetată –  $7.39 \pm 1.32$  zile.

*Complicațiile intra- și postoperatorii atestate în lotul 3 au inclus:*

1. pancreatită acută recurentă după PST endoscopică, care a cedat tratamentului medicamentos -  $n=3(4,76\%)$ ;
2. hemoragie din patul veziculei biliare după colecistectomie laparoscopică ( $n=1$ ) rezolvată prin relaparoscopie cu hemostază.

Morbiditatea în acest lot a constituit 6,34%. Mortalitate nu s-a înregistrat.

#### **5.4. Concluzii la capitolul 5**

- ❖ În atitudinea cunoscută de abordare secvențială a coleliei colestatice prezentă în complicațiile litiazei biliare, evaluarea stresului oxidativ complex permite argumentarea unor termeni optimali de etapizare a tratamentului.
- ❖ Utilizarea tehnicilor miniinvazive în tratamentul secvențial la pacienții cu colecisto-coledocolitiază și icter colestatic, cu prerogativă primară de decompresie biliară internă contribuie la micșorarea morbidității și timpului de spitalizare.

- ❖ Individualizarea termenilor și tipului de intervenție chirurgicală la pacienți cu complicații inflamatorii și colemie, în funcție de forma morfologică a bolii și dereglările metabolismului hepatic, indiferent de tipul de abordare, dar care are drept scop principal în prima etapă - decompresia biliară, contribuie la îmbunătățirea rezultatelor tratamentului.
- ❖ Diagnosticul sugestiv de sindrom Mirizzi în etapa preoperatorie se axează pe colangiografia IRM și CPGRE, diagnosticul de certitudine fiind dat de colangiografia intraoperatorie premergătoare desecției veziculei biliare cu adaptarea obiectivelor intervenției tipului și particularităților morfologice, în funcție de topografia fistulei.
- ❖ Termenii de spitalizare au o importanță primordială în PAB cu colemie. Spitalizarea cât mai precoce a pacienților cu PAB are influență majoră în evitarea formelor severe de pancreatită. Tratamentul conservativ constituie pilonul de bază în managementul inițial în cazul PAB cu flux biliar păstrat. Fluxul biliar absent este o indicație absolută pentru decompresie biliară, premergătoare tratamentului conservativ.
- ❖ O oportunitate de restabilire a fluxului biliar la regresia simptomatologiei pancreatice în cazul calculilor mici și stenozelor oddiene confirmate la examen IRM, este PST „oarbă”, fără contrastare a căilor biliare, care prezintă un risc mai mic pentru pancreatita recurentă.
- ❖ Colectectomia are indicații certe, neîntârziate în evitarea recurenței PAB, însă pentru selectarea timpului sunt necesare condiții speciale: restabilire totală a fluxului biliar intern și regresarea completă a semnelor de inflamație atât pancreatice, cât și hepatice.

## SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE

Derivat din cuvântul francez „jaune”, în secolele trecute, icterul era numit „Regius Morbus” - boala regală [Pierer (1857)], nu din considerentele ca de această patologie sufereau mai frecvent membrii familiilor regale, ci în convingerea că numai atunci când un împarat sau cineva din familia regală prezenta icter, prin implicarea în diagnostic și tratament a doctorilor de pe lângă curtea regală, boala ar putea fi vindecată [16]. Notiunea de icter în viziunea actuală prezintă 2 aspecte: 1) icterul – simptom, reprezentat de culoarea galbena a tesuturilor și sclerelor și 2) icterul – afecțiune: stare ce cuprinde totalitatea tulburărilor clinice, fiziopatologice și morfologice prezente [7, 9, 77].

Tratamentul pacienților cu icter mecanic asociat diferitor patologii, în viziunea datelor din literatură, este considerat drept o problemă complexă chirurgicală, ce prezintă în sine provocări atât diagnostice, cât și terapeutice, fapt explicat prin incidența relativ înaltă a asocierii icterului (10-45%) în patologiiile planșeului hepatobiliopancreatic [3, 7, 8, 157, 158]. În structura acestor patologii icterul colestatic în complicațiile litiazei biliare este expus cu un procent mai mic – 10-15% [3, 4, 22], însă complicațiile evolutive produse de coleemia colestatică asociată, prezintă un risc avansat în prognosticul pacientului. Erorile de diagnostic comise la etapa de investigație contribuie la apariția precoce în 12-38% de cazuri a diferitor complicații severe, precum: colangita purulentă, abcesele hepatice, sepsisul biliar, hemoragii, ce conduc spre o insuficiență hepato-celulară progresivă cu o mortalitate de 8,7-27% [55, 108].

Publicațiile la subiect relevă o incidență mai ridicată a prezenței icterului la pacienți vârstnici de 60-80 ani, cu anamnezic mai îndelungat de litiază biliară, ce prezintă un risc avansat pentru o intervenție chirurgicală [6, 8, 9, 37, 69]. În studiul dat aceste caracteristici au fost tipice pacienților din loturile 1 și 2, numărul cărora a prevalat în grupa de vârstă 61-70 ani cu o rată de 32,7% și un anamnezic de litiază biliară de  $6,74 \pm 0,36$  ani pentru Lotul 1 și o rată de 32,8% și un anamnezic de litiază biliară de  $6,78 \pm 0,35$  ani pentru Lotul 2. Toți pacienții din Lotul 1 și 52(77,6%) bolnavi din Lotul 2 au prezentat boli concomitente. Gama patologiiilor asociate în aceste loturi a fost variată, 15% dintre pacienți au prezentat concomitențe duble. Pacienții din Lotul 3 au prevalat în grupa de vârstă 41-50 ani cu o rată de 30,2% și un anamnezic de litiază biliară de  $4,98 \pm 0,3$  ani. Patologii concomitente au fost

prezente în 37(58,7%) cazuri, la pacienții cu vârsta peste 45 ani. În 26(41,3%) cazuri pancreatita acută biliară s-a declanșat pe un teren neagravată.

Evaluarea comparativă a solicitării asistenței medicale a relatat o predominare a adresărilor în primele 24 ore a pacienților din Lotul 3 - n=27(62,8%) din totalul de 43(22.5%) bolnavi, fapt care prezintă valori mai mici ale bilirubinei conjugate în acest lot în limitele 25-100mcmol// cu un grad „ușor” de severitate a icterului. Majoritatea spitalizărilor de 118 (61,8%) au fost în termeni de 2-5 zile de la debut, prezentându-se în: Lotul 1 - 34(28,8%); Lotul 2 – 52(44,1%); Lotul 3 – 33(27,1%) bolnavi. Gradul de severitate a icterului prezent la acești pacienți conform valorilor bilirubinei totale și conjugate a fost apreciat „mediu” cu valori clasate în limitele 100-200mcmol/l. Studiul a demonstrat dependența severității icterului de timpul parcurs de la debut și adresare a pacientului după asistență medicală.

Fiind mai frecvent atribuit etiologic coledocolitiazii, tabloul clinic caracteristic prezentat în datele de literatură este generalizat pentru sindromul de icter mecanic cu unele specificări de diferențiere de un icter malign [7, 8, 37, 69]. Studiul a demonstrat că, manifestările clinice cu care s-au prezentat pacienții diferă în funcție de factorul etiologic prevalent. Drept exemplu, în literatură colelitiia în litiaza biliară nu este prezentată prin asocierea vomelor multiple și a unui tablou zgomotos de debut, caracteristic PAB, care în realitate este o complicație evolutivă a litiazei biliare, cu impact de declanșare și menținere a sindromului icteric.

Un accent important expus în prezentul studiu este că, examenul clinic primar în caz de suspecție pentru una dintre cauzele etiologice prevalente în apariția colemiei, este determinat prerogativ de investigațiile instrumentale, care au rolul hotărâtor în expunerea prezenței unei colemii colestactice și aprecierea factorului cauzal.

USG cu o sensibilitate nesemnificativă de 54% în diagnosticul cauzei de colestază a prezentat rezultate similare datelor de literatură, însă în studii de comparație în loturi, a relevat o diferență semnificativ statistică a diametrului coledocului la pacienții din lotul 1 comparativ cu loturile 2 și 3 [ $p_{1/2}<0,01$ ;  $p_{1/3}<0,01$ ] și o corelație nesemnificativă între loturile 2 și 3 [ $p_{2/3}>0,05$ ], fapt care este concordat cu timpul de adresare a pacienților din loturi diferite pentru asistență medicală.

Duodenoscopia ca metodă în diagnosticul icterului mecanic nu este evidențiată în multe studii. Fiind o investigație uzuală în majoritatea instituțiilor medicale, care nu folosește utilaj costisitor și nu necesită o pregătire deosebită a pacientului, s-a prezentat în studiu cu informații importante în aprecierea particularităților anatomice ale papilei Vater și evaluarea



fluxului biliar. Studiul de față a demonstrat necesitatea duodenoscopiei ca metodă de diagnostic la pacienții cu coleliti în complicațiile litiazei biliare, care în cazul unui calcul inclavat vizibil este o opțiune pentru PST „oarbă” cu soluționarea imediată a obstrucției, iar în cazul unui flux biliar pîstrat la pacienții cu PAB confirmă indicațiile pentru continuarea tratamentului conservativ [140].

CPGRE ca metodă diagnostic-curativă în sindromul de icter mecanic rămâne una dintre cele mai accesibile și utilizate în majoritatea instituțiilor medicale, însă rata complicațiilor raportată după procedură este de 2,3-9,8%, cu prevalența pancreatitei acute în 4,1-5,4% și hemoragiilor în 1,1-2% [83, 162, 163, 182]. Studiul dat a dovedit o predilecție a CPGRE diagnostic-terapeutică la pacienții cu coledocolitiază cronică, prezentând rezultate concordante cu unele studii existente [160, 161]. Perfuzarea a 5,0 ml sol. 5-fluoruracil în doză unică peste o oră după procedură a dovedit eficacitate în profilaxia pancreatitei acute în acest lot, unde nu s-a constatat nici un caz de pancreatită acută după CPGRE. Însă, în pofida faptului de utilizare a tratamentului conservativ standart pentru pancreatită acută, procedura s-a soldat cu complicații nejustificate la pacienții din lotul 3, unde au fost constatate - n=3(4,76%) cazuri și în lotul 2 - n=1(1,5%) cazuri de pancreatită recurentă, soluționate prin tratament conservativ. De asemenea, investigația a demonstrat o eficiență limitată în diagnosticul pacienților din lotul 2, fapt argumentat în studiu.

Eficacitatea colangiografiei IRM, considerată drept metodă electivă în diagnosticul permeabilității căilor biliare, cu o sensibilitate de 99% a fost confirmată în studiu. Actualmente aceasta este deplasată de EUS, considerată drept o metodă mai efectivă, fiind utilizată în selectarea pacienților pentru CPGRE, deci devenind o parte componentă a unei proceduri cu potențial terapeutic. [164]. Însă lipsa în majoritatea clinicilor a echipamentelor EUS, dictează continuarea prioritară a utilizării colangiografiei IRM în diagnostic. Studiul de față a dovedit eficacitatea diagnostică a investigației, care fiind efectuată în 47 cazuri a prezentat informații în conformitate cu datele confirmate ulterior de procedurile chirurgicale. De asemenea, rezultatele investigațiilor în 35 cazuri din lotul 3, a expus informații ample despre fluxul biliar și coafectarea organelor componente ale planșeului hepatobilio-pancreatic, elucidând dimensiuni certe ale litiazei coledociene, dimensiunile și structura cefalopancreasului cu sugestii de variante de tratament. Absența calculilor în calea biliară în 16(45,8%) cazuri relatată în acest lot, a argumentat utilizarea a CPGRE - potențială de complicații severe, drept nejustificată în diagnostic la acești pacienți.

CPGR endoscopică și colangiografia IRM, utilizate în acest lot, au confirmat absența calculilor în coledoc în 43% cazuri. Rata de sensibilitate diagnostică a ambelor proceduri pentru evidențierea litiazei coledociene a fost similară, însă involuția manifestărilor clinice pancreatice și valorilor amilazei serice după CPGR endoscopică a fost de  $5.38 \pm 0.34$  zile, iar după colangiografia IRM –  $4,89 \pm 0,39$  zile ( $p < 0.0001$ ). Totodată, post CPGR endoscopică s-au constatat în 2 cazuri date de acutizare a pancreatitei, după colangiografia RMN – complicații absente. Evaluarea riscului relativ de apariție a pancreatitei acute recurente după CPGRE în PAB a relevat  $r=0.9268$  pe un IIQ 0.8504-1.0101 pentru  $p=0.0433$ . Rezultatele obținute sunt în conformitate cu studii existente [162, 165].

Ficatul are o mare varietate de funcții metabolice, datorită cărora, disfuncția hepatică este asociată cu diverse sechele clinico-patologice. Evaluarea sindromală a activității ficatului în complicațiile litiazei biliare asociate cu coleemie colestatică a relatat elevarea valorilor parametrilor caracteristici sindroamelor de colestază și de inflamație mezenchimală, cu impact în evoluția dereglărilor hepatoprive și hepatocitolitice. Parametrii examinați au relatat o diferență statistic semnificativă, în toate loturile de studiu comparativ cu lotul martor: fosfataza alcalină [ $p < 0,001$ ], bilirubina conjugată [ $p < 0,001$ ]. Conform datelor studiului, gravitatea suferinței hepatice este în corelație cu markerii sindromului de inflamație – valori elevate ale fibrinogenului, leucocitozei sangvine, neutrofilelor cu o diferență statistică semnificativă [ $p < 0,001$ ], mai pronunțată în lotul 2 [ $p < 0,0001$ ] și lotul 3 [ $p < 0,0001$ ]. În lotul 3 însă, au fost evidențiate valori mărite ale ALAT care nu au fost corelate și nu au diminuat odată cu micșorarea valorilor bilirubinei conjugate și FA odată cu ameliorarea fluxului biliar după tratament conservativ sau după decompresia biliară. Valori marcate, persistente ale ALAT caracterizează mai frecvent un sindrom hepatocitolitic. În literatură ALAT > de 3 ori decât limita superioară de normă este cunoscut drept un factor predictiv pozitiv de PAB [166, 167]. Până în prezent rămâne neclar mecanismul prin care transaminazele cresc în PAB. Mossberg și Ross (1963) au propus trei ipoteze pentru a explica elevarea enzimelor hepatice în PAB: 1) pătrunderea în sânge a ALAT și ASAT în cazul măririi presiunii intraductale în staza biliară; 2) prezența unui mecanism de dirijare a creșterii ALAT, odată cu creșterea producției de enzime pancreatice; 3) secreția crescută de transaminaze de către hepatocite ca răspuns la presiunea intrabiliară crescută [168].

Studiul a prezentat un coraport de modificare ALAT discordant cu valorile bilirubinei serice, concordant însă cu valorile parametrilor de inflamație. S-a constatat o corelație între creșterea concomitentă a nivelului enzimelor pancreatice, nivelului ALAT și numărului de

leucococite, valorilor fibrinogenului și PCR. A fost apreciată involuția mai tardivă a ALAT, în cazul asocierii elevării valorilor enzimelor pancreatice și sindromului inflamator sever, indiferent de aplicarea decompresiei biliare.

Considerăm, că hepatita-satelit apărută la acești pacienți, contribuie la instalarea unei colestatze intracelulare, care menține condiții pentru o secreție crescută a transaminazelor, și o involuție mai tardivă a valorilor ALAT [183]. Aceste rezultate au servit drept argument de a utiliza valoarea ALAT nu numai ca un factor predictiv al PAB, ci și drept indice predictiv în selectarea timpului colecistectomiei, deoarece persistența hepatocitolizei prezintă impact sever în posibilitatea apariției complicațiilor hemoragice intra- și postoperatorii [140].

