

STRESUL OXIDATIV ÎN ETIOPATOGENIA FISTULELOR INTESTINALE POSTOPERATORII LA COPIL

Eva Gudumac, Alexandru Jalbă, Veaceslav Babuci
Catedra chirurgie pediatrică USMF „Nicolae Testemițanu”

Summary

The oxidative stress in the etiopathogenesis of postoperative intestinal fistulas in children

The present study consisted in the assessment of the role of the lipids' peroxide oxidation in the clinical evolution of the disease in 85 children with postoperative artificial and spontaneous intestinal fistulas, admitted and treated in the “Academician Natalia Gheorghiu” National Scientific and Practical Center of Pediatric Surgery during 10 years (1999-2009).

On the base of obtained results the authors affirm that there is an excessive peroxide oxidation in children with postoperative intestinal fistulas, especially at the admittance, before surgery and at the 3rd day postoperatively, the reason that justifies the introduction of the antioxidant remedies in the treatment scheme of these patients.

Rezumat

Studiul analizează rolul modificărilor fiziopatologice, produse de radicalii oxizi toxici, în evoluția clinică a bolii la 85 de copii cu fistule intestinale postoperatorii artificiale și spontane, examinați și tratați prin metodele propuse în Centrul Național Științifico-practic de Chirurgie Pediatrică „Academician Natalia Gheorghiu” pe parcursul a 10 ani (1999-2009).

În baza rezultatelor obținute autorii afirmă, că la copiii cu fistule intestinale artificiale și postoperatorii spontane este prezentă o oxidare peroxidică excesivă – un stres oxidativ, în special la internare, preoperator și a treia zi după intervenția chirurgicală, ceea ce, pentru o evoluție benignă a maladiei, impune includerea în măsurile terapeutice complexe a antilipoperoxidantelor, ameliorând procentul de supraviețuire și de complicații.

Actualitatea temei

Studiul clinic al fistulelor intestinale este determinat de faptul, că, deși această afecțiune a fost studiată la copil, este regăsită în practică ca o sfidare clinică, încadrabilă în abdomenul acut chirurgical.

Fistula digestivă postoperatorie este definită ca o complicație severă care poate surveni după orice act chirurgical abdominal și care prin complexitatea clinico-fiziopatologică ce le caracterizează, prin perturbarea echilibrului biologic al organismului copilului în creștere poate avea un potențial evolutiv de o gravitate deosebită. Având o etiologie variată, fistula digestivă este consecința unui cumul de factori patogeni în care predomină cei locali anatomici, generali nutriționali și nu în ultimul rând traumatismul operator, cât și efectele secundare nefavorabile ale anesteziei generale.

Autorii și-au propus o contribuție privind conturarea tabloului clinic, a diagnosticului, datelor paraclinice, menționând că, spre deosebire de alte afecțiuni abdominale chirurgicale există încă un șir de puncte neclare în etiopatogenia afecțiunii, elemente care au constituit punctul central al unui studiu multidimensional. .

Un rol aparte în patogenia fistulelor intestinale postoperatorii îl deține funcționalitatea și gradul de alterare a membranelor biologice ale macroorganismului. Funcționarea și integritatea

acestor membrane este influențată de numeroși factori printre care un rol important i se atribuie speciilor incomplet reduse ale oxigenului (O_2^- , HO, HO_2 , H_2O_2) și sistemelor antioxidante.

Acțiunea citotoxică a speciilor incomplet reduse ale oxigenului (SIRO), în condiții normale în organism, permite o distrugere rapidă a microorganismelor patogene și a celulelor proprii defecte, dar și posedă un potențial periculos. În condițiile unei hipoxii tisulare hiperproducția de radicali liberi poate duce la leziuni ireversibile ale moleculelor lipidelor, proteinelor și acizilor nucleici. Substratul de preferință supus acțiunii distructive a SIRO îl constituie fosfolipidele din componența membranelor celulare deoarece sunt polinesaturate. În rezultatul interacționării lipidelor nesaturate membranare cu SIRO se declanșează un șir de reacții în lanț (peroxidare a lipidelor) cu formare de produși primari – hidroperoxizi lipidici și secundari – dialdehida malonică și 4-hidroxinonalul. Hidroperoxizii lipidici fiind compuși extrem de instabili se descompun imediat cu formarea unor noi radicali liberi care inițiază încă o tură de oxidare peroxidică a substratului lipidic – deci procesul se desfășoară în lanț. Produsul secundar al peroxidării lipidelor – dialdehida malonică reacționează cu grupările amino ale proteinelor și acizilor nucleici deregându-le structura și funcția.

Rolul decisiv în apărarea celulei de acțiunea nocivă a speciilor reactive ale oxigenului îi revine sistemului antioxidant enzimatic prin care compușii agresivi sunt transformați în compuși inactivi. Din acest sistem fac parte enzimele protecției antiperoxidice – superoxidismutaza și catalaza, și enzimele ciclului glutatonic – glutatinoxidaza și glutatinoxidoreductaza. Paralel cu sistemul enzimatic acționează și sistemul antioxidant nonenzimatic – vitaminele C, E, A, compușii tiolici (cisteina, glutatinoxidul etc.), care prin caracterul lor reducător detoxifică celulele de intermediarii reactivi ai oxigenului.

Centralizarea hemodinamicii, spasmul vascular periferic, ischemia și hipoxia celulară inevitabile în patologia chirurgicală intraabdominală acută provoacă un exces de SIRO cu intensificarea proceselor de oxidare peroxidică a lipidelor. Eliberarea abundentă de catecolamine cuplată cu funcția mobilizatoare de lipide de asemenea intensifică peroxidarea lipidelor fiind totodată o sursă de anion superoxid generat de oxidarea chinoidă a catecolaminelor.

Excesul speciilor reactive ale oxigenului pe de o parte și epuizarea sistemelor antioxidante enzimatic și nonenzimatic pe de altă parte în cooperare cu acțiunea mediatorilor reacției sistemice nespecifice în sepsis reprezintă o veriga patogenetică importantă a sindromului de disfuncție organică multiplă.

Obiectivul studiului a inclus aprecierea rolului oxidării peroxidice a lipidelor în evoluția clinică a bolii la 85 de copii cu fistule intestinale postoperatorii artificiale și spontane, examinați și tratați prin metodele propuse în Centrul Național Științifico-practic de Chirurgie Pediatrică „Academician Natalia Gheorghiu” pe parcursul a 10 ani (1999-2009) cu limitele de vârstă cuprinse între 1 lună – 16 ani. Lotul martor a fost constituit din 50 de copii cu fistule intestinale postoperatorii investigați și tratați prin metode tradiționale.

Material și metode

Reieșind din cele expuse mai sus și luând în considerație datele clinice și paraclinice, au fost determinate în dinamică la 6 etape clinico-evolutive (I etapă – la internarea primară, II etapă – preoperator, III etapă – a treia zi postoperator, IV etapă – la externarea primară, și doar pentru copiii cu fistule intestinale artificiale - V etapă – la reinternare pentru lichidarea chirurgicală a fistulei, VI – la externarea secundă) concentrațiile produselor peroxidării lipidelor în ser și eritrocite la 85 de copii cu fistule intestinale postoperatorii.

Rezultate obținute

Rezultatele studiului sunt prezentate în *tab. 1, 2, 3, 4, 5, 6.*

Tabelul 1

Valorile clinico-evolutive ale hidroperoxidilor lipidelor și dialdehidei malonice în eritrocite la copiii de 1 lună - 3 ani cu fistule intestinale artificiale

Etapa evolutivă	HP inițiali	HPL intermediari	HPL tardivi	Dialdehida malonică
Martor	58,14 ± 4,79 (100 %)	78,82 ± 6,43 (100 %)	234,61 ± 25,27 (100 %)	0,12 ± 0,011 (100 %)
I etapă	171,09 ± 4,54*** (294 %)	113,55 ± 12,45* (144 %)	351,82 ± 29,8** (150 %)	0,181 ± 0,02* (151 %)
II etapă	164,75 ± 4,39*** (283 %)	93 ± 9,71 (118 %)	292,36 ± 19,54 (125 %)	0,173 ± 0,012** (144 %)
III etapă	147,55 ± 6,18*** (254 %)	72 ± 7,52 (91 %)	271 ± 32,9 (116 %)	0,172 ± 0,015** (143 %)
IV etapă	129,44 ± 4,38*** (223 %)	63,73 ± 6,71 (81 %)	237,45 ± 14,72 (101 %)	0,14 ± 0,008 (117 %)
V etapă	119,42 ± 4,06*** (205 %)	85,55 ± 13,69 (109 %)	213,82 ± 13,07 (91 %)	0,121 ± 0,006 (101 %)
VI etapă	128,38 ± 4,86** (221 %)	103,18 ± 13,7 (131 %)	220,18 ± 9,43 (94 %)	0,158 ± 0,015* (132 %)

Veridicitatea în comparație cu lotul martor - * - p<0,05; ** - p<0,01; *** - p<0,001

Tabelul 2

Valorile clinico-evolutive ale hidroperoxidilor lipidelor și dialdehidei malonice în eritrocite la copiii de 3-16 ani cu fistule intestinale artificiale

Etapa evolutivă	HPL inițiali	HPL intermediari	HPL tardivi	Dialdehida malonică
Martor	58,14 ± 4,79 (100 %)	78,82 ± 6,43 (100 %)	234,61 ± 25,27 (100 %)	0,12 ± 0,011 (100 %)
I etapă	152,59 ± 3,73*** (262 %)	107,93 ± 5,03*** (137 %)	298,78 ± 10,19* (127 %)	0,173 ± 0,008*** (145 %)
II etapă	145,48 ± 3,0*** (250 %)	72,6 ± 3,98 (92 %)	251,24 ± 7,07 (107 %)	0,152 ± 0,005** (128 %)
III etapă	129,02 ± 3,5*** (222 %)	66,46 ± 3,66 (84 %)	216,8 ± 8,9 (92 %)	0,141 ± 0,006 (118 %)
IV etapă	116,21 ± 2,7*** (200 %)	67,85 ± 2,91 (86 %)	209,9 ± 2,75 (89 %)	0,134 ± 0,004 (113 %)
V etapă	119,51 ± 1,76*** (206 %)	70,26 ± 2,12 (89 %)	207,1 ± 5,58 (88 %)	0,12 ± 0,003 (101 %)
VI etapă	133,83 ± 3,13*** (230 %)	91,87 ± 6,54 (117 %)	218,1 ± 4,09 (93 %)	0,159 ± 0,007** (134 %)

Tabelul 3

Valorile clinico-evolutive ale hidroperoxidilor lipidelor și dialdehidei malonice în ser la copiii de 1 lună - 3 ani cu fistule intestinale artificiale

Etapa clinico-evolutivă	HP inițiali	Dialdehida malonică
Martor	2,24 ± 0,21 (100 %)	1,90 ± 0,12 (100 %)
I etapă	4,36 ± 0,32*** (195 %)	4,0 ± 0,88* (210 %)
II etapă	3,26 ± 0,32** (146 %)	3,78 ± 0,72* (199 %)
III etapă	3,45 ± 0,28** (154 %)	4,73 ± 0,78*** (249 %)
IV etapă	3,07 ± 0,75 (137 %)	3,27 ± 1,02 (172 %)
V etapă	2,4 ± 0,53 (107 %)	2,64 ± 0,66 (139 %)
VI etapă	2,1 ± 0,46 (94 %)	1,96 ± 0,53 (103 %)

Tabelul 4

Valorile clinico-evolutive ale hidroperoxidilor lipidelor și dialdehidei malonice în ser la copiii de 3-16 ani cu fistule intestinale artificiale

Etapa clinico-evolutivă	HP inițiali	Dialdehida malonică
Martor	2,24 ± 0,21 (100 %)	1,90 ± 0,12 (100 %)
I etapă	3,85 ± 0,1*** (172 %)	3,16 ± 0,21*** (166 %)
II etapă	3,26 ± 0,13*** (146 %)	3,76 ± 0,28*** (198 %)
III etapă	4,11 ± 0,16*** (184 %)	3,89 ± 0,19*** (205 %)
IV etapă	2,53 ± 0,19 (113 %)	2,14 ± 0,27 (113 %)
V etapă	2,45 ± 0,12 (109 %)	2,63 ± 0,28* (138 %)
VI etapă	3,06 ± 0,22** (137 %)	3,76 ± 0,33*** (198 %)

Discuții

După cum observăm din tabelele 1, 2, 3, 4 deja la prima și a doua etapă clinico-evolutivă indicii peroxidării lipidelor la copiii cu fistule intestinale artificiale depășesc veridic valorile lotului martor atât în eritrocite, cât și în ser.

Postoperator valorile HPL rămân majorate, ulterior evoluând în descreștere și la momentul internării secundare (etapa V – pentru lichidarea chirurgicală a fistulei) atingând valori normale ($p > 0,05$). O excepție sunt HPL inițiali din eritrocite care rămân veridic majorați la toate etapele clinico-evolutive ($p < 0,001$).

Dinamică dialdehidei malonice este asemănătoare cu cea a HPL intermediari și tardivi. Cele mai înalte valori ale dialdehidei malonice se determină în grupul copiilor de 1 lună - 3 ani cu fistule

intestinale artificiale la internarea primară (în eritrocite - +51 % (p<0,001), în ser – +110 % (p<0,05)) .

După cum reiese din tabelul 5 și 6, spre deosebire de copiii cu fistule intestinale artificiale, la cei cu fistule intestinale postoperatorii spontane cele mai sporite valori ale HPL intermediari (+100 % (p<0,001)), tardivi (+39% (p<0,01)) și dialdehidei malonice (+58 (p<0,001)) în eritrocite sunt înregistrate în perioada postoperatorie (etapa III), în perioada când are loc, de fapt, formarea fistulei intestinale postoperatorii spontane. Acest fapt poate fi utilizat pentru aprecierea pronosticului postoperator la copiii cu intervenții chirurgicale abdominale.

Tabelul 5

Valorile clinico-evolutive ale hidroperoxizilor lipidelor și dialdehidei malonice în eritrocite la copiii cu fistule intestinale postoperatorii spontane

Etapa clinico-evolutivă	HPL inițiali	HPL intermediari	HPL tardivi	Dialdehida malonică
Martor	58,14 ± 4,79 (100 %)	78,82 ± 6,43 (100 %)	234,61 ± 25,27 (100 %)	0,12 ± 0,011 (100 %)
I etapă	141,78 ± 5,96*** (244 %)	124,09 ± 8,51*** (157 %)	265,5 ± 13,4 (113 %)	0,173 ± 0,01** (144 %)
II etapă	139,21 ± 5,11*** (239 %)	128,3 ± 8,14*** (163 %)	224,39 ± 15,7 (96 %)	0,153 ± 0,1* (128 %)
III etapă	151,7 ± 5,58*** (261 %)	157,88 ± 11,9*** (200 %)	325 ± 22,5** (139 %)	0,189 ± 0,01*** (158 %)
IV etapă	109,92 ± 5,15*** (189 %)	99,62 ± 12,2 (126 %)	247,67 ± 12,6 (106 %)	0,141 ± 0,004 (117 %)

Tabelul 6

Valorile clinico-evolutive ale hidroperoxizilor lipidelor și dialdehidei malonice în ser la copiii cu fistule intestinale postoperatorii spontane

Etapa clinico-evolutivă	HP inițiali	Dialdehida malonică
Martor	2,24 ± 0,21 (100 %)	1,90 ± 0,12 (100 %)
I etapă	3,07 ± 0,22** (137 %)	3,47 ± 0,28*** (183 %)
II etapă	2,79 ± 0,25 (125 %)	3,77 ± 0,5*** (198 %)
III etapă	4,5 ± 0,32*** (201 %)	5,34 ± 0,26*** (281 %)
IV etapă	2,28 ± 0,18 (102 %)	2,15 ± 0,48 (113 %)

Analizând tabelele 1, 2, 3, 4, 5, 6 observăm modificări veridice ale hidroperoxizilor lipidici (inițiali, intermediari și tardivi) și ale dialdehidei malonice în toate grupele studiate și la toate etapele clinico-evolutive. Valorile majorate ale indicilor peroxidării lipidelor la primele trei etape clinico-evolutive pun în evidență gravitatea stresului oxidativ și a intoxicației.

Concluzii

Reieșind din cele expuse putem conchide că la copiii cu fistule intestinale artificiale și postoperatorii spontane este prezentă o oxidare peroxidică excesivă – un stres oxidativ, în special la primele trei etape clinico-evolutive. Acest stres oxidativ, condiționat atât de patologia de bază, cât și de intervenția chirurgicală de amploare joacă un rol important în patogenia fistulelor intestinale. Remarcăm că reducerea stresului oxidativ și reechilibrarea sistemelor generatoare de specii incomplet reduse ale oxigenului sunt condiții importante pentru o evoluție benignă a fistulelor intestinale la copil. Corecția inadecvată a balanței oxidare/antioxidare anihilează răspunsul organismului la agresiunea inflamatorie și poate nega totalmente efectul curativ al tratamentului medico-chirurgical al fistulelor intestinale la copil ducând la dezvoltarea disfuncției multiple de organe.

Bibliografie

1. Amjad AI, Qazi SH, Nazir Z. Enterocutaneous fistulae in children - a management challenge. J Coll Physicians Surg Pak. 2008 Aug;18(8):526-7.
2. Martinez JL, Luque-de-Leon E, Mier J, Blanco-Benavides R, Robledo F. Systematic management of postoperative enterocutaneous fistulas: factors related to outcomes. World J Surg. 2008 Mar;32(3):436-43; discussion 444.
3. Schein M. What's new in postoperative enterocutaneous fistulas? World J Surg. 2008 Mar;32(3):430-5.
4. Visschers RG, Olde Damink SW, Winkens B, Soeters PB, van Gemert WG. Treatment strategies in 135 consecutive patients with enterocutaneous fistulas. World J Surg. 2008 Mar;32(3):445-53.
5. Visschers RG, Olde Damink SW, Schreurs M, Winkens B, Soeters PB, van Gemert WG. Development of hypertriglyceridemia in patients with enterocutaneous fistulas. Clin Nutr. 2009 Mar 25. [Epub ahead of print].

OPȚIUNI DIAGNOSTICE. UROPATIILE MALFORMATIVE LA COPII DE VÂRSTĂ FRAGEDĂ

Eva Gudumac, Victoria Celac, Vergil Petrovici, Jana Bernic, Ion Zaharia
Centrul Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu”
Catedra de Chirurgie Pediatrică a USMF „Nicolae Testemițanu”

Summary

Diagnosis aspects. The congenital malformations of urinary tract in children of early age

The article is based on the histologic research analysis of segments affected of ureter in 83 patients aged from 1,5 months – 3 years with congenital malformations of urinary tract admitted to the National Scientific and Practical Center of Pediatric Surgery „Natalia Gheorghiu” for last three years. The received changes result of histologic investigation can serve as diagnosis markers in the improvement of surgical techniques and the postoperative forecast.

Rezumat

Lucrarea analizează rezultatele examenului histopatologic al pieselor operatorii ale ureterului afectat la 83 pacienți în vârstă 1,5 luni – 3 ani cu uropatii malformative rezolvate medico-chirurgical în Centrul Național Științifico-practic de Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu” în ultimii trei ani. Modificările obținute prin prisma examenului histopatologic pot servi ca markerii diagnostici în ameliorarea tehnicilor chirurgicale și pronosticului postoperator.