

Dificultăți în diagnosticul apendicitei acute la gravide

V. Guzun

Catedra chirurgie generală-semiologie, USMF „Nicolae Testemițanu”

Difficulties in Diagnosis of Acute Appendicitis During Pregnancy

Acute appendicitis (AA) is the most common non-obstetrical abdominal condition, requiring surgical intervention during pregnancy, and potentially life threatening for mother and fetus. According to various reports, AA develops in from 1:500 to 1:6600 pregnancies. AA can occur in any period of pregnancy, but most often – during the first two trimesters. Anatomical and physiological changes resulting from pregnancy can alter the classical symptoms and signs of AA. This clinical uncertainty makes surgeons wait confirmatory signs or operate and accept the possibility of mistaken diagnosis and a negative laparotomy. Diagnostic delays tend to occur in pregnant patients for many reasons: (1) Misinterpretation of signs and symptoms of AA with the pregnancy, both by the patient and physician; (2) The pregnant abdomen is difficult to examine, where the classical signs of AA are hidden; (3) Absence of specific for AA changes in laboratory tests, as well as decreased diagnostic value and low safety of non-invasive and invasive diagnostic modalities. Probably, the diagnosis of AA in pregnancy should be based on a careful assessment of clinical data, a high index of suspicion and selective use of up-to-date tools of investigation. However, the cornerstone of management in pregnant patients with suspected AA remains clinical diagnosis, which requires a great experience, since diagnosis cannot always be based on classical symptoms.

Key words: acute appendicitis, pregnancy, laboratory parameters, ultrasonography, laparoscopy.

Сложности диагностики острого аппендицита у беременных

Острый аппендицит (ОА) – наиболее частое неакушерское заболевание живота, нуждающееся в хирургическом лечении во время беременности и потенциально угрожающее жизни матери и плода. Согласно различным данным, ОА развивается от 1:500 до 1:6600 беременностей. ОА может развиваться в любом периоде беременности, но наиболее часто – в течение первых двух триместров. Анатомические и физиологические изменения, обусловленные беременностью, могут изменить классические симптомы и признаки ОА. Эта клиническая неопределенность заставляет хирургов быть консервативными и ждать до проявления более ясной клинической картины или оперировать, допуская возможность ошибочного диагноза и негативной лапаротомии. Задержка диагностики у беременных объясняется многими причинами: 1 - неправильное толкование симптомов ОА в пользу признаков беременности, как врачом, так и больной; 2 - сложности обследования живота у беременных, где классические симптомы ОА скрыты; 3 - отсутствие специфических для ОА изменений лабораторных показателей, а также низкая диагностическая ценность и небезопасность применения неинвазивных и инвазивных инструментальных методов диагностики. Вероятно, диагноз ОА у беременных должен основываться на очень тщательной оценке клинических данных, высокой степени осторожности и выборочном использовании дополнительных современных методов исследования. Краеугольным камнем ведения беременных с подозрением на ОА остается клиническое обследование, которое требует большого личного опыта, так как не всегда опирается на классические признаки.

Ключевые слова: острый аппендицит, беременность, лабораторные показатели, ультрасонография, лапароскопия.

Introducere

Apendicita acută (AA) este cea mai frecventă boală abdominală neobstetricală care necesită un tratament chirurgical în timpul sarcinii [1] și pune în pericol viața mamei și a fătului [2]. Potrivit diverselor surse, AA se dezvoltă de la 1:500 la 1:6600 sarcini [2, 3, 4, 5]. Se consideră că astfel de variații mari ale frecvenței raportate a AA sunt determinate de caracteristicile regionale, de vârstă și de sistemul sănătății.

În literatura de specialitate s-a observat o diferență între incidența AA la bărbați și femei. Astfel, în prezent, în Statele Unite riscul efectuării apendicectomiei pe parcursul vieții la bărbați constituie 8,6%, și puțin mai mic pentru femei – 6,7% [6]. Din cauza incidenței mai reduse a AA la femei și a variațiilor de frecvență a bolii în diferite etape ale ciclului menstrual, există o teorie despre efectul protector al hormonilor sexuali feminini în dezvoltarea AA. Într-un studiu major controlat apărut recent, s-a depistat o relație inversă între AA și sarcină și s-a sugerat, că gestația poate avea un efect protector contra dezvoltării bolii [7]. Dar mai acceptată este părerea, că în pofida nivelului crescut de hormoni sexuali feminini în timpul sarcinii, frecvența AA nu diferă semnificativ între gravide și grupul general de pacienți, iar riscul de a se dezvolta AA la gravide nu este mai mare decât în populația generală a femeilor [5, 8, 9, 10].