Dereglarea metabolismului hepatic activează mecanisme, ce cauzează acumularea de produși toxici și instalarea unei intoxicații endogene variabile în diferite patologii [143, 144]. Studiile recente au demonstrat că, drept marker biochimic universal al IE, necesar pentru a obiectiva toxicitatea unui anumit mediu, indiferent de caracteristicile etiopatogenetice, poate fi considerat nivelul de „molecule medii” [34, 35]. În studiile recente, PMM în icterul mecanic sunt expuse drept grupul principal de endotoxine, ce determină dezvoltarea IE. Deținând o activitate biologică marcată, PMM induc dezvoltarea intoxicației endogene în colestatză, contribuind la inhibarea sistemelor enzimaticice, tulburarea permeabilității membranelor ionice, fixarea și suprimarea proceselor de sinteză a proteinelor vital necesare, care într-un final poate evolua spre insuficiență hepatocelulară cu alterări de funcții ale diferitor sisteme și organe [169, 170, 171].

Conform rezultatelor propriilor cercetări, în complicațiile litiazei biliare asociate cu colemie colestatică, nivelul PMM a fost crescut în toate loturile de studiu, fiind mai evident în loturile cu prezența unei inflamații acute lotul 2 – creștere cu 26,7% și elevării enzimelor pancreatice, factor de susținere a inflamației lotul 3 – creștere cu 22,5%. Indiferent de aprecierea unor parametri ai bilirubinei mai elevate în lotul 1 valorile PMM au relatat o creștere mai puțin semnificativă – numai cu 5,78% [141, 172]. Aceste rezultate sunt în concordanță cu datele existente de literatură, care prezintă un procent de creștere – 29,5-39,7%, însă fără o specificare caracteristică diferitor grupe de complicații [35, 145]. De regulă, în sursele literare disponibile am constatat doar faptul de creștere a nivelului PMM în sânge (plasmă, eritrocite) la pacienții cu icter mecanic, fără diferențiere în diferite grupuri clinice.

Mai multe studii relatează, că dezvoltarea intoxicației endogene în afecțiunile hepatice de diferită geneză se datorează în mare măsură unei modificări a raportului dintre produșii

de peroxidare a lipidelor și enzimele care provoacă dezactivarea acestora [173]. Prezența unui număr crescut de radicali liberi poate fi considerat drept unul dintre factorii patogenetici declanșatori în progresarea modificărilor patologice în ficat la un pacient cu coleemie colestatică [174].

Studiul dat confirmă un proces marcat de peroxidare a lipidelor în toate complicațiile benigne ale litiazei biliare asociate cu coleastăză și coleemie, prezentând o creștere a valorilor DAM, ca produs final al peroxidării în toate loturile, fiind mai evident în loturile: lotul 3 – creștere de 2,84 ori comparativ cu valorile lotului martor și în lotul 2 – creștere de 2,6 ori. Valorile DAM în lotul 1 au relatat o creștere de 2,4 ori față de valorile lotului martor. De asemenea, studiul a confirmat dependența directă a raportului PMM și DAM, care este mai elevată la pacienții cu coleemie colestatică și complicații infecțioase asociate. Rezultatele obținute relevă că intoxicația endogenă și stresul oxidativ sistemic sunt în corelație cu nivelul icterului, însă mai semnificativ sunt influențate de prezența componentei inflamatorii și enzimatice, date obținute în studiu, care servesc drept un indiciu pentru o decompresie biliară cât mai precoce la acești bolnavi. Literatura la subiect expune informații despre corelația nivelului bilirubinei și stresului oxidativ, care concordează cu datele studiului, rezultate detaliate în diverse complicații și corelațiile cu alți parametri sunt sporadice [14].

În diverse stări patologice, inclusiv în icter, accelerarea formării radicalilor liberi, induce un dezechilibru între factorii prooxidanți și sistemele antioxidante protectoare, în care factorii prooxidanți constituie un factor specific de agravare. Sistemul antioxidant (SA) are funcția de limitare a excesului de radicali liberi în organism, acționând preventiv și creând poziții de stopare a progresării efectelor nocive ale radicalilor liberi [75, 174, 175]. Sistemul antioxidant acționează prin menținerea mecanismelor de reglare a echilibrului pro- și antioxidant, favorizând condiții de luptă eficientă a organismului în diverse situații patologice, limitând leziunile și extinderea acestora [72, 74, 175]. Echilibrul dintre acțiunea prooxidantă a radicalilor liberi și nivelul antioxidantilor este esențială vieții și caracterizează capacitatea de rezistență a unui organism [72].

Conform rezultatelor proprii, în coleemia colestatică litiazică, indiferent de tipul afecțiunii, sistemul antioxidant este mobilizat din primele ore de apariție a complicației și asocierea icterului, însă activitatea prooxidantă și intoxicația endogenă sunt prevalente, contribuind la inhibarea sistemului antioxidant. Activitatea antioxidantă, apreciată la spitalizare prin valorile superoxid dismutazei și catalazei prezintă o scădere statistic semnificativă în toate

loturile: lotul 1 – CAT < 16,7%, SOD < 10,9%; lotul 2 – CAT < 15,9%, SOD < 13,7%; lotul 3 – CAT < 20,1%, SOD < 14,1%, comparativ cu lotul martor.

Evaluarea comparativă a activității protectoare avalorilor CAT și SOD după tratament conservativ relevă o menținere mai îndelungată a parametrilor SOD elevate în toate loturile, fapt care confirmă o activitate mai mare antioxidantă a superoxidismutazei: lotul 1 pCAT/SOD =0.3350, pentru un Chi-scor - 0.855; lotul 2 pCAT/SOD =0.4209, pentru un Chi-scor - 0.228; lotul 3 pCAT/SOD =0.3730, pentru un Chi-scor - 0.794. Literatura la subiect nu prezintă o expunere valorică a devierilor parametrilor studiați în diferite complicații ale litiazei biliare asociate cu colemie colestatică, însă menționează inhibarea precoce a activității antioxidante în sindromul de icter mecanic [141].

Este cunoscut că, permeabilitatea arborelui biliar și drenajul necompromis al bilei în intestin sunt importante pentru un echilibru homeostatic al organismului. Substanțele excretate în mod normal în bilă, în cazul obstrucțiilor biliare, se acumulează în sistemul sangvin și împreună cu sărurile biliare, de asemenea cumulate, posedă efecte toxice sistemice, manifestate clinic prin complicații infecțioase prelungite, coagulopatie, hipovolemie și endotoxemie, care în final pot conduce la insuficiență de organ [4, 20, 23].

Arsenalul de tactici și tehnici propuse pentru rezolvarea chirurgicală a sindromului de icter mecanic este variat [7, 12, 160]. Această multitudine însă, ilustrează o lipsă de consens în definitivarea managementului în patologie. Decompresia biliară precoce este recunoscută ca metodă optimală de tratament în evitarea alterării funcționale și organice ale ficatului. Ideală pentru pacient ar fi soluționarea într-un singur timp atât a icterului colestatic, cât și a factorului etiologic declanșator de colestază, argument susținut de unii autori. Actualmente în multe clinici se optează pentru abordul unimomentan 1) laparoscopie cu colecistectomie și coledocotomie și litextractie în premele 48 ore de la spitalizare; 2) laparoscopie-endoscopie, tehnica „rendez-vous”- colecistectomie laparoscopică cu colangiografie intraoperatorie și sfincterotomie endoscopică pe fir ghid trecut transcistic [160, 161]. Însă, practica a demonstrat, că fiind utilizate la un contingent de pacienți vârstnici cu multiple tare concomitente, intervențiile de amploare, care durează un timp mai îndelungat, mai frecvent se asociază cu complicații și o evoluție postoperatorie trenantă, indiferent de utilizarea tehnicilor miniinvazive [7, 24, 74].

Tratamentul secvențial cu prerogativă primară de decompresie biliară, este actualmente recunoscut și are o utilizare mai largă în soluționarea patologiilor asociate cu icter mecanic [11, 23, 160, 161]. Însă, problema timpilor operatori este prezentată controversat în

literatură. Unii autori, luând în calcul costul mare al diagnosticului și tratamentului acestor pacienți, susțin că, rezolvarea definitivă a litiazei biliare după decompresie trebuie efectuată în primele 24-48 ore [28, 75]. Alții, axându-se pe dereglările homeostatice hepatice caracteristice colestazei litiázice, optează pentru colecistectomizare la „rece”, în spitalizarea repetată [12, 23, 28], fapt care conform altor studii poate conduce spre o nouă recurență a complicațiilor icterigene [11, 75].

Studierea continuă a mecanismelor patofiziologice complexe caracteristice evoluției unui icter mecanic impune rezolvarea problemei dependent de echilibrul biologic al pacientului - moment pentru care am optat în studiu. Am folosit drept repere de apreciere a timpilor intervențiilor etapizate variația parametrilor sistemelor pro- și antioxidant în corelație cu intoxicația endogenă variabilă în diferite complicații ale litiazei biliare.

Este știut, că în factorii capabili de a modifica funcționarea normală a membranelor biologice sunt clasate speciile reactive ale oxigenului, capabile de a induce fenomenul de lipoperoxidare, ce contribuie la distrugerea structurilor lipidice membranare, consecutiv crescând permeabilitatea membranelor cu un transport dezechilibrat de ioni [29, 73, 170, 173]. Atacul radicalilor liberi de oxigen asupra lipidelor celulare are ca rezultat formarea de produse de descompunere a hidroperoxidului de lipide aldehydice, cum ar fi dialdehida malonică (DAM), creșterea valorilor căreia denotă o activitate prooxidantă, lucru care s-a dovedit a fi semnificativ și în studiul de față. Valori DAM > de 3 ori comparativ cu valorile la pacienții din lotul martor au fost în toate loturile de studiu înainte de decompresie. Agresivitatea prooxidantă s-a menținut și în prima zi după decompresie cu o involuție incompletă la 4-5 zile după drenare, fiind în corelație cu descreșterea valorilor leucocitozei sangvine ( $p < 0,01$ ), elevate ușor imediat după decompresie. Analiza influenței decompresiei biliare interne asupra sistemului prooxidant a demonstrat o descreștere a valorilor oxidării lipidice după drenare, care de asemenea este semnificativă în timp cu valori scăzute cu 94% peste 4 zile și este corelantă cu descreșterea valorilor bilirubinei și sindromului de inflamație [146].

Ficatul, ca și centru metabolic al organismului, are un rol important în procesele imunologice și fagocitoză, fiind astfel și o sursă de antioxidanți. Darele literaturii prezintă informații că, bilirubina serică are capacitatea de a inhiba peroxidarea lipidică, captând oxigenul sângelui, astfel fiind considerată drept un antioxidant neenzimatic hepatic [18, 29, 29, 32, 169], moment care argumentează o producție mai abundentă a tuturor fracțiilor bilirubinei în toate formele de icter. Însă creșterea excesivă a valorilor bilirubinei directe

într-un icter obstructiv, o transformă într-un factor de agresie cu mobilizarea altor mecanisme de apărare antioxidantă. Conform studiilor scăderea valorilor SOD și CAT corelează cu durata icterului și în colestaza prelungită prezintă o reechilibrare tardivă [28, 29, 75]. Datele obținute în cercetare au relatat în toate loturile de studiu un icter neprelungit până la spitalizare, cu o durată minimă  $1,48 \pm 0,06$  și una maximă  $4,44 \pm 0,38$  de la debut, moment care corelează cu valorile bilirubinei directe, clasând majoritatea pacienților în grupa cu un grad mediu de severitate [28, 29, 75]. Scăderea SOD [ $p < 0,001$ ] și CAT [ $p < 0,001$ ] predecompresie este în concordare cu gradul de severitate a icterului și prezența inflamației. Analiza comparativă a rezultatelor SOD și CAT cu valorile din lotul martor, dependent de timp, relevă revenirea sistemului antioxidant în toate loturile de bolnavi la valori relativ similare lotului de control peste 4 zile după decompresie: SOD [lotul 1 -  $p < 0,05$ ; lotul 2 -  $p < 0,05$ ; lotul 3 -  $p < 0,05$ ] și CAT [lotul 1 -  $p < 0,05$ ; lotul 2 -  $p < 0,05$ ; lotul 3 -  $p < 0,01$ ]. Astfel, studiul de față demonstrează, că în cazul pacientului spitalizat precoce pentru complicații icterigene ale litiazei biliare cu un icter neprelungit, clasat în grupul de severitate „mediu”, restabilirea capacităților sistemului antioxidant revine aproape de valorile normale la 4-5 zile după decompresie, fiind un factor favorabil predispozant în micșorarea complicațiilor intra- și postoperatorii în caz de o intervenție chirurgicală de etapă a 2-a în acești termeni [146].

Prin urmare, în pofida datelor cunoscute în literatură de utilizare a valorilor DAM, SOD și CAT drept teste diagnostice pentru evaluarea severității icterului mecanic [28, 157], considerăm că acești parametri și corelațiile acestora pot fi suplimentar recomandate ca teste indicatori în determinarea amplitudinii intervenției chirurgicale și timpilor operatori, deoarece stresul oxidativ este un element patogenic important în autoîntreținerea și exacerbară răspunsului inflamator prezent în complicațiile litiazei biliare asociate cu coleemie colestatică [146].

Rezolvarea problemei tratamentului pacienților cu litiază biliară complicate și coleemie este continuu discutată la multiple foruri de specialitate, se prezintă diferite tactici și tehnici, neavând însă un consens de soluționare, în unele cazuri fiind cu oportunități contradictorii [7, 8, 9, 15, 102, 161, 184, 185].

În cazul pacienților cu litiază biliară manifestă asociată cu coleemie, fără semne clinice și paraclinice de inflamație evidentă, consensul general existent subliniază, că diagnosticarea calculilor în CBP este o indicație absolută pentru îndepărtarea acestora [7, 8, 9, 15, 101, 102].

Actualmente una dintre abordările utilizate este cea exclusiv laparoscopică, atât pentru litiaza veziculară cât și pentru litiaza CBP. Este considerată soluția ideală, datorită rezolvării într-o singură etapă atât a icterului, cât și a litiazei biliare [42, 184]. Cu regret, această soluție necesită utilaj performant, abilități și experiență deosebite în chirurgia laparoscopică, ceea ce o limitează în aplicare largă. O altă latură a problemei este incidența patologiei la pacienții vârstnici, care de obicei prezintă o multitudine de concomitențe, în unele dintre care tehnica laparoscopică are indicații limitate [162, 185]. Datele studiului confirmă frecvența patologiei în această grupă de vârstă.

Tratamentul etapizat s-a dovedit drept unul mai frecvent utilizat, cu o rată de complicații mai mică [18, 19, 20, 21, 119, 185]. Tacticile existente prezintă însă opțiuni contradictorii atributiv timpilor operațiilor de etapă. Toți susțin unanim decompresia biliară prin PST cu litextractie în 1-a etapă, însă etapa a 2-a, care include înlăturarea veziculei biliare este propusă în termeni diferiți. Unii propun colecistectomie în interval de 24-72 de ore de la manevra endoscopică, argumentând acești termeni prin posibilitatea migrării altor calculi în CBP și riscul apariției unei colecistite acute prin iritația chimică produsă de substanța de contrast [20, 38]. Însă, s-a dovedit că rata conversiei laparoscopice în intervențiile efectuate în acești termeni este de 13,2%, iar complicațiile hemoragice s-au constatat în 4,2-10,8% [38, 51, 102]. Alți autori: [Vries (2005), Byrne (2009)], fără a expune o argumentare, propun rezolvarea litiazei biliare la spitalizarea repetată în termeni de 14-30 zile, care în timp s-a dovedit cu un risc mai înalt de complicații icterigene de 12-14%, iar rata conversiei chirurgiei laparoscopice a litiazei colecistice peste 21 zile este de 16% [119].

Opțiunea tactică selectată în studiu în acest lot a demonstrat prioritate, comparativ cu datele studiilor existente, relatând o rată de conversie de 8,9%. Analiza comparativă a eficacității metodei utilizate, a prezentat date statistice semnificative atât pentru oportunitatea de colecistectomie în primele 48 ore cu  $p=0.4506$  pentru un Chi – scor 0.596, cât și pentru opțiuni de tratament la „rece” cu  $p=0.2369$  pentru un Chi – scor 1.399.

În publicațiile la subiect, drept indicații cunoscute pentru chirurgia clasică conventională sunt: coledocul peste 2,0 cm, împietruire coledociană, condiții anatomice dificile [8, 9, 61]. În studiu dat prioritar ne-am axat pe eșecul manevrelor miniinvazive și desigur prezența litiazei multiple coledociene, cu un risc major de traumatism coledocian și peritonită biliară. Însă, selectarea minuțioasă a permis utilizarea tratamentului laparoscopic în 35(71,4%) cazuri de colecisto-coledocolitază din numărul total de 49 bolnavi și numai în 14(28,6%) cazuri abordul clasic.



Datorită metodelor moderne de diagnostic și tratament implementate în practică, tratamentul pacienților cu complicații inflamatorii ale litiazei biliare asociate cu colemie, a suportat în ultima perioadă modificări radicale, dar studiile de meta-analiză relevă, că morbiditatea rămâne crescută cu risc major atât de evoluții trenante ale colangitei și stării septice, cât și în complicații intraoperatorii cu posibile leziuni ale organelor adiacente, prezentând menținerea mortalității la 7,2% [7, 22]. De asemenea, publicațiile existente atribuie prioritate chirurgiei laparoscopice cu rezolvarea unimomentană a suferinței pacientului, însă studiile de meta-analiză relevă un procent marcat de conversii la acești pacienți, dictate de particularitățile anatomo-morfologice ale cazului [184, 185].

O altă opinie expune că selectarea metodei de tratament depinde de particularitățile situației clinice, nivelul experienței chirurgicale, înzestrarea cu echipament și disponibilitatea serviciilor respective la fiecare instituție în parte [156, 186]. Conform datelor de literatură incidența acestor complicații la pacienții vârstnici constituie 46-60%, în studiu - pacienți cu vârsta peste 60 ani au fost de 59,8%. Un număr minim din acești bolnavi sunt fără patologii concomitente, în marea majoritate pacienții frecvent se prezintă cu concomitențe duble, manifestând un risc avansat pentru orice tip de intervenție chirurgicală. Din metodele prioritare de investigație recomandate la acești bolnavi sunt cele cu un risc minim și cu o informativitate înaltă - colangiopancreatografia MRCP și EUS [99, 184]. Eficacitatea acestor metode constituie o sensibilitate de 98%, însă în lipsa echipamentelor necesare investigațiile sunt utilizate mai rar în instituțiile medicale.

Literatura prezintă oportunitate atât pentru chirurgia clasică, cât și cea miniinvazivă cu individualizare a tacticii dependent de caz [8, 39, 43, 63, 186]. Un accent important expus la acești pacienți, este că severitatea procesului inflamator local în apropierea CBP poate face imposibilă efectuarea procedurii PST la o CPGRE, o opțiune fiind colangiografia intraoperatorie în cazul chirurgiei clasice sau laparoscopice [186].

Timpii operatori sunt selectați dependent de forma morfologică a inflamației, evaluate la un examen complex clinic și paraclinic [185, 186, 187]. Este clar, că prezența semnelor locale de peritonită este o indicație pentru procedeu chirurgical neamânat, studiul dat nu a inclus cazuri cu asemenea evoluție. Pentru colecistita acută cu colemie fără peritonită, mulți autori optează pentru tratament chirurgical în primele 24-48 ore, prezentând o rată mai mică de complicații postoperatorii, comparativ cu intervențiile chirurgicale amânate [8, 186, 187]. Intervențiile chirurgicale amânate, în termeni de peste 6 săptămâni de la puseul de colecistită acută, sunt o altă opțiune de rezolvare prezentată, în care sindromul inflamator cedează sub

tratament medicamentos, iar colelithiaza în cazul unui calcul coledocian de dimensiuni mici nu se manifestă cu valori marcate ale bilirubinei, mimând o ameliorare totală evidentă a pacientului [8, 188]. Literatura relevă că aceste intervenții sunt mai frecvent asociate cu complicații intra- și postoperatorii cu o rată de mortalitate de 6-9%. Dar trebuie de menționat, că aceste opțiuni tactice sunt mai frecvent utilizate la pacienți vârstnici cu tare asociate, care în sine prezintă un risc mai mare de complicații și mortalitate.

Oportunitatea de tratament selectată pentru bolnavii din lotul 2 de studiu, dependent de forma morfologică a inflamației, constatată la un examen complex a confirmat eficacitatea utilizării acestor criterii în tratamentul etapizat. Folosirea opțiunii endoscopie-laparoscopie în cazul formelor simple de inflamație, compliante la tratament medicamentos, cu PST endoscopică cu sau fără litextractie în 24-48 ore în 1-a etapă și colecistectomie în etapa a 2-a în termeni de 4-5 zile după decompresie, iar în cazul formelor distructive de colecistită și colangită avansată la prima etapă – colecistectomia (laparoscopică sau clasică) cu decompresie prin drenare externă a căilor biliare în primele 24-48 ore și PST la necesitate în etapa a 2-a, după fistulocolangiografie au demonstrat eficacitate, micșorând rata de complicații comparativ cu datele de literatură. Drenările endoscopice interne și externe în caz de colangită asociată au constituit unul din pilonii succesului la acești bolnavi.

Sindromul Mirizzi este raportat cu o incidență de 0,06-2,7% în populația adultă [189, 190], fiind caracteristic pacienților vârstnici cu un anamnezic îndelungat de litiază biliară, date confirmate și în studiul dat, unde media anamnezicului de litiază biliară a fost estimată la  $10,1 \pm 1,8$  ani. Tabloul clinic asociază pusee repetate de colici biliare asociate cu colelithiaza și colangită recurentă, simptome apreciate la toți pacienții examinați. Diagnosticul preoperator mai frecvent poate fi suspectat la EUS, colangiografia MRCP și CPGRE, argument demonstrat în studiu prin aprecierea eficacității colangiografiei MRCP și CPGRE. Însă, pentru aprecierea tipului de leziuni în conformitate cu clasificarea Csendes în studiu a fost utilizată și recomandată colangiografia intraoperatorie premergătoare disecției veziculei biliare pentru constatarea particularităților topografiei defectului fistular [178].

Metodele de abordare a pacienților descrise în literatură includ intervenții efectuate laparoscopic cât și prin chirurgia deschisă. Chirurgia laparoscopică este preferabilă pentru sindromul Mirizzi tip I și II, însă există un risc mai mare de leziune a căilor biliare în cadrul acestor intervenții prezentat în studii de la 0,3% la 1,0%, care în cazul unor intervenții de urgență, cu examinare incompletă instrumentală a pacientului în preoperator poate crește până la 17% [189].

În tratamentul etapizat utilizat în studiu am optat pentru decompresii prin PST și drenări la necesitate a căilor biliare în 1-a etapă cu intervenții de reconstrucție a căilor biliare ajustate tipului și particularităților morfologice și topografia fistulei în etapa a 2-a. Din complicațiile severe postoperatorii constatate la acești pacienți, merită atenție un caz de sindrom Mirizzi tip 3 de dehiscență de anastomoză coledoco-duodenală cu peritonită biliară locală, apreciată prin exteriorizare a bilei prin tuburile de dren, apărută la a 3-a zi postoperator, la o pacientă de 78 ani cu concomitență de insuficiență cardiacă gr.III. Pacienta a fost reoperată cu restabilirea anastomozei coledoco-duodenale prin suturarea defectului de anastomoză și drenare nazo-biliară, cu înlăturarea drenului din căile biliare peste 12 zile după relaparotomie.

Incidența globală a pancreatitei acute este evaluată în medie între 5-80/100.000 locuitori și variază în funcție de etiologie, vârstă, sex, areal, obiceiuri alimentare. Studiile recente au demonstrat că, riscul pancreatitei acute la pacienții cu litiază biliară preexistentă este de 35 de ori mai mare decât în populația generală. Conform statisticilor, pancreatita acută biliară reprezintă 35-60% din totalitatea cazurilor în patologie. A fost raportată o incidență mai mare a puseelor de pancreatită acută la pacienții cu litiază biliară multiplă și calculi cu dimensiuni mici. Există studii care afirmă, că microlitiază nedignosticată în 80% cazuri poate fi considerată o cauză a pancreatitei acute idiopatice [140].

Analiza materialului din lotul de studiu relevă date coincidente cu cele existente în literatură, apreciindu-se prevalența sexului feminin în patologie în 76,1%, comparativ cu 23,9% la bărbați. Majoritatea pacienților cu PAB prezintă forme ușoare de pancreatită și sunt, de obicei, recuperați fără complicații semnificative. [191]. Conform criteriilor de severitate utilizate în studiul de față: scorul Glasgow simplificat, lipsa complicațiilor locale și absența criteriilor pozitive de insuficiență de organ, toți pacienții din eșantionul de studiu au prezentat date de pancreatită acută în forma ușoară. Este cunoscut însă, că 15-30% dintre pacienți fac episoade de pancreatită severă, care necesită un tratament multidisciplinar [192]. Este știut că un tratament argumentat și instituit la timp, poate ameliora semnificativ evoluția ulterioară a bolii. În cazul unui pacient cu PAB, ce prezintă semne de coleemie colestatică, acesta va include rezolvarea a trei probleme majore: a) tratamentul pancreatitei acute; b) restabilirea fluxului biliar și c) înlăturarea factorului cauzal – tratamentul definitiv al litiazei biliare. Modalități diferite de soluționare lasă subiectele: terapiei medicamentoase, momentului operator, tipului și amploării intervenției chirurgicale în permanentă discuție.

Ameliorarea drenajului intern biliar și stoparea autolizei pancreatice rămân a fi prerogative primare dominante în tactica de tratament. Tratamentul conservativ medicamentos complex

al pancreatitei acute în cazul unui flux biliar păstrat, de regulă, conduce la remisia totală clinică a inflamației pancreasului în majoritatea cazurilor, lucru demonstrat și în studiul de față, în care nu s-au constatat complicații evolutive pancreatice. Acest tratament însă, dependent de caz și condiții anatomice, poate fi insuficient pentru restabilirea totală a fluxului biliar, unde mai frecvent este necesară o asociere cu drenajul biliar intern prin PST, 70% dintre pacienții incluși în studiu au fost supuși unei decompresii biliare interne prin PST.

Rămân însă discutabile termenele de efectuare a procedurii. Unii autori susțin, că această atitudine aplicată în primele 24-48 ore de la spitalizare, fiind asociată cu un tratament conservativ patogenetic al pancreatitei, are priorități în reducerea incidenței pancreatitei recurente în primele 6 săptămâni, servind drept o alternativă colecistectomiei [33]. Chang și colab. (2000) pledează pentru o PST timpurie efectuată în timpul CPGR endoscopice la pacienții cu PAB, indiferent de forma clinică [34]. Moretti și colab. (2008) susțin că PST în primele 48 ore este benefică numai în cazul pacienților cu PAB severă, contribuind la micșorarea complicațiilor evolutive pancreatice [193]. Publicațiile recente recomandă CPGR endoscopică cu PST în primele 24-48 ore numai în cazul unei dovezi clare de litiază coledociană sau colangită severă [120, 194, 195].

Oportunitatea pentru PST precoce a fost practică în studiu numai în 4(6,2%) bolnavi care au prezentat la duodenoscopie absența totală a fluxului biliar. Prezența fluxului biliar a fost considerată drept indicație pentru continuarea tratamentului conservativ, până la ameliorarea constantelor pancreatice cu PST ulterioară la necesitate.

În cazul fluxului biliar absent cauzat de un calcul inclavat vizibil am pledat pentru o papilosfincterotomie „oarbă”, fără CPGR endoscopică, care a prezentat avantaje în evoluția mai rapidă a simptomatologiei pancreatice. La ameliorarea simptomatologiei clinice și biologice pancreatice la a 5-6-ea zi de tratament conservativ, necesitatea PST a fost constatată după evaluarea rezultatelor colangiografiei IRM și duodenoscopiei. Ne-am axat pe postulatul, că în cazul prezenței microlitiaziei, dezobstrucția spontană a căilor biliare în cadrul tratamentului medicamentos administrat, este posibilă în 71-88% cazuri în primele 48 ore de la debutul PAB, fără modificări în evoluția patologiei [196]. Prezența unui calcul coledocian >7mm constatat la colangiografia IRM, a servit drept indicație pentru CPGR endoscopică cu PST și litextractie. Aprecierea odditei stenozante fără litiază sau a calculilor sub 7 mm au prezentat condiții pentru PST „oarbă”, pe care am considerat-o drept procedură de primă intenție, în caz de existență a unor condiții, pentru evitarea puseelor de pancreatită recurentă.

În datele studiilor la subiect, există un consens clar, că pentru prevenirea puseelor de recurență, pacienții cu PAB trebuie să fie supuși colecistectomizării. Cu toate acestea, momentul optim al operației rămâne controversat. Unul din conceptele acceptate de tratament ale PAB atât a formelor ușoare, cât și a celor severe, este tratamentul conservativ până la ameliorarea totală clinică și rezolvarea complicațiilor locale ale pancreatitei, cu recomandări de colecistectomizare peste 6-8 săptămâni [197; 198]. Un alt concept recomandă colecistectomia laparoscopică în primele 48-72 ore de spitalizare, indiferent de forma PAB, menționând avantajele intervenției prin eradicarea complicațiilor biliare, posibilitatea drenării spațiului peripancreatic și drept o modalitate de drenare miniinvazivă a căilor biliare. În ceea ce privește litiaza coledociană, aceasta poate fi rezolvată concomitent cu colecistectomia laparoscopică sau prin sfincterotomie endoscopică postoperatorie [199, 200]. Însă această abordare, ca și PST în cadrul CPGR endoscopice precoce poate dezvolta în continuare inflamație pancreatică, ce poate evolua spre necroză pancreatică sau insuficiență de organ – ambele considerate drept contraindicații pentru intervenții chirurgicale timpurii [201]. De asemenea, Kelly și Wagner (1988) susțin că colecistectomia în termeni de până la 72 ore va fi asociată cu o disecție dificilă, mai multe complicații chirurgicale posibile și o rată mai mare de conversie în chirurgie deschisă [202]. Ultimele recomandări prezente în studii susțin că colecistectomia trebuie să fie efectuată în cursul primei spitalizări, de regulă după remisia clinică și biologică a episodului acut de PAB în termene de 5-10 zile [195]. Însă există și autori care susțin, că colecistectomia în timpul aceleași spitalizări poate fi asociată cu dificultăți tehnice majore [203]. Meta-analizele ultimilor ani prezintă informații, că majoritatea chirurgilor preferă colecistectomia cu intervale sau colecistectomia amânată, cu îndoieli referitoare la eficacitatea și siguranța colecistectomiei timpurii [204].

Urmând recomandările internaționale și bazându-ne pe experiența proprie, am optat în studiu preferențial pentru colecistectomia laparoscopică, care trebuie să fie efectuată neîntârziat după accesul de PAB, însă pentru selectarea momentului operator sunt necesare condiții speciale: restabilirea totală a fluxului biliar intern și regresarea completă a semnelor de inflamație atât pancreatice, cât și hepatice. Am pledat pentru individualizarea momentului colecistectomizării în funcție de caz și condiții. Deși, toți pacienții din studiu au fost spitalizați în primele 24-76 ore de la debut și au prezentat date de PAB forma ușoară, evoluând în timp fără complicații severe, numai în 32,1% cazuri colecistectomia a fost posibilă de efectuat în termene de 7-8 zile de la spitalizare, în alte 45,8% – la 9-16 zile de la spitalizare, după

decompresie biliară în prima etapă. În 27,1% cazuri însă, colecistectomia a fost posibilă în spitalizarea repetată, la ameliorarea totală a inflamației pancreatice și hepatice [140].

Micșorarea duratei medii de spitalizare cu 7-9% în toate loturile de studiu comparativ cu datele existente în literatură 14-36 zile [7, 116, 177] confirmă eficacitatea tacticilor de tratament selectate pentru fiecare lot particular: Divizarea tratamentului în PAB în două etape de spitalizare, dependent de parametrii ALAT, de asemenea, au prezentat avantaje în micșorarea termenilor de tratament staționar [151].

Morbiditatea prezentată în date de literatură constituie 12-38%, mortalitatea postoperatorie expusă conform studiilor se estimează la 6,2-13,6 % cazuri [22, 25, 55, 108, 148, 151, 159]. Analiza comparativă a morbidității în loturile de studiu nu a prezentat parametri statistici semnificativi în examinarea în loturi perechi, însă prezintă semnificație statistică comparativ cu datele de literatură. Conform studiului: morbiditatea în lotul 1 a constituit 9,93%, morbiditatea în lotul 2 a fost de 11,94% și în lotul 3 a constituit 6,34%. De asemenea, decese în studiu nu au fost înregistrate.

Studiul întreprins demonstrează că bolnavii cu litiază biliară în fază de complicații și coleemie colestatică asociată se înscriu într-o paletă diferențiată anatomo-clinică, diagnostică și terapeutică. Rezultatele obținute în studiu fac din fiecare caz în parte o individualitate bine determinată, pe care medicul trebuie s-o cunoască și s-o contureze. Elementele diagnostice, alături de datele care caracterizează specificul bolnavului însuși, fiind privite în complexitate, de obicei conturează modalitățile terapeutice, în așa fel, încât tratamentul acestor pacienți să fie unul cu o eficiență înaltă.

## CONCLUZII GENERALE

1. Icterul colestatic este întâlnit în majoritatea complicațiilor litiazei biliare (10-15%): coledocolitiiza, colecistita acută, pancreatita acută biliară, fistulele bilio-biliare, colangită, fapt ce solicită o strategie selectivă de diagnostic și abordare. Pentru o abordare selectivă, corectă, particularitățile anatomo-funcționale ale planșeului hepato-bilio-pancreatic necesită confirmare printr-o gamă largă de investigații paraclinice, CPGRE este unica tehnică utilizată în diagnosticul și terapia de decompresie concomitentă.
2. Istoricul bolii și manifestările clinice prezintă variații la pacienții cu litiază biliară și colemie colestatică dependent de tipul complicației prezente. Metodele instrumentale relevă în diverse complicații particularități semnificative imagistice și o eficacitate diferită de diagnostic. Evaluarea biochimică sindromală a activității funcției ficatului în complicațiile litiazei biliare asociate cu colemie expune valori marcate ale parametrilor caracteristici sindroamelor de colestază și de inflamație mezenchimală, cu impact manifest prevalent în evoluția dereglărilor hepatoprive și hepatocitolitice în complicațiile inflamatorii.
3. Analiza comparativă a corelației gradului de intoxicație endogenă și nivelului stresului oxidativ în diverse complicații ale litiazei biliare, prezintă o activare evident marcată a proceselor de peroxidare lipidică, conexasă cu sindromul inflamator și severitatea icterului în toate complicațiile litiazei biliare asociate cu icter colestatic. DAM ca produs final al peroxidării lipidelor, evaluată la spitalizare, prezintă valori marcate dublu în toate loturile de studiu, comparativ cu lotul martor [ $p < 0,001$  ( $t=10,7$ ); ( $t=10,9$ ); ( $t=16,5$ )], fapt ce contribuie la majorarea intoxicației endogene și suprimarea precoce a activității antioxidante cu 30-40% în toate loturile de pacienți, comparativ cu lotul martor: SOD [ $p < 0,001$  ( $t=6,4$ ); ( $t=4,1$ ); ( $t=5,7$ )], cât și CAT [ $p < 0,001$  ( $t=6,7$ ); ( $t=5,6$ ); ( $t=7,2$ )].
4. Analiza randamentului diferitor tehnici de tratament în funcție de complicația existentă atestă necesitatea individualizării termenilor și tipului de intervenție chirurgicală, în funcție de forma morfologică a bolii și de perturbările hepatice existente cu elaborarea unui protocol de strategie diagnostic-curativă specifică complicației existente.
5. Problema de bază soluționată în teză este implementarea protocolului de strategie diagnostic-curativă specifică în tratamentul secvențial la pacienți cu diverse complicații ale litiazei biliare și colemie colestatică, cu prerogativă primară de decompresie biliară.

## RECOMANDĂRI PRACTICE

1. Pacienții cu icter colestatic, prezent în complicațiile litiazei biliare, necesită spitalizare și tratament în secții specializate, dotate cu asistență endo- și laparoscopică.
2. Este obligatorie examinarea complexă clinico-paraclinică a pacientului, cu evaluarea coleemiei colestatice și evidențierea factorului etiologic prevalent, tactica și tehnicile de tratament fiind individualizate și selectate în funcție de forma morfologică a bolii și tulburările hepatice.
3. Tratamentul secvențial prezintă avantaje în rezolvarea complicațiilor litiazei biliare asociate cu coleemie colestatică, însă indiferent de tipul complicației și metoda de abordare, scopul principal în prima etapă îl constituie decompresia biliară.
4. În litiază biliară fără semne clinice și paraclinice de inflamație și coleemie colestatică este recomandată PST endoscopică cu sau fără litextracție în primele 24-76 ore de la debutul bolii și colecistectomie laparoscopică ulterioară peste 4-6 zile după decompresie, iar în caz de eșec endoscopic – tratament clasic adaptat statutului biologic al pacientului.
5. În litiază biliară cu semne clinice și paraclinice de inflamație și coleemie colestatică este recomandată abordarea în funcție de forma morfologică:
  - ◆ În colecistita acută simplă, compliantă la tratamentul medicamentos, PST endoscopică cu sau fără litextracție în 24-48 ore cu colecistectomizare în etapa a 2-a în termeni de 3-4 zile după decompresie;
  - ◆ În formele distructive de colecistită și colangită avansată la prima etapă – colecistectomia cu decompresie prin drenare externă a căilor biliare, în etapa a 2-a – PST la necesitate;
  - ◆ În coledocolitiază și colangită – PST, litextracție cu sau fără drenare internă sau nazo-biliară.
6. Se recomandă ca diagnosticul sugestiv de sindrom Mirizzi expus în etapa preoperatorie de colangiografia IRM și CPGRE, să fie confirmat prin colangiografia intraoperatorie premergătoare disecției veziculei biliare cu adaptarea obiectivelor intervenției tipului și particularităților morfologice, în funcție de topografia fistulei.
7. În cazul sindromului Mirizzi la prima etapă este indicată PST cu sau fără drenare nazo-biliară, în etapa a 2-a – intervenții de reconstrucție a căilor biliare.
8. Confirmarea imagistică a diagnosticului de pancreatită acută biliară cu coleemie colestatică, suspectată prin aspecte clinice și fermenți pancreatici elevați, este de preferință în



următoarea consecutivitate: USG, duodenoscopie, colangiografie IRM, cu selectarea tacticii de tratament în funcție de prezența sau absența fluxului biliar în duoden.

9. Este recomandat tratamentul conservativ patogenetic de 5-6 zile în managementul inițial în cazul pancreatitei acute biliare cu flux biliar păstrat.

10. În cazul unui flux biliar insuficient la regresia simptomatologiei pancreatice (calculi mici și stenoze oddiene confirmate la duodenoscopie și examen IRM) este recomandată PST „oarbă”- PST totală sau parțială fără contrastarea căilor biliare – procedură cu un risc mai mic pentru o pancreatită recurentă.

11. În evitarea recurenței pancreatitei acute biliare, colecistectomia laparoscopică are indicații certe, neîntârziate, însă pentru selectarea timpului operator sunt necesare condiții speciale: restabilirea totală a fluxului biliar intern și regresarea completă a semnelor de inflamație atât pancreatice, cât și hepatice.

12. Se recomandă implementarea pe larg a protocolului de strategie diagnostică-curativă specifică fiecărei complicații, propus în cadrul cercetării prezente, pentru elaborarea unei conduite adecvate, individualizate, în tratamentul pacienților cu litiază biliară în fază de complicații și icter colestatic asociat.

## BIBLIOGRAFIA

1. ACALOVSKI, M. Strategii moderne în tratamentul litiazei biliare. București: *Editura Dacia*. 1994, pp. 16–28.
2. CHARLES, M. Biliary Surgery in “*The Washington manual of Surgery*”. 2002, pp. 323–337.
3. SHABANZADEH, DM. Incidence of gallstone disease and complications. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2018, 34, pp. 81–89.
4. PAIN, JA., CAHILL, CJ., BAILEY, ME. Perioperative complications in obstructive jaundice: therapeutic considerations. *Br J Surg.* 1985, 72, pp. 942–945.
5. DUCA, S. Tratamentul miniinvaziv al litiazei CBP in Chirurgia laparoscopică. *Ed. Paralela 45*. Bucuresti: 2000, pp. 209 - 247.
6. SCOTT STEVENS, HOMERO RIVAS, ROBERT N. et al. Jaundice Due to Extrabiliary Gallstones. *JSLs*. 2003, 7, pp. 277-279
7. TAYLOR, A., STAPLEY, S., HAMILTON W. Jaundice in primary care: A cohort study of adults aged >45 years using electronic medical records. *Fam. Pract.* 2012, 29, pp. 416–420.
8. MARIAN, D., BANCU, Ș. Chirurgia icterului mecanic. București: *Editura All Medical*. 1999, p. 19 – 178. 268p.
9. HOTINEANU, V., FERDOHLEB, A., HOTINEANU, A. Strategia chirurgicală in rezolvarea icterului obstructiv benign. *Chirurgia*. 2005, 100(3), pp. 241-250.
10. MARTIN, DJ., VERNON, DR., Toouli J. Surgical versus endoscopic treatment of bile duct stones. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006, 2, CD003327.
11. BORZELLINO, G., RODELLA, L., SALADINO, E. et al. Treatment for retrieved common bile duct stones during laparoscopic cholecystectomy: the rendezvous technique. *Arch Surg.* 2010, 145(12), pp. 1145-1149.
12. BRIGGS, CD., PETERSON M. Investigation and management of obstructive jaundice. *Surgery.* 2007, 25(2), pp. 74-80.
13. BATESON, MC. Gallstones and cholecystectomy in modern Britain. *Postgrad Med J.* 2000, 76, pp. 700–703.
14. BARBARA, L., SAMA, C., TARON, I F. et al. A population study on the prevalence of gallstone disease: the Sirmione Study. *Hepatology.* 1987, 7(5), pp. 913-917. doi: 10.1002/hep.1840070520
15. ATTASARANYA, S., FOGEL, EL., LEHMAN, GA. Choledocholithiasis, ascending cholangitis, and gallstone pancreatitis. *Med Clin North Am.* 2008, 92, pp. 925–960.

16. SIMICI, P., PĂUNESCU, V. Diagnostic și indicații terapeutice în icterele mecanice de diverse etiologii „*Chirurgia icterilor mecanice*”. Timișoara: 1984, pp. 69 – 70. 198p.
17. TAYLOR, T., WHEATLEY, M., GUPTA, N. et al. Jaundice in the emergency department: meeting the challenges of diagnosis and treatment. *Emerg Med Pract.* 2018, (Suppl 4), pp. 1-2.
18. CUSCHIERI, A., LEZOCHE, E., MORINO, M. et al. E.A.E.S. multicenter prospective randomized trial comparing two-stage vs single-stage management of patients with gallstone disease and ductal stones. *Surg Endosc.* 1999, 13, pp. 952–957.
19. EJ., GREEN J., BECKINGHAM, I. et al. Guidelines on the management of common bile duct stones (CBDS). *Gut.* 2008, 57(7), pp. 1004-1021.
20. DANCI, A. Tratatamentul litiazei biliare complicate cu patologie a căilor biliare prin aplicarea metodelor chirurgiei miniinvazive și endoscopice: teză de doctor în șt. med.; Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu". - Chișinău, 2000. - 118 p.
21. SUMAN, A. Particularitățile de diagnostic și tratament laparo-endoscopic al formelor complicate de colecistită acută: teză de doctor în șt. med.; Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu". - Chișinău, 2011. - 149 p.
22. USLU, A., NARTA, A., COLAK, T. et al. Predictors of mortality and morbidity in acute obstructive jaundice: implication of preventive measures. *Hepatogastroenterology.* 2007, 54, pp. 1331-1334.
23. PAVLIDIS, E.T.; PAVLIDIS, T.E. Pathophysiological consequences of obstructive jaundice and perioperative management. *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* 2018, 17, pp. 17–21.
24. WANG, Q., GURUSAMY, KS., LIN, H. et al. Preoperative biliary drainage for obstructive jaundice. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008, 16(3), CD005444
25. SHI, H., WAN wit, J., XU, SP., LIAO, L. A retrospective analysis of clinical characteristics and mortality risks in elderly patients h acute cholecystitis and cholangitis. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2019, 58, pp. 415–418.
26. Definiția cu ID-ul 13489, Dicționarul explicativ al limbii române, ediția a II-a. Academia Română, Institutul de Lingvistică. *Editura Univers Enciclopedic.* 1998, Copyright © 2004-2023 dexonline (<https://dexonline.ro>)
27. BOVE, A., PALONE, G. et al. Single-stage procedure for the treatment of cholecysto-choledocolithiasis: a surgical procedures review. *Therapeutics and Clinical Risk Management.* 2018, Vol. 14, pp. 305—312.
28. CZABANKA, M., PETER, C., MARTIN, E. et al. Microcirculatory endothelial dysfunction during endotoxemia-insights into pathophysiology, pathologic mechanisms and clinical relevance. *Curr Vasc Pharmacol.* 2007, 5(4), pp. 266-275.

29. REINEHR R., BECKER S., KEITEL V. et al. Bile salt-induced apoptosis involves NADPH oxidase isoform activation. *Gastroenterology*, 2005, 129, pp. 2009–2031.
30. MONTE, MJ., MARIN, JJ., ANTELO, A. et al. Bile acids: chemistry, physiology, and pathophysiology. *World J Gastroenterol*. 2009, 15, pp. 804-816.
31. ASSIMAKOPOULOS, SF., THOMOPOULOS, KC., PATSOUKIS N. et al. Evidence for intestinal oxidative stress in patients with obstructive jaundice. *Eur J Clin Invest*. 2006, 36(3), pp. 181–189.
32. DARENKAYA, MA., GUBANOV, BG., KOLESNIKOVA, LI. et al. Lipid peroxidation functional state changes in patients with obstructive jaundice depending on the level of bilirubin in the blood. *Klin Lab Diagn*. 2021, 66(12), pp. 722-727. doi: 10.51620/0869-2084-2021-66-12-722-727.
33. SIMON, HU, HAJ-YEHIA, A, LEVI-SCHAFFER F. Role of reactive oxygen species (ROS) in apoptosis induction. *Apoptosis*. 2000, 5, pp. 415–418.
34. МАЛАХОВА, МЯ. Эндогенная интоксикация как отражение компенсаторной перестройки обменных процессов в организме. *Эфферентная терапия*. 2000, Т.6, № 4, С. 3-14.
35. БУНЯТЯН, НД., ВЛАСОВ, АП., НАЧКИНА, ЭИ. Функционально-системные реакции организма при эндотоксикозе и их коррекция. *Фармация*. 2011, № 6, С. 43-46
36. HUSSAIN, SMA., FATIMA, T. Operative Mortality and Morbidity of Obstructive Jaundice. *Ann Abbasi Shaheed Hosp Kar Med Dent Coll*. 2000, 5, pp. 211-214.
37. SPÂNU, A -. Chirurgia. Chişinău: 2000, pp. 449 – 510, 626 p.
38. ANGELESCU, N., BORDEA, A., POPA, E., DRAGOMIR, S. Conversia în chirurgia laparoscopică. *Chirurgia*. 2002, 97, pp. 115 – 121.
39. JEFFREY, S., BARKUN, PROSANTO, CHAUDHURY, ALAN, N. BARKUN. Approach to the Jaundiced Patient. *ACS Surgery: Principles and practice*. 2006: <http://www.slideshare.net/medbookonline/acs0503-jaundice-2006>.
40. DUCA, S. Noutăți în chirurgia laparoscopică a căilor biliare. *Actualități în Chirurgie*. . Bucuresti: Ed. Celsius, 1998, pp.81-92.
41. HALL, JG., PAPPAS, TN., HALL, JG., PAPPAS, TN. Current management of biliary strictures. Review [103 refs]. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2004, 8(8), pp. 1098-1110.
42. KANAMARU, T., SAKATA, K., NAKAMURA, Y. et al. Laparoscopic choledochotomy in management of choledocholithiasis. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2007, 17, pp. 262-266.

43. SUMAN, A. Aspecte moderne de diagnostic și tratament laparoendoscopic al bolnavilor cu colecistită acută complicată cu icter mecanic. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei*. 2007, 1(10), pp. 82-85.
44. LEO, GRANDIC, ZDRAVCO, PERCO, JOSIP, BANOVIC. Our experience in the treatment of obstructive icterus. *Acta Clin. Croat.* 2007, 4, pp. 157-160.
45. LEE, SP., MAHE, R K., NICHOLLS, JF. Origin and fate of biliary sludge. *Gastroenterology*. 1988, 94, pp. 170-176.
46. SACKMANN, M., DELIUS M. et al Shock-wave lithotripsy of gallbladder stones. The first 175 patients. *N Engl J Med*. 1988, 318, pp. 393-397.
47. LANZINI, A., JAZRAWI, RP., KUPFER, RM. et al Gallstone recurrence after medical dissolution: an overestimated threat? *J Hepatol*. 1986, 3, pp. 241-246.
48. SOEHENDRA, N., SCHULZ, H., NAM, VCH. et al. ESWL and Gallstone Dissolution with MTBE via a Naso-Vesicular Catheter. *Endoscopy*. 1990, 22(4), pp. 176-179. DOI: 10.1055/s-2007-101283
49. CLAYTON, E., CONNOR, S., ALEXAKIS, N., LEANDROS, E. Meta-analysis of endoscopy and surgery versus surgery alone for common bile duct stones with the gallbladder in situ. *Br J Surg*. 2006, 93, pp. 1185–1191.
50. COTTON, PB., LEHMAN, G., VENNES, JA. et al. Endoscopic sphincterotomy complications and their management; an attempt at consensus. *Gastrointest. Endosc.* 1991, 37, pp. 383-393.
51. НИЧИТАЙЛО, МЕ., СКУМС, АВ., Эндобилиарные вмешательства из транспапиллярного доступа. Повреждения желчных протоков при холецистэктомии и их последствия. *Макком*. Киев, 2006, с. 248 – 274.
52. KARALIOTAS, C., SGOURAKIS, G., GOUMAS, C. et al. Laparoscopic common bile duct exploration after failed endoscopic stone extraction. *Surg Endosc*. 2008, 22, pp. 1826-1831.
53. ГАЛЬПЕРИՇ, ЭИ., МОМУНОВА, ОН. Классификация тяжести механической желтухи. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2014, 1, с. 5-9.
54. CÖMERT, M., TEKIN, İÖ., AÇIKGÖZ, Ş. et al. Experimental bile-duct ligation resulted in accumulation of oxidized low-density lipoproteins in BALB/c mice liver. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2004, 19, pp. 1052–1057.
55. МОHAMMED SHAZAD AHMED et al. A Clinical Study of Obstructive Jaundice Secondary to Choledocholithiasis. *European Journal of Molecular & Clinical Medicine*. V. 09, 2022, p. 5048-5054.
56. JUVARA, I., SETLACEC, D., RĂDULESCU, D., GAVRILESCU, S. Chirurgia căilor biliare extrahepatice (Tactică și tehnică). București: *Ed. Medicală*, 1989, 366 p.

57. HOTINEANU, AV., HOTINEANU, V., FERDOHLEB, A. ș. a. Stricturile benigne ale căilor biliare principale și megacoledocul. *Chirurgia*. București, 2008, 103, supl. 1: S78.
58. SCHMIDT, AN. Embriologie specială. Cluj-Napoca: *Ed. Intelcredo*. 2002, 162 p.
59. REVERÓN, RAFAEL, ROMERO. La anatomía de Testut y Latarjet *Revista de la Sociedad Venezolana de Historia de la Medicina*, v. 62, n. 1, 2013, pp. 62-72.
60. SNELL, RS. Clinical Anatomy. 7th ed. Philadelphia: *Lippincott Williams and Wilkins*. 2003, 1012 p.
61. DUCA, S. Coledocul (patologie, explorarea terapeutică chirurgicală). Cluj Napoca: *Ed Dacia*. 1986, p. 148 – 158.
62. SUMAN, S. Variations of the pancreato-choledochal Junction of the papilla vater. *The XIX-th Session of the Balkan Medical Days and the Second Congress of Emergency Medicine of the Republic of Moldova*. 2013, p. 28.
63. ANGELESCU, N. Tratat de patologie chirurgicală. București: *Ed. medicală*. 2001, 3206 p.
64. DUCA, S. Sfincterul lui Oddi. Patologie și terapeutică chirurgicală. București: *Ed. Litera*. 1983, 183 p.
65. PAPILIAN, V. Anatomia omului. V 2. .Splanhnologia. Ediția a 9-a. București: *Ed. ALL*. 1998, 347 p.
66. PHILLIP, J., KOCH, H., CLASSEN, M. Variations and anomalies of the papilla of Vater, the pancreas and the biliary duct system. *Endoscopy*. 1974, 6(2), pp. 70 – 71.
67. SUMAN, S. Patternul morfofuncțional și semnificațiile clinice ale complexului coledocopancreaticoduodenal, Teza de doctor habilitat, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu". - Chișinău, 2015. - 224 p.
68. ȘUTEU, IU., BUCUR, A. Chirurgia generală. Elementele de fiziopatologie clinică și terapeutică. Curs universitar și postuniversitar. București: *Ed. Medicală*. 1983, v. 1. 470 p.
69. BULIGESCU, L., RIBET, A. Bolile ficatului, căilor biliare și pancreasului. V. I, București: *Ed. Medicală*. 1981, pp. 24-131.
70. KUMAR, P., CLARK, M. Liver, biliary tract and pancreatic diseases. *Clinical Medicine Bailliere Tindal*. 1992, pp. 237-245.
71. TRABER, P. Hepatic metabolism Textbook of Medicine. *Kelley (ed) JB Lippincott Company*. 1992, pp. 423-435.
72. УСПЕНСКИЙ Ю. Клиническое значение реологии желчи и холестаза у больных с гепатобилиарной патологией. *ВМЖ, Гастроэнтерология*. 2004, № 6, с. 21–26.

73. FARRELL, G., DUDDY, S. Release of Ca<sup>++</sup> from the endoplasmic reticulum in bile acid induced cholestasis and hepatotoxicity in the rat liver. *J Clin Invest.* 1990, v. 85, pp. 225-258.
74. KHOKONOV, M., SILINA, E., STUPIN, V. et al. Free radical processes in patients with the acute calculous cholecystitis. *Khirurgiia.* 2011, 2, pp. 58–64.
75. SILINA, EV., STUPIN, VA., ABRAMOV, IS. et al. Oxidative Stress and Free Radical Processes in Tumor and Non-Tumor Obstructive Jaundice: Influence of Disease Duration, Severity and Surgical Treatment on Outcomes. *Pathophysiology.* 2022, 29, pp. 32–51. doi:10.3390/pathophysiology29010005
76. YANG, R., ZHU, S. et al. Bile and circulating HMGB1 contributes to systemic inflammation in obstructive jaundice. *J. Surg. Res.* 2018, 228, pp. 14–19. doi: 10.1016/j.jss.2018.02.049.
77. ACALOVSCI I., PROCA I. Bolnavul cu teren hepatic și biliar. Tratat de patologie chirurgicală. v. II, București: *Ed. Medicală.* 1993, pp. 247-278.
78. STRELȚOV L. Colemia – complicație severă survenită în litiaza biliară (Revista literaturii). *Arta Medica.* 2010, nr. 2 (41), pp. 28-32 pISSN: 1810-1852 eISSN: 1810-1879
79. JARNAGIN, BLUMGART'S Surgery of the Liver, Biliary Tract and Pancreas. 2-Volume Set Edition:7th, Publisher: Elsevier Science (Medical). 2022, ISBN: 9780323697842
80. ISSELBACKR, K. Bilirubin metabolism and hiperbilirubinemia in Harrison's. *Principles of Internal medicine, 13 ed.* 1994, pp.1353-1458.
81. BATALLER, R., BRENNER, D. A. - Liver fibrosis. *The Journal of Clinical Investigation.* 2005, 115(2), pp. 209-218.
82. BADGER, SA., JONES, C. et al. Cytokine response to portal endotoxaemia and neutrophil stimulation in obstructive jaundice. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2012, 24, pp. 25–32. doi: 10.1097/MEG.0b013e32834b0dd3
83. ACOSTA, JM, PELLEGRINI, CA, SKINNER, DB. Etiology and pathogenesis of acute biliary pancreatitis. *Surgery.* 1980, 88, pp.118–125.
84. NORDESTGAARD, AG, WILSON, SE, WILLIAMS, RA. Correlation of serum amylase levels with pancreatic pathology and pancreatitis etiology. *Pancreas.* 1988, 3, pp. 159–162.
85. TENNER, S, DUBNER, H, STEINBERG, W. Predicting gallstone pancreatitis with laboratory parameters: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 1994, 89(10), pp. 1863-1866.
86. VAN GEENEN EJM, VAN DER PEET DL et al. Etiology and diagnosis of acute biliary pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010, 7(9), pp. 495-502.

87. KETAN VAGHOLKAR. Gallstone pancreatitis. *International Journal of Medical Reviews and Case Reports*. 2020, 4(8), pp. 34-37.
88. ALEXAKIS, N., LOMBARD, M., RARATY, M. et al. When is pancreatitis considered to be of biliary origin and what are the implications for management? *Pancreatology*. 2007, 7(23), pp.131-141.
89. FARGO, MV., GROGAN, SP., SAGUIL, A. Evaluation of Jaundice in Adults. *Am. Fam. Physician*. 2017, 95, pp. 164–168.
90. ADMASSIE, DH., YESUS, A., DENKE, A. Validity of ultrasonography in diagnosing obstructive jaundice. *East Afr. Med J*. 2005, 82(7), pp. 379-381.
91. RUMACK, CM., WILSON, SR. et al. Diagnostic Ultrasound Volume 1, 2nd Edition. *Elsevier Mosby*. Philadelphia, 1998, pp. 175–223.
92. SIVAK, MV. Jr. EUS for bile duct stones: how does it compare with ERCP? *Gastrointest Endosc*. 2002, 56, pp. s175–s177.
93. KRUPSKI, W., PASŁAWSKI, M. et al, The value of ultrasound harmonic imaging in the diagnostics of the abdomen. *J. Ann Univ Mariae Curie Skłodowska Med*. 2003, 58(2), pp. 71-78.
94. RIPOLES, T, RAMIREZ-FUENTES, C. et al, Tissue harmonic sonography in the diagnosis of common bile duct stones: a comparison with endoscopic retrograde cholangiography. *J Clin Ultrasound*. 2009, 37(9), pp. 501-506.
95. MARANKI, J., HERNANDEZ, AJ., ARSLAN, B, et al. Interventional endoscopic ultrasound-guided cholangiography: long-term experience of an emerging alternative to percutaneous transhepatic cholangiography. *Endoscopy*. 2009, 41(6), pp. 532-538.
96. TONGDEE, T., AMORNVITTAYACHAN, O., TONGDEE. R. Accuracy of multidetector computed tomography cholangiography in evaluation of cause of biliary tract obstruction. *J Med Assoc Thai*. 2010, 93 (5), pp. 566-573.
97. MOSS, A., GENAHT, H.- Computerized Tomography of the body, V III. *WB Saunders Company*. 1992, pp. 735–886.
98. PASANEN, PA., PARTANEN, KP., PIKKARAINEN, PH. et al. A comparison of ultrasound, computed tomography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the differential diagnosis of benign and malignant jaundice and cholestasis. *Eur J Surg*. 1993, 159(1), pp. 23-29.
99. KONDO, S., ISAYAMA, H., AKAHANE, M. Detection of common bile duct stones: comparison between endoscopic ultrasonography, magnetic resonance cholangiography, and helical-computed-tomographic cholangiography. *Eur J Radiol*. 2005, 54(2), pp. 271-275.



100. WILLIAMS, EJ, GREEN, J, BECKINGHAM, I. et al. Guidelines on the management of common bile duct stones (CBDS). *Gut*. 2008, 57(7), pp. 1004-1021.
101. NEOPTOLEMOS, JP., CARR-LOCKE, DL., LONDON, NJ. Controlled trial of urgent endoscopic retrograde cholangiopancreatography and endoscopic sphincterotomy versus conservative treatment for acute pancreatitis due to gallstones. *Lancet*. 1988, 2, pp. 979–983.
102. GHEREG, A. Metode endoscopice și transparietale în tratamentul icterului complicat cu colangită acută. Teză de doctor în științe medicale, Chișinău, 1996, 160 p.
103. GUSCHIERI, A., BUES, SG., PERISSAT, J. Operative manual of endoscopic surgery. *Springer-Verlag*. 1993, 2, p. 273.
104. COTTON, P.B., LEHMAN, G., VENNES, J.A. et al. Endoscopic sphincterotomy complications and their management; an attempt at consensus. *Gastrointest Endosc*. 1991, 37, pp. 383-393.
105. Hemoragia asociată colangiopancreatografiei retrograde endoscopice și sfîncterotomiei endoscopice. Protocol clinic național (ediția I), PCN-406, 2022.
106. MACADAM, RCA, GOODALL, RJR. Long-term symptoms following endoscopic sphincterotomy for common bile duct stones. *Surg Endosc*. 2004, 18, pp. 363–366.
107. YAMAKAVA, T. Percutaneous cholangioscopy for management of retained biliary tract stones and intrahepatic stones. *Endoscopy*. 1989, pp. 21-33.
108. ШАПОВАЛЬЯНИЦ, СГ., ЦКАЕВ, АЮ., ГРУШКО, ГВ. Выбор метода декомпрессии желчных путей при механической желтухе. *Анналы хир. гепатологии. Том 2*. 1997, с. 117-122.
109. PRAZDNIKOV, EN., BARANOV, GA., ZINATULIN, DR. et al. Antegrade approach for cholangiolithiasis complicated by mechanical jaundice. *Khirurgiia*. 2018, 1, pp. 21–25. doi: 10.17116/hirurgia2018121-25
110. LIU, TH., CONSORTI, ET., KAWASHIMA, A. Patient evaluation and management with selective use of magnetic resonance cholangiography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography before laparoscopic cholecystectomy. *Ann Surg*. .2001, 234, pp. 33–40.
111. HALLAL, AH., AMORTEGUI, JD., JEROUKHIMOV, IM. et al. Magnetic resonance cholangiopancreatography accurately detects common bile duct stones in resolving gallstone pancreatitis. *J Am Coll Surg*. 2005, 200, pp. 869-875.
112. OKAN, I. et al „Diagnostic Value of MRCP in Biliary Pancreatitis: Result of Long-Term Follow-up”. *Acta Chir Belg*. 2012, 112, pp. 359-364.

113. MAUREA, S., CALEO, O., MOLLICA, CI. Comparative diagnostic evaluation with MR cholangiopancreatography, ultrasonography and CT in patients with pancreatobiliary disease. *Radiol. Med.* 2009, 114(3), pp. 390-402.
114. DISCI, E. et al. The Role of Choledochoscopy in Hepatopancreatobiliary Diseases *Eurasian J Med.* 2016, 48(1), pp. 29-32.
115. KHAN, MA., KHAN, Z., TOMBAZZI, CR. Et al. Role of Cholecystectomy After Endoscopic Sphincterotomy in the Management of Choledocholithiasis in High-risk Patients: A systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Gastroenterol.* 2018, 2, pp. 579–589. doi:10.1097/MCG.0000000000001076.
116. MODHA, K. Clinical Approach to Patients with Obstructive Jaundice. *Tech. Vasc. Interv. Radiol.* 2015, 18, pp. 197–200. doi: 10.1053/j.tvir.2015.07.002.
117. SALMINEN, P., LAINE, S., GULLICHSEN, R. Severe and fatal complications after ERCP: analysis of 2555 procedures in a single experienced center. *Surg Endosc.* 2008, 22, pp. 1965–1970.
118. MORINO, M., BARACCHI, F., MIGLIETTA, C, et al. Preoperative endoscopic sphincterotomy versus laparoendoscopic rendezvous in patients with gallbladder and bile duct stones. *Ann Surg.* 2006, 244, pp. 889–896.
119. STRELȚOV L. Managementul colemiei litiazice – evaluarea eficacității diferitor metode de diagnostic și abordare. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale.* 2016, v. 52, nr. 3, pp. 63-74.
120. MORETTI, A., PAPI, C., ARATARI, A. et al. Is early endoscopic retrograde cholangiopancreatography useful in the management of acute biliary pancreatitis? A metaanalysis of randomized controlled trials. *Dig Liver.* 2008, 40, pp. 379- 385.
121. VRIES, A., DONKERVOOR, SC., VAN GELOVEN AAW. et al. Conversion rate of laparoscopic cholecystectomy after endoscopic retrograde cholangiography in the treatment of choledocholithiasis. Does the time interval matter? *Surg Endosc.* 2005, 19, pp. 996–1001.
122. WERBEL, GB., NAHRWOLD, DL., JOEHL, RJ. Et al. Percutaneous cholecystostomy in the diagnosis and treatment of acute cholecystitis in the high-risk patient. *Arch. Surg.* 1989, 124, p. 782.
123. ARCENIO, LUIS VARGAS, AVILA et al. Treatment of choledocolithiasis by laparoscopic exploration of the bile tract after failed endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *International Journal of Surgery Open journal homepage:* [www.elsevier.com/locate/ijso](http://www.elsevier.com/locate/ijso)
124. HONG. DF., XIN, Y., CHEN, DW. Comparison of laparoscopic cholecystectomy combined with intraoperative endoscopic sphincterotomy and laparoscopic exploration of

- the common bile duct for cholecystocholedocholithiasis. *Surg Endosc.* 2006, 20(3), pp. 424-427. doi: 10.1007/s00464-004-8248-8
125. FITZGIBBONS, RJ JR, GARDNER, GC. Laparoscopic surgery and the common bile duct. *World J Surg.* 2001, 25, pp. 1317–1325.
126. DONG, ZT., WU, GZ., LUO, KL., LI, JM. Primary closure after laparoscopic common bile duct exploration versus T-tube. *J Surg Res.* 2014, 189(2), pp. 249-54. doi: 10.1016/j.jss.2014.03.055.
127. LI, LB, CAI, XJ, MOU, YP, WEI, Q. Reoperation of biliary tract by laparoscopy: experiences with 39 cases. *World J Gastroenterol.* 2008, 14(19), pp. 3081–3084. <https://doi.org/10.3748/wjg.14.3081>
128. BERTHOU, JC., DRON, B., CHARBONNEAU, P. et al. Evaluation of laparoscopic treatment of common bile duct stones in a prospective series of 505 patients: indications and results. *Surg. Endosc.* 2007, 21(11), pp. 1970-1974. doi: 10.1007/s00464-007-9387-5
129. TRANTER, SE., THOMPSON, MH. Comparison of endoscopic sphincterotomy and laparoscopic exploration of the common bile duct. *Br J Surg.* 2002, 89(12), pp. 1495-1504. doi: 10.1046/j.1365-2168.2002.02291
130. URBACH, DR., KHAJANCHEE, YS., JOBE, BA, et al. Cost-effective management of common bile duct stones: a decision analysis of the use of endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP), intraoperative cholangiography, and laparoscopic bile duct exploration. *Surg Endosc.* 2001, 15(1), pp. 4-13. doi: 10.1007/s004640000322
131. TINTIUC, D. Biostatistica si metodologia cercetarii stiintifice. *Chisinau*, 2011, 89 p.
132. GUDUMAC, V., TAGADIUC, O., RÎVNEAC, V., SARDARI, V., PANTEA, V. Biochemical investigations. Volume II. Micromethods. Methodical elaboration. *Tipogr. „Elena-Vit”*. Chisinau, 2010, 97 p.
133. TAGADIUC, O., GUDUMAC, V., PANTEA, V. Procedure for measuring superoxide dismutase activity. *Innovator's certificate no. 4891* of 15.07.2010.
134. BACIU E., NASTAS I. Procedure for determining catalase activity. *Innovator's certificate no. 3122* of 09.11.1996.
135. ГАБРИЭЛЯН, НИ., ЛИПАТОВА, ВИ. Опыт использования показателя средних молекул в крови для диагностики нефрологических заболеваний у детей. *Лаб. Дело.* 1984, №3, С. 138-140.
136. PITEL E., GUȚU, E. Complicațiile și efectele adverse ale colangiopancreatografiei retrograde endoscopice „Bons offices SRL”. Chișinău, 2021, 98 p.
137. REVENCU, S., MUSTEA, V., BALAN, S., STRELȚOV, L. ș. a. Opțiuni diagnostice și de tratament în icterul mecanic. *Arta Medica.* 2019, nr 3 (56), p. 180-181. pISSN: 1810-1852 eISSN: 1810-1879

138. SHERLOCK, S., DOOLEY, JC.. Primary biliary cirrhosis. *Diseases of the liver and biliary system. 9th ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications. 1992, pp. 238-243.*
139. **STRELȚOV, L., ROJNOVEANU, GH., REVENCU, S., SUMAN, A.** Urgențe chirurgicale severe concomitente – varianta de soluționare. *Materialele Conferinței Naționale de Chirurgie. Iași, România, 2017, v.1, p. 571-572 ISSN 2601-0097 ISSN-L 2601-0097*
140. **STRELȚOV, L., REVENCU S., GAIDĂU R., ROJNOVEANU GH. ș. a.** Diagnosticul și tratamentul pancreatitei acute biliare în era chirurgiei minim invazive. *Arta Medica. nr. 2(83), 2022, pp. 4-14, DOI: 10.5281/zenodo.6850565 UDC: 616.37-002.1-089.83, pISSN:1810-1852 eISSN:1810-1879*
141. **STRELTOV, L., GUDUMAC V., ROJNOVEANU GH.** Endogenous hepatic toxicity and oxidative stress in the complications of gallstones associated with cholestatic jaundice. *Moldovan Journal of Health Sciences. ISSN 2345-1467 (in press).*
142. AOKI, H.; AOKI, M.; YANG, J.; et al. Murine model of long-term obstructive jaundice. *J. Surg. Res. 2016, 206, pp. 118–125.*
143. ЛУЖНИКОВ, ЕА., ГОЛЬДФАРБ, ЮС., МАРУПОВ, АМ. Эндотоксикоз при острых отравлениях. *М.: Бином, 2008, 200, с. 30.*
144. КАРЯКИНА, ЕВ., БЕЛОВА СВ. Молекулы средней массы как интегральный показатель метаболических нарушений (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика. 2004, №3, С. 3-8.*
145. BOLEVICH, S.B.; STUPIN, V.A.; GAKHRAMANOV, T.V.; KHOKONOV, M.A. et al. Free radical processes at patients with pathologies of biliary ducts and methods of their correction. *Khirurgiia. 2010, 7, pp. 65–70.*
146. **STRELTOV, L., GUDUMAC, V., ROJNOVEANU, GH.** The effect of bile decompression on pro- and antioxidant markers in the complications of gallstones associated with cholestatic jaundice. *The Medical-Surgical Journal. Romania, Iași, 2022, 126 (3), pp. 378-387. ISSN: 0048-7848 ISSN online: 2286-2560 doi: 10.22551/MSJ. 2022.03.10 <http://repository.usmf.md/20.500.12710/25052>*
147. DUNCAN, CB, RIAL, TS. Evidence-based current surgical practice: calculous gallbladder disease. *J Gastrointestinal Surg. 2012, 16, pp. 2011-2025.*
148. BINGHAM, J., MCKIE, LD., MCLOUGHLIN, J., DIAMOND, T. Biliary complications associated with laparoscopic cholecystectomy – an analysis of common misconceptions. *Ulster Med J. 2000, 69, pp. 106–111.*
149. LIN, C, COLLINS, JN, BRITT, RC, BRITT, LD. Initial cholecystectomy with cholangiography decreases length of stay compared to preoperative MRCP or ERCP in the management of choledocholithiasis. *Am Surg. 2015, 81(7), pp. 726–731.*
150. ROY, SK.; LAMBERT, A. Obstructive jaundice: A clinical review for the UK armed forces. *J. R. Nav. Med. Serv. 2017, 103, pp. 44–48.*

151. MOLVAR, C., GLAENZER, B. Choledocholithiasis: evaluation, treatment, and outcomes. *Semin Intervent Radiol.* 2016, 33(4), pp. 268-276. doi: 10.1055/s-0036-1592329.
152. DASARI, BV, TAN, CJ, GURUSAMY, KS, MARTIN, DJ, et al. Surgical versus endoscopic treatment of bile duct stones. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013, (9), CD003327. doi: 10.1002/14651858.CD003327.pub3.
153. ELMUNZER, JB., NOURELDIN, M., MORGAN, KA., et al The Impact of Cholecystectomy After Endoscopic Sphincterotomy for Complicated Gallstone Disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2017, 112, pp. 1596–1602. doi: 10.1038/ajg.2017.247.
154. KHAN, MA., KHAN, Z., TOMBAZZI, CR. et al. Role of Cholecystectomy After Endoscopic Sphincterotomy in the Management of Choledocholithiasis in High-risk Patients: A systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Gastroenterol.* 2018, 52, pp. 579–589. doi: 10.1097/MCG.0000000000001076
155. HOTINEANU, V., FERDOHLEB, A., COTONEȚ, A. Diagnosticul și tratamentul contemporan al angiolitei acute și sepsisului biliar. *Arta Medica.* nr. 1(52), 2014, pp. 35-41.
156. KIRIYAMA, S, TAKADA, T, STRASBERG, SM, et al. Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2018 Jan;25(1): p.17-30. doi: 10.1002/jhbp.512.
157. CHEN, HL., WU, SH., HSU, SH. et al. Jaundice revisited: Recent advances in the diagnosis and treatment of inherited cholestatic liver diseases. *J. Biomed. Sci.* 2018, 25, p. 75. doi:10.1186/s12929-018-0475-8.
158. ГАЛЬПЕРИН, ЭИ., ВЕТШЕВ, ПС. Руководство по хирургии желчных путей. Москва, *Вудар*, 2006, с. 559.
159. COTONEȚ, A., UNGUREANU, A., HOTINEANU, A., ș. a. Reintervenții endoscopice la pacienții cu evoluție trenantă după ERCP. *Arta Medica.* 2019, nr. 3(72), pp. 32-33. ISSN 1810-1852.
160. GURUSAMY, K, SAHAY, SJ., BURROUGHS, AK., DAVIDSON, BR. Systematic review and meta-analysis of intraoperative versus preoperative endoscopic sphincterotomy in patients with gallbladder and suspected common bile duct stones. *Br J Surg.* 2011, 98(7), pp. 908-916. doi: 10.1002/bjs.7460
161. ALDARDEER, AAK, REDWAAN, AA. Two-stages using endoscopic retrograde cholangio-pancreatography procedures versus single stage laparoscopic management for concomitant gallstones and common bile duct stones. *Int Surg J.* 2019, 6(12), pp. 4244-4247. DOI: <http://dx.doi.org/10.18203/2349-2902.isj20195381>
162. TOFIGH, AM, RAZMJOIE, F, KHABBAZ, A *et al.* Comparing the efficacy of preoperative magnetic resonance cholangiopancreatography with intra-operative

cholangiography in patients suspicious to biliary stones. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2013, 6, pp. 80–85.

163. TSE, F, YUAN, Y. Early routine endoscopic retrograde cholangiopancreatography strategy versus early conservative management strategy in acute gallstone pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012, 5, pp. 7-8. CD009779

164. GARROW, D., MILLER, S., SINHA, D. et al. Endoscopic ultrasound: a meta-analysis of test performance in suspected biliary obstruction. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2007, 5(5), pp. 616-623.

165. SHANMUGAM, V, BEATTIE, GC, YULE, SR et al. Is magnetic resonance cholangiopancreatography the new gold standard in biliary imaging? *Br J Radiol.* 2005, 78, pp. 888–893.

166. LIU, CL, FAN, ST, LO, CM. et al. Clinico-biochemical prediction of biliary cause of acute pancreatitis in the era of endoscopic ultrasonography. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005, 22(5), pp. 423-431.

167. DIANA CAROLINA DÍAZ T et al. Pancreatitis and Elevated Aminotransferases: What to Think? *Rev Col Gastroenterol.* 2015, 30(4), pp. 475-479.

168. MOSSBERG, SM, ROSS, G. High serum activity associated with extrahepatic biliary disease. *Gastroenterology.* 1963, 45, pp. 345-353.

169. ZOLLNER, G., TRAUNER, M. - Mechanisms of cholestasis. *Clin Liver Dis.* 2008, 12, pp.1-26.

170. BADGER, SA., JONES, C., MCCAIGUE, M. et al. Cytokine response to portal endotoxaemia and neutrophil stimulation in obstructive jaundice. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2012, 24, pp. 25-32. doi: 10.1097/MEG.0b013e32834b0dd.

171. **STRELȚOV L. ș. a.** Hepatita preexistentă – barieră în tactica de abordarea pacienților cu litiază biliară și icter. *Materialele Conferinței XXXVI-a Reuniune a Chirurgilor din Moldova „Iacomi Răzeșu”.* Piatra Neamț, România, 2015, p. 126.

172. **STRELTOV L., ROJNOVEANU Gh.** Determination of the endotoxemia degree in cholelithiasis with obstructive jaundice. *Abstracts 19th European Congress of Trauma and Emergency Surgery (ESTES) Valencia, Spain,* 2018, p. s253.

173. COPPLE, BL., JAESCHKE, H., KLAASSEN, CD. - Oxidative stress and the pathogenesis of cholestasis. *Semin Liver Dis.* 2010, 30(2), pp. 195-204.

174. CICHOZ-LACH, H., MICHALAK, A. Oxidative stress as a crucial factor in liver diseases. *World J. Gastroenterol.* 2014, 20, pp. 8082–8091. doi:0.3748/wjg. V 20.i25.8082

175. LJUBUNCIC, P, TANNE, Z, BOMZON, A. Evidence of a systemic phenomenon for oxidative stress in cholestatic liver disease. *Gut.* 2000, 47, pp. 710–716.

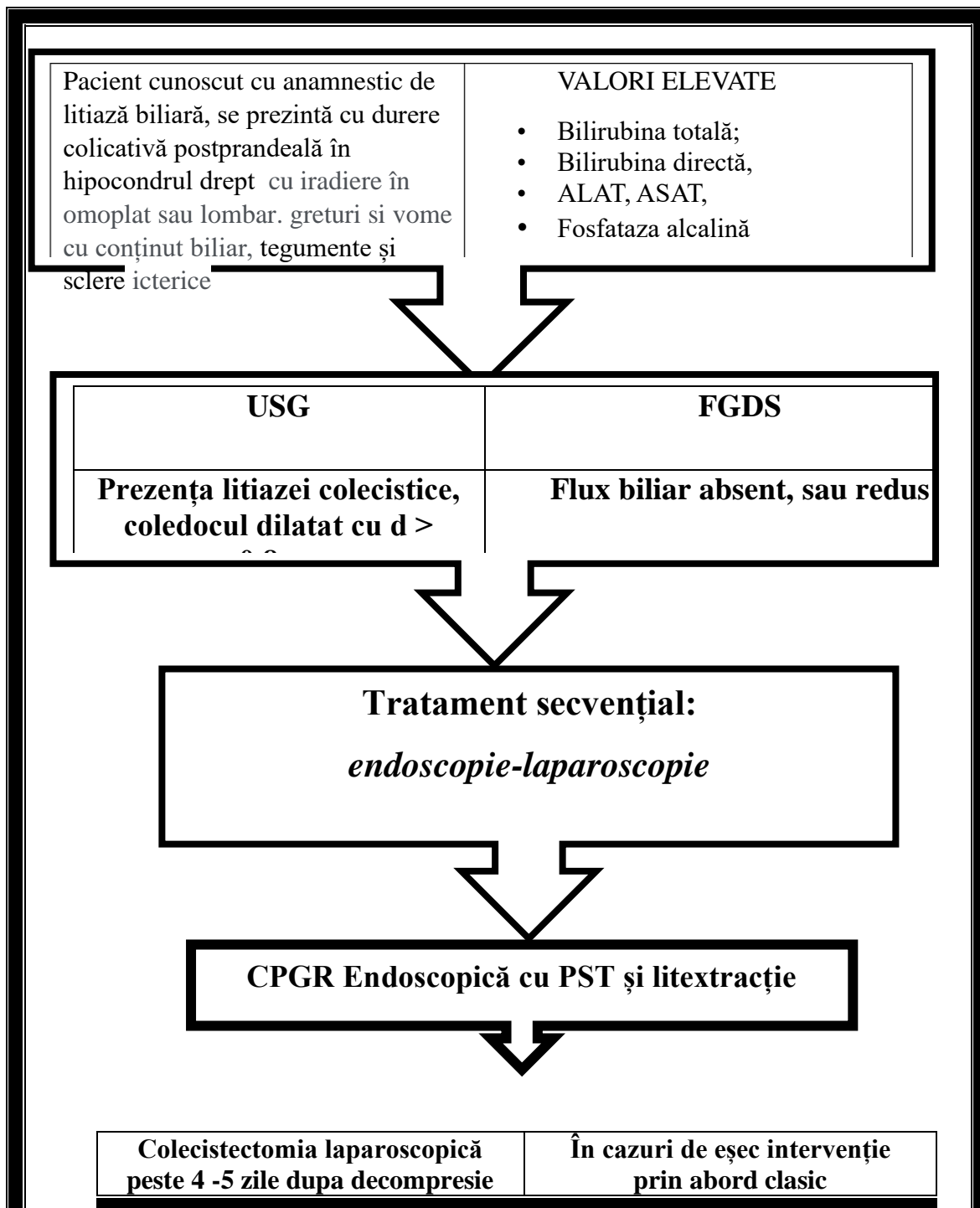
176. LU, J., CHENG, Y., XIONG, XZ, et al. Two-stage vs single-stage management for concomitant gallstones and common bile duct stones. *World J Gastroenterol.* 2012, 18(24), pp. 3156–3166.
177. MATTILA, A., MRENA, J., KELLOKUMPU, I. Cost-analysis and effectiveness of one-stage laparoscopic versus two-stage endolaparoscopic management of cholecystocholedocholithiasis: a retrospective cohort study. *BMC Surg.* 2017, 17, p.79
178. STRELȚOV L. Sindromul MIRIZZI – considerații diagnostice și terapeutice. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale.* 2016, v.52, no. 3, p. 82-87. ISSN Code:1857-0011 <http://repository.usmf.md/20.500.12710/25054>
179. STRELȚOV L. Colestatic cholemia in inflammatory complications of biliary lithiasis, stage treatment options. *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova.* 2022, nr. 3 An.1(29), p. 316. ISSN 2345-1467. <http://repository.usmf.md/20.500.12710/22261>
180. KOIZUMI, M., TAKADA, T., KAWARADA, Y., et al. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: diagnostic criteria for acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2006, 13, pp. 25–32.
181. YASUTOSHI, KIMURA et al. Gallstone-induced acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2010, 17, pp. 60–69. DOI 10.1007/s00534-009-0217-0
182. NICHOLAS, M. SZARY and FIRAS, H. AL-KAWAS, Complications of Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography: How to Avoid and Manage Them? *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2013, v. 9(8), pp. 496–504.
183. STRELȚOV, L., ROJNOVEANU, Gh., REVENCU, S., GAIDĂU, R. Criterii de diagnostic și opțiuni chirurgicale în litiiza biliară asociată cu hepatita satelit. *Arta Medica.* 2011, nr. 3(46), p. 14-15. pISSN: 1810-1852 eISSN: 1810-1879 <http://repository.usmf.md/20.500.12710/10263>
184. SGOURAKIS, G., KARALIOTAS, K. Laparoscopic common bile duct exploration and cholecystectomy versus endoscopic stone extraction and laparoscopic cholecystectomy for choledocholithiasis. A prospective randomized study. *Minerva Chir.* 2002, v57, pp. 467-474.
185. BANSAL, V., MISRA, M., GARG, P., PRABHU. M. A prospective randomized trial comparing two-stage versus single-stage management of patients with gallstone disease and common bile duct stones. *Surg Endosc.* 2010, v14, pp. 1986-1989.
186. Colecistita acută calculoasă la adult Protocol clinic național PCN- 293, Chișinău. 2018.
187. ROGERS, S., CELLO, J., HORN, J. et al. Prospective randomized trial of LC+LCBDE vs ERCP+LC for common bile duct stone disease. *Arch Surg.* 2010, 145, pp. 28-33.
188. LAU, H., LO, CY., PATIL, NG., YUEN, WK., Early versus delayed interval laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis: a metaanalysis. *Surg Endosc.* 2006, 20, pp. 82-87.

189. ERBEN, Y., BENAVENTE-CHENHALLS, L.A., DONOHUE JM. et al., Diagnosis and treatment of Mirizzi syndrome: 23-year mayo clinic experience. *Journal of the American College of Surgeons*. 2011, v. 213, n. 1, pp. 114–119.
190. BELTRAN, M.A., CSENDES, A., CRUCES K.S. The relationship of Mirizzi syndrome and cholecystoenteric fistula: validation of a modified classification. *World Journal of Surgery*. 2008, v. 32, n. 10, pp. 2237–2243.
191. KINGSNORTH, A., O'REILLY, D. Acute pancreatitis. *BMJ*. 2006, 332, pp. 1072-1076.
192. THOMSON, SR., HENDRY WS. et al. Epidemiology and outcome of acute pancreatitis. *Br J Surg*. 1987, 74, pp. 398–401.
193. BIGNELL, M., DEARING, M. et al. ERCP and endoscopic sphincterotomy (ES): a safe and definitive management of gallstone pancreatitis with the gallbladder left in situ. *J Gastrointest Surg*. 2011, 15(12), pp. 2205-2210.
194. CHANG, L., LO, S., STABILE, BE. et al Preoperative versus postoperative endoscopic retrograde cholangiopancreatography in mild to moderate gallstone pancreatitis: a prospective randomized trial. *Ann Surg*. 2000, 231, pp. 82-87.
195. TENNER, S., BAILLIE, J. et al. American College of Gastroenterology Guidelines: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2013, 108, pp. 1400-1415.
196. FOGEL, EI., SHERMAN, S. Acute Biliary Pancreatitis: When Should the Endoscopist Intervene? *Gastroenterology*, 2003, 125, pp. 229–235.
197. TAYLOR, E., WONG C. The optimal timing of laparoscopic cholecystectomy in mild gallstone pancreatitis. *Am Surg.*, 2004; 70(11): pp. 971-975
198. DA COSTA, DW., BOUWENSE, SA, et al. Same-admission versus interval cholecystectomy for mild gallstone pancreatitis (PONCHO): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2015, 386, pp. 1261-1268.
199. BAKKER, OJ., VAN SANTVOORT, HC. et al. Timing of cholecystectomy after mild biliary pancreatitis. *Br J Surg*. 2011, 98(10), pp. 1446-1454.
200. JEE, SL., JARMIN, R, et al. Outcomes of early versus delayed cholecystectomy in patients with mild to moderate acute biliary pancreatitis: A randomized prospective study. *Asian J Surg*. 2018, 41, pp. 47-54.
201. MOFIDI, R., DUFF, MD., WIGMORE, SJ. et al. Association between early systemic inflammatory response, severity of multiorgan dysfunction and death in acute pancreatitis. *Br J Surg*. 2006, 93(6), pp. 738-744.
202. KELLY, T R., WAGNER, DS. Gallstone pancreatitis: a prospective randomized trial of the timing of surgery. *Surgery*. 1988, 104(4), pp. 600-605.
203. NGUYEN, GC., ROSENBERG, M. et al. Early cholecystectomy and ERCP are associated with reduced readmissions for acute biliary pancreatitis: a nationwide, population-based study. *Gastrointest Endosc*. 2012, 75, pp. 47-55.
204. WORKING GROUP IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2013, 13(4 Suppl 2), pp. 1-15.



## **ANEXE**

**PROTOCOL DE STRATEGIE DIAGNOSTICO-CURATIVĂ SPECIFICATĂ  
PACIENTULUI CU LITIAZĂ BILIARĂ CRONICĂ ȘI COLEMIE  
COLESTATICĂ**



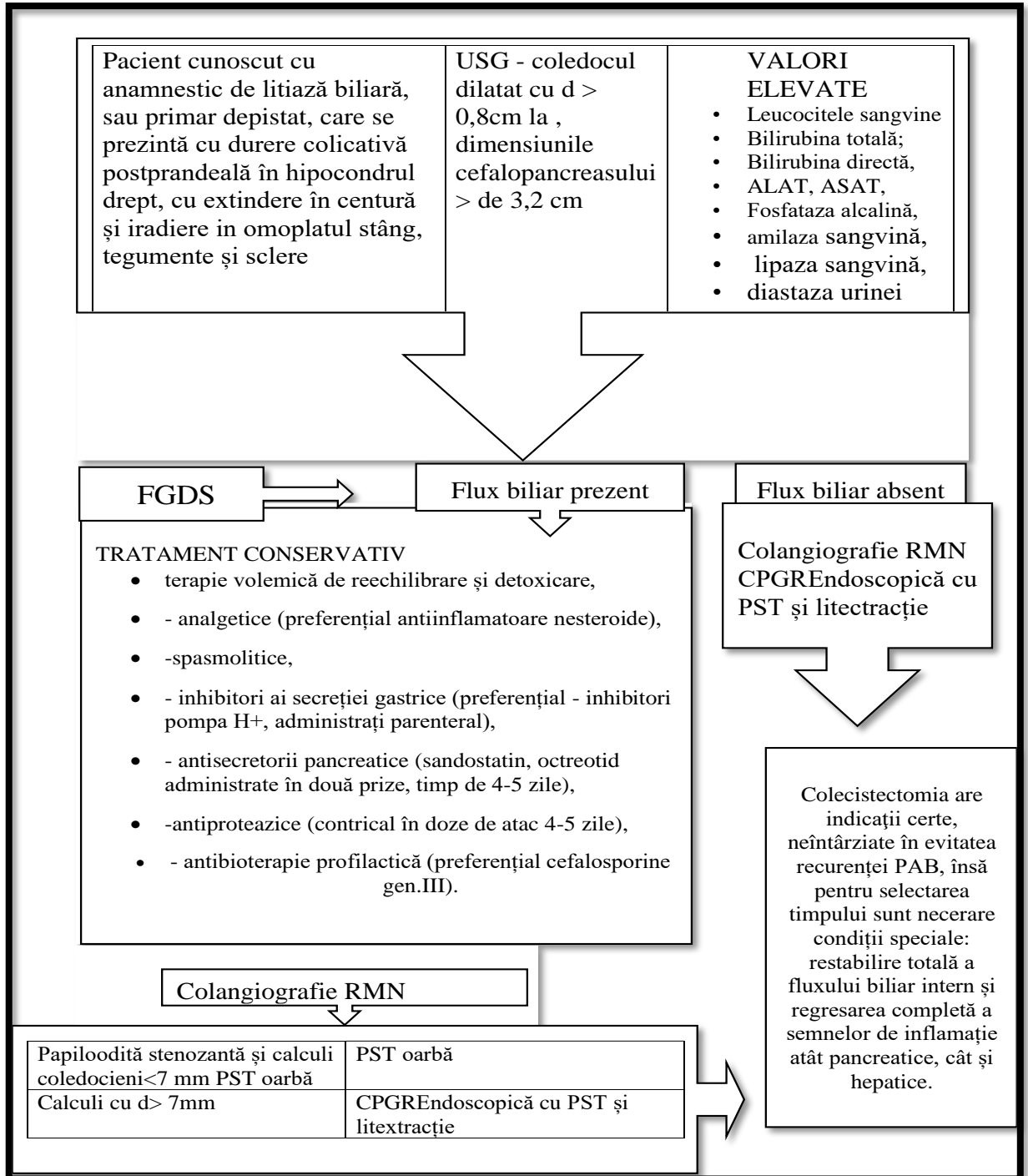
**PROTOCOL DE STRATEGIE DIAGNOSTICO-CURATIVĂ SPECIFICĂ  
PACIENTULUI CU COLECISTITĂ LITIAZICĂ ACUTĂ, COLANGITĂ ȘI  
COLEMIE COLESTATICĂ**

Pacient cunoscut cu anamnezic de litiază biliară, sau primar depistat, care se prezintă cu durere persistentă severă localizată în hipocondrul drept cu extindere pe flancul drept. greturi și vomă variabile, tegumente și sclere icterice, febră variabilă;	<b>VALORI ELEVATE</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leucocitele sangvine</li> <li>• Neutrofile</li> <li>• Bilirubina totală;</li> <li>• Bilirubina directă,</li> <li>• ALAT, ASAT,</li> <li>• Fosfataza alcalină</li> </ul>
---	--

**USG, colangiografie IRM, TC**  
*USG - coledocul dilatat cu  $d > 0,8\text{cm}$ , dimensiunile colecistului  $> 8 - 12\text{cm}$ , cu perete  $> 0,4\text{cm}$ , cazuistic - lichid perivezicular*

<b>Colecistită acută simplă compliantă la tratament medicamentos conservativ</b>	<b>Colecistită acută distructivă</b>	<b>Colecisto-coledocolitia acută (eșec al tratamentului miniinvaziv)</b>	<b>Coledocolitia reziduală</b>	<b>Sindromul Mirizzi</b>
<b>Tratament secvențial: endoscopie-laparoscopie (CPGR Endoscopică cu PST și litextracție, colecistectomie laparoscopică peste 3-4 zile după drenaj biliar.</b>	<b>Tratament secvențial: laparoscopie-endoscopie (Colecistectomie laparoscopică cu drenare transcistică, fistulografie la a 6-a zi postoperator, PST cu litextracție la necesitate la a 8 zi postoperator</b>	<b>Tratament classic ajustat statutului biologic al pacientului.</b>	<b>CPGR Endoscopică cu PST și litextracție</b>	<b>Tratament secvențial: endoscopie-chirurgie clasică (Intervenții de reconstrucție căilor biliare ajustate tipului de leziune conform clasificării Csendez, cu colangiografie intraoperatorie, premergătoare colecistectomizării.</b>

**PROTOCOL DE STRATEGIE DIAGNOSTICO-CURATIVĂ SPECIFICĂ  
PACIENTULUI CU PANCREATITĂ ACUTĂ BILIARĂ ȘI COLEMIE  
COLESTATICĂ**





Republica Moldova  
Ministerul Sănătății

**CERTIFICAT DE INOVATOR**

Nr. 3178

Pentru inovația cu titlul Procedeu de disecție a pediculului cistic (PC) în colecistită litiazică acută (CLA).

Inovația a fost înregistrată pe data de 07.02.1997 la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"

Se recunoaște calitatea de autor(i)

STRELȚOV LIUBOV și alți.



Data eliberării 08.04.1997

*Strelțov*  
Semnătura autorizată





## 2nd edition of the International Exhibition of Innovation and Technology Transfer **EXCELLENT IDEA – 2023**



MINISTERUL  
EDUCAȚIEI ȘI CERCĂȚĂRII



UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ  
ȘI FARMACIE „NICOLAE TESTEMIȚANU”  
DIN REPUBLICA MOLDOVA



# DIPLOMA of SILVER MEDAL

Is awarded to: Special diagnostic and treatment strategy protocol for patients with acute biliary pancreatitis and cholestatic colemia

Autor/s: Strelțov Liuba, Rojnoveanu Gheorghe, Revencu Sergiu, Sângereanu Andrei

Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy of the Republic of Moldova



President of Jury  
Profesor doctor **ISTUDOR Nicolae**

President of Organization Commite  
Correspondent Member of ASM, Habilitation in economics,  
Professor **STRATAN Alexandru**



Asociația  
Investitorilor  
din România  
în Republica Moldova

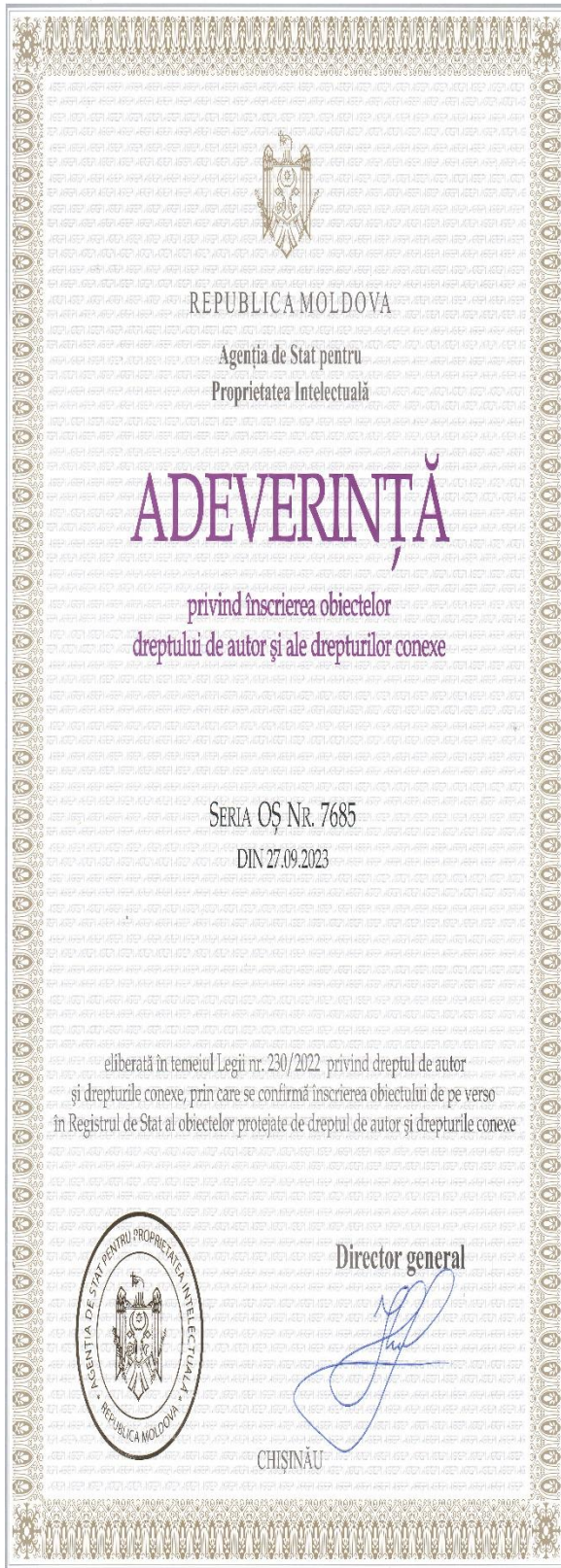
Vernon | David



	<b>INSTITUȚIA PUBLICĂ UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA</b>  <b>Institutul Național de Cercetare în Medicină și Sănătate</b>	Pag. 1 / 1
<p><b>APROB</b>  <b>Prorector pentru activitate de cercetare,</b>  <b>USMF „Nicolae Testemițanu” din RM</b>  <b>academician al AȘM,</b>  <b>prof. univ., dr. hab. șt. med.</b>  <b>Stanislav GROPPA</b>   2023</p>  <p><b>ACTUL nr. 135</b>  <b>DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI</b>  (in procesul științifico-practic)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li><b>Denumirea ofertei pentru implementare:</b> „PAPILOSFINCTEROTOMIA (PST) „OARBĂ” O VARIANTĂ DE REZOLVARE A FLUXULUI BILIAR ÎN TACTICA DE TRATAMENT A PACIENȚILOR CU PANCREATITĂ ACUTĂ BILIARĂ (PAB) ȘI ICTER COLESTATIC”.</li> <li><b>Autori:</b> <b>Strelțov Liuba</b>, absolventa doctoratului, asist. univ., Cat. de chirurgie nr. 1 „Nicolae Anestiadi”; <b>Rojnoveanu Gheorghe</b>, prof. univ., Cat. de chirurgie nr.1 „Nicolae Anestiadi”; <b>Revencu Sergiu</b>, conf. univ., Cat. de chirurgie nr. 1 „Nicolae Anestiadi”; <b>Gaidău Romeo</b>, medic endoscopist, IMSP SCM „Sf. Arh. Mihail”.</li> <li><b>Numărul inovației:</b> <i>Nr. 6105 din 29 iunie 2023.</i></li> <li><b>Unde și când a fost implementată:</b> secția chirurgie aseptică, IMSP SCM „Sf. Arh. Mihail”, mun. Chișinău, în perioada anilor 2017 - 2023.</li> <li><b>Eficacitatea implementării:</b> Studiul a demonstrat că, examenul pasajului biliar prin colangiografie RMN este informativ și diminuează riscul de PAB recurentă. A fost demonstrat că aprecierea oditei stenozante fără litiază, sau calculi &lt;7 mm au prezentat condiții pentru PST „oarbă”, pe care o considerăm o procedură de primă alegere pentru evitarea puseelor de pancreatită recurentă.</li> <li><b>Rezultatele:</b> Rezultatul propunerii favorizează optimizarea metodologiei de tratament al pacienților cu PAB și icter colestatic, contribuind la micșorarea complicațiilor evolutive în PAB, constituind o alternativă CPGRE.</li> </ol> <p><i>Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere.</i></p> <p>Șef Departament Cercetare, dr. hab. șt. med., conf. univ. _____ <b>Elena RAEVSCHI</b>  </p> <p>Director IMSP SCM „Sf. Arh. Mihail” dr. șt. med., conf.univ. _____ <b>Mihai CIOBANU</b>  </p> <p><i>Stanislav Groppa</i></p>		

	<p style="text-align: center;"><b>INSTITUȚIA PUBLICĂ UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA</b></p> <p style="text-align: center;"><b>Institutul Național de Cercetare în Medicină și Sănătate</b></p>	<p>Pag. 1 / 1</p>
<p style="text-align: center;"><b>APROB</b>  <b>Profesor pentru activitate de cercetare,</b>  <b>USMF „Nicolae Testemițanu” din RM</b>  <b>academician al ASM,</b>  <b>prof. univ., dr. hab. șt. med.</b>  <b>Stanislav GROPPA</b>          2023</p>  <p style="text-align: center;"><b>ACTUL nr. 136 DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI</b> (în procesul științifico-practic)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <b>Denumirea ofertei pentru implementare: „PROTOCOL DE STRATEGIE DIAGNOSTICO-CURATIVĂ SPECIFICATĂ PACIENTULUI CU PAB ȘI ICTER COLESTATIC”.</b></li> <li>2. <b>Autori:</b> <b>Strelțov Liuba</b>, absolventa doctoratului, asist. univ., Cat. de chirurgie nr. 1 „Nicolae Anestiadi”; <b>Rojnoveanu Gheorghe</b>, prof. univ., Cat. de chirurgie nr.1 „Nicolae Anestiadi”; <b>Revencu Sergiu</b>, conf. univ., Cat. de chirurgie nr. 1 „Nicolae Anestiadi”, <b>Sângereanu Andrei</b>, medic chirurg, IMSP SCM ”Sf. Arh. Mihail”.</li> <li>3. <b>Numărul inovației:</b> <i>Nr. 6106 din 29 iunie 2023.</i></li> <li>4. <b>Unde și când a fost implementată:</b> secția chirurgie aseptică, IMSP SCM „Sf. Arh. Mihail”, mun. Chișinău, în perioada anilor 2017 - 2023.</li> <li>5. <b>Eficacitatea implementării:</b> Este un instrument necesar și util care dirijează și asigură managementul etapizat al pacientului cu trei probleme severe coexistente: litiaza biliară – drept cauză primară, icterului colestatic și pancreatita acută biliară.</li> <li>6. <b>Rezultatele:</b> Rezultatul propunerii favorizează optimizarea metodologiei de diagnostic și tratament al pacienților cu PAB și icter colestatic, efectuat cu ajutorul unui protocol integral specificat standardizat, care are ca scop prevenirea formelor severe de PAB și reducerea morbidității și mortalității în patologie.</li> </ol> <p><i>Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere.</i></p> <p>Șef Departament Cercetare, dr. hab. șt. med., conf. univ. _____ <b>Elena RAEVSCHI</b></p> <p>Director IMSP SCM „Sf. Arh. Mihail” dr. șt. med., conf.univ. _____ <b>Mihai CIOBANU</b></p> <p><i>Enfoza.</i></p>		

# Anexa 10



Seria: OȘ (operă științifică)

Numărul de înscriere: 7685

Data înscrierii: 08.09.2023

Numărul cererii: 2475

Denumirea obiectului: „COLEMIA COLESTATICĂ ÎN COMPLICAȚIILE

LITIAZEI BILIARE. OPTIMIZAREA

MANAGEMENTULUI PRIN TACTICĂ

MEDICO-CHIRURGICALĂ SECVENȚIALĂ”

Autori:

Strelțov Liuba IDNP: 2000001056639

Rojnoveanu Gheorghe IDNP: 0952509899527

Titularul drepturilor patrimoniale:

Instituția Publică Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie

“Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova IDNO: 1007600000794

L.S.

Sefă Directie Drept de Autor



## **DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII**

Subsemna, Strelțov Liuba, declar pe răspundere personală, că materialele prezentate în teza de doctorat sunt rezultatul propriilor cercetări și realizări științifice. Conștientizez că, în caz contrar, urmează să suport consecințele în conformitate cu legislația în vigoare.


Strelțov Liuba

20.06.2023

## CURRICULUM VITAE



### INFORMAȚII PERSONALE

Nume/prenume	<i>Liuba Strelțov</i>
 Adresa	<i>Or. Codru, str. Costiujeni 8/5A ap 39 MD2025 Chișinău, Moldova</i>
GSM	+37369782335
email	<a href="mailto:liuba.streltov@usmf.md">liuba.streltov@usmf.md</a>
Data nașterii	06/09/1965
Sex	<i>femenin</i>

### EXPERIENȚA PROFESIONALĂ

<b>Perioada</b>	<b>1989 -1996</b>
Funcția sau postul ocupat	<i>Asistent universitar</i>
Tipul activității	<i>USMF „Nicolae Testemițanu”, Catedra de anatomie topografică și chirurgie operatorie”, bl. Ștefan cel Mare 165, Chișinău, 2004, Republica Moldova, www.usmf.md</i>
<b>Perioada</b>	<b>1996 – prezent</b>
Funcția sau postul ocupat	<i>Asistent universitar</i>
Tipul activității	<i>USMF „Nicolae Testemițanu”, Catedra de chirurgie nr. 1 Nicolae Anestiadi”, bl. Ștefan cel Mare 165, Chișinău, 2004, Republica Moldova, www.usmf.md</i>

**Perioada** *01/07/1990 - 12/2021*  
 Funcția sau postul ocupat *Medic chirurg în urgență SC,,SF. Arh. Mihail”*  
 Tipul activității • *Evaluarea și supravegherea pacienților cu patologie chirurgicală acută*  
*Efectuarea intervențiilor chirurgicale urgente în chirurgia generală*

## **EDUCAȚIE ȘI FORMARE**

**Perioada** *1993 – 1996*  
*Doctorat la specialitatea „Chirurgie” USMF „Nicolae Testemițanu”, Catedra de chirurgie nr. 1 Nicolae Anestiadi”*

**Perioada** *1989 – 1990*  
*Specializare "Chirurgie generală", USMF „Nicolae Testemițanu”, Catedra de chirurgie nr. 1 Nicolae Anestiadi”*

**Perioada** *1983 – 1989*  
*Facultatea medicină generală al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău (Republica Moldova)*

## **COMPETENȚE PERSONALE**

Limba maternă	<i>română</i>		
Limbi străine	<i>Ascultare</i>	<i>Vorbire</i>	<i>Scriere</i>
rusă	<i>C2</i>	<i>C2</i>	<i>C2</i>
engleză	<i>C1</i>	<i>C1</i>	<i>B2</i>

## **INFORMAȚII SUPLIMENTARE**

**ORCID ID** *0000-0002-8560-1264*

ResearcherID:

**Web of Science** *AAS-5019-2020*

**Google scholar** *<https://scholar.google.com/citations?userro>*

Afilieri în cadrul asociațiilor profesionale *2002 – Asociația Chirurgilor din Moldova „Nicolae Anestiadi”*  
*2006 – European Association for Endoscopic Surgery (EAES)*

	<p>2002 – <i>Asociația Chirurgilor Vascolari din România</i>  2019 - <i>World Society for Emergency Surgery (WSES)</i></p>
Lucrul în echipă:	<i>Am lucrat în diverse tipuri de echipe, de la echipe de cercetare la echipe din clinică</i>
Competențe de mediere	<i>Lucrez cu viitorii medici, particip la formarea tinerilor specialiști chirurghi.</i>
Competențe și aptitudini PC	<i>Windows, MS Office: Word, Excel, Power Point</i>