AA se poate dezvolta în orice perioadă a sarcinii, dar cel mai des – pe parcursul primelor două trimestre. Astfel, frecvența AA în timpul primului trimestru variază de la 19% la 36% [4]. Cea mai mare incidență a bolii este notată în al doilea trimestru - de la 27% la 60% [4, 5]. Deși în al treilea trimestru frecvența AA puțin se reduce, variind de la 15% la 33%, în unele studii aceasta atinge 59% [4]. În general, în prima jumătate a sarcinii se înregistrează aproximativ 3/4 din toate observațiile de AA [1].

Evoluția normală a sarcinii este însoțită de o serie de caracteristici, care modifică considerabil starea anatomică și fiziologică a femeii. Aceste schimbări pot duce la o denaturare semnificativă a semnelor și simptomelor patologiilor abdominale acute. Cele mai severe complicații ale patologiilor chirurgicale în timpul sarcinii sunt rezultatul unor întârzieri în stabilirea diagnosticului și inițierea tratamentului. Deși gestația nu afectează incidența totală a AA [2], severitatea bolii la gravide, inclusiv numărul de perforații ale apendicelui vermiform și durata perioadei de la debutul bolii până la intervenția chirurgicală, sunt semnificativ mai sporite.

Frecvența perforațiilor apendiculare la gravide a fost raportată în peste 43% din cazuri, ceea ce depășește considerabil numărul de perforații la pacienții neobstetricali (5-20%) [10].

Mai mult ca atât, creșterea termenului sarcinii reduce precizia diagnosticului și este însoțită de o frecvență mai mare a perforațiilor și, în consecință, a complicațiilor [8].

Aproximativ cu 100 de ani în urmă, în 1908 E. A. Babler [11] a raportat peste 200 de apendicectomii în timpul sarcinii, însoțite de o rată a mortalității materne de 24% și de moarte fetală – în 40% cazuri (cu o creștere până la 78,8% în cazurile perforației apendicelui). Concluzia autorului în articolul său a devenit un aforism chirurgical, E. A. Babler declarând, că „mortalitatea de AA în timpul sarcinii reprezintă mortalitatea în urma întârzierii tratamentului”. Datele publicate în ultimii 10-20 de ani demonstrează clar, că mortalitatea maternă în AA a scăzut la aproape 0%, în timp ce rata morbidității din partea fătului, inclusiv decesul neonatal precoce și travaliul prematur sunt minime (3-8%) [4]. Cu toate acestea, faptul respectiv se datorează mai degrabă realizărilor în anestezie, terapia intensivă, neonatologie și introducerii antibioticoterapiei, decât îmbunătățirii diagnosticului AA în timpul sarcinii [4].

Astfel, pentru a evita managementul eronat al bolnavilor sau întârzierea tratamentului necesar, diagnosticul ar trebui să țină cont de schimbările anatomice și fiziologice în organismul femeilor în timpul sarcinii.

Manifestări clinice

Diagnosticul AA tradițional se bazează pe datele examenului clinic și măsurile diagnostice suplimentare, cum ar fi parametrii de laborator, metodele imagistice neinvazive și invazive [12]. Deși standardele diagnostice în cazul AA la gravide nu diferă de cele aplicate la restul pacienților, la interpretarea istoricului bolii și a examenului clinic ar trebui să se țină cont de modificările fiziologice și anatomice ale abdomenului, determinate de sarcină [1]. Tabloul clinic al AA depinde de termenul gestației, severitatea procesului patologic și localizarea apendicelui vermiform.

Astfel de acuze clasice pentru AA, precum durerile abdominale, greața și voma, anorexia sunt atât de tipice pentru o sarcină normală, încât adresarea pentru asistență medicală specializată nu rareori este foarte tardivă. La gravidele cu AA intervalul de timp scurs de la debutul bolii până la spitalizare adesea depășește 24 de ore [4]. Totodată, există o tendință certă a pacientelor de a vizita diferiți doctori, precum obstetricieni, gastroenterologi și medici de familie, înainte de a contacta serviciul de asistență medicală urgentă.

Dificultatea depistării AA în termeni precoce ai sarcinii se datorează faptului, că disconfortul abdominal, constipațiile, micțiunile frecvente adesea însoțesc sarcina normală. Durerile abdominale sunt tipice în cazul unor astfel de complicații, cum ar fi iminența de avort spontan sau sarcina extrauterină eruptă [1, 2], iar anorexia, greața și voma pot fi dificil de distins de simptomele asociate cu toxicoză gravidelor [1, 2, 9].

Semnul cel mai caracteristic al AA este durerea în regiunea iliacă dreaptă [2, 3]. Într-un caz tipic, durerea apare brusc, spontan, debutul acesteia nu este asociat cu consumul alimentelor sau efortul fizic. Deseori inițial apar dureri difuze sau colicative în epigastru sau în regiunea ombilicală, care după 4-6 ore se deplasează și se localizează în fosa iliacă dreaptă

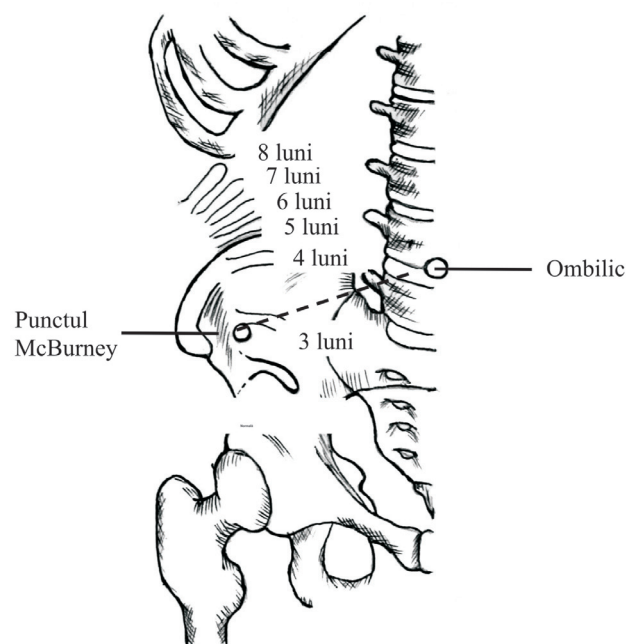


Fig. 1. Situația apendicelui în diferite perioade ale sarcinii (conform J. L. Baer) [13].

(simptomul Kocher). În pofida postulatelor obstetricale clasice [13], acest simptom poate fi apreciat și la gravide [2].

Odată cu creșterea termenului sarcinii, diagnosticul AA devine mai complex. În studiul clasic, realizat de către J. L. Baer [13], care în 1932 a analizat poziția cecului și a apendicelui cu ajutorul irigoscopiei la 78 de femei, s-a demonstrat că începând cu termenul de 20 de săptămâni de sarcină, apendicele vermiform se deplasează progresiv în direcție craniană și posterioară, în timp ce vârful acestuia este întors medial de către uterul gravid. Apendicele atinge nivelul ombilicului spre termenul de 20 de săptămâni de gestație, iar nivelul crestei iliace – la 24 de săptămâni (fig. 1). Prin urmare, în al doilea trimestru al sarcinii durerea abdominală este percepută de către bolnavi la nivelul ombilicului, iar în al treilea trimestru – în hipocondrul drept [13, 14].

Totodată, localizarea atipică a durerii abdominale nu este singurul factor, care duce la interpretarea mai dificilă a sindromului algic în cazul AA la gravide. Volumul uterului în timpul sarcinii crește de aproximativ 20 de ori în comparație cu starea obișnuită [8]. Uterul mărit produce presiune asupra altor structuri intraperitoneale și izolează apendicele de peritoneul visceral și parietal, prevenind „iritarea” ultimilor în cazul inflamației organului abdominal [8]. Modificările enumerate duc la reducerea capacității gravidei de a localiza durerea în timpul examinării, și complică și mai mult procesul diagnostic [9].

Următoarele, după importanță, semne ale AA sunt greața și voma. Într-un tablou clinic tipic voma este unică și are un caracter reflector. Se consideră, că vomelile multiple mărturisesc despre prezența procesului distructiv în apendice și peritonită avansată. Mai puțin caracteristice sunt alte simptome dispeptice: balonarea abdomenului, constipația sau anorexia.

Cu toate acestea, în timpul sarcinii survin schimbări în fiziologia sistemului digestiv, care pot duce la o serie de fenomene similare. Ca rezultat al relaxării musculaturii ne-

tede sub acțiunea progesteronului și deplasării intestinului de către uter spre regiunile superioare, laterale și posterioare ale abdomenului, crește timpul tranzitului conținutului prin intestinul subțire și se mărește reabsorbția lichidelor în colon [15]. Aceasta explică probabilitatea mare a constipațiilor și a altor semne dispeptice în timpul sarcinii.

Mai mult ca atât, tonusul sfincterului esofagian inferior în timpul sarcinii este redus [15]. Acest fapt, împreună cu evacuarea mai lentă din stomac, diminuarea motilității și compresia organelor abdominale în timpul sarcinii, nu rareori pot conduce la disfagie, greață, vomă și chiar la creșterea riscului de aspirație pulmonară [9, 15].

Astfel, greața, vomela, constipațiile și dispepsia sunt caracteristice pentru pacienții obstetricali și pot reprezenta manifestări ale sarcinii, atât în termeni precoce, cât și tardivi, și nu sunt neapărat semne specifice ale AA [1, 3].

De asemenea, foarte caracteristică, nu însă și specifică pentru AA, este creșterea temperaturii corpului până la nivelul subfebril. S-a demonstrat că doar 25-50% dintre gravidele cu AA au avut febră la spitalizare [3, 8, 9]. Astfel, febra nu poate fi considerată un semn veridic de AA în timpul sarcinii [8].

Simptomatologia

Semnele importante ale AA sunt durerea, contractura musculară și simptomele de iritație peritoneală la palpare în regiunea iliacă dreaptă, maximale – în punctul McBurney.

Cu toate acestea, contractura musculară de protecție și simptomele de iritație a peritoneului nu sunt specifice pentru AA la gravide și pot fi apreciate mult mai rar [3]. Rezistența musculară abdominală și semnele peritoneale devin mai puțin localizate și sunt depistate difuz în partea dreaptă a abdomenului, căci mărirea volumului abdomenului condiționată de uterul gravid, va conduce la îndepărtarea foițelor peritoneale, viscerală și parietală, de sursa inflamației – apendicele și cecul [15]. Prin urmare, în a doua jumătate a sarcinii toate durerile la palpare în regiunea flancului drept sau a hipocondrului drept necesită a fi considerate ca posibile semne de inflamație a apendicelui vermiform.

Mai mult ca atât, contractura musculară în termeni tardivi ai sarcinii poate fi mai puțin evidentă din cauza extinderii, rigidității naturale și slăbirii peretelui abdominal anterior [15]. Acest fapt poate explica de ce simptomul Rovsing (impulsiunea bruscă în regiunea iliacă stângă cauzează dureri pe dreapta) și simptomul psoas-ului (aparitia durerilor în fosa iliacă dreaptă la ridicarea piciorului drept sau la rotația internă a acestuia) în AA la gravide sunt absente în 2/3 cazuri [15].

Pentru a diferenția încordarea autentică a musculaturii peretelui abdominal de cea cauzată de uterul gravid, se utilizează următoarea manevră diagnostică. Pacienta este examinată în decubit lateral stâng, uterul deplasându-se astfel lateral și facilitând palparea hemiabdomenului drept. Un alt simptom util în diagnosticul apendicitei acute la etapele tardive ale sarcinii este așa-numitul simptom „Sitkovski invers”. Spre deosebire de simptomul clasic, în acest caz durerea se accentuează în decubit lateral pe dreapta, ca urmare a compresiunii cecului și apendicelui vermiform inflammat de către uterul mărit în dimensiuni. Un semn similar este descris de Adler: la poziția

pacientei în decubit dorsal se apreciază punctul de durere maximă, apoi pacienta este trecută în decubit pe stânga – diminuarea durerii indică AA [1, 8].

Cu toate acestea, mulți autori consideră, că nu există nici un simptom incontestabil, care poate indica prezența inflamației acute a apendicelui vermiform la gravide, iar simptomele „clasice” ale AA în timpul sarcinii sunt înșelătoare și nesigure [16].

Ar trebui remarcată o altă caracteristică anatomică asociată cu sarcina, care poate influența negativ evoluția AA. Uterul mărit previne sau limitează deplasarea omentului spre zona inflamației apendiculare, ceea ce poate împiedica localizarea infecției intraabdominale [8].

Un alt semn caracteristic al AA îl reprezintă tahicardia, nivelul căreia este în concordanță cu temperatura corpului și care crește împreună cu progresia inflamației în apendicele vermiform. Cu toate acestea, pentru a evita interpretarea falsă a datelor clinice, ar trebui să se conștientizeze existența a mai multor efecte fiziologice cardio-vasculare și pulmonare, ce apar la femeile gravide.

Debitul cardiac în timpul sarcinii se mărește cu 30-50%, sau de la 4-4,5 litri pe minut la 6 litri pe minut [15, 17]. Această majorare survine deja în primul trimestru, iar apogeul creșterii este atins în al doilea trimestru, la aproximativ 24 de săptămâni ale sarcinii [15]. Sensul fiziologic al modificărilor hiperdinamice în sistemul cardio-vascular pe parcursul sarcinii constă în majorarea circulației sangvine, în primul rând în uter, dar și în rinichi. Totodată, direcționarea fluxului sanguin spre aceste organe nu este însoțită de fenomenul de furt, care duce la deteriorarea circulației sangvine a altor structuri anatomice. Chiar înainte de naștere fluxul sanguin la nivelul uterului poate fi mai mare de 500 ml/min, reprezentând 20% din debitul cardiac [17].

Concomitent cu creșterea debitului cardiac se produce scăderea rezistenței vasculare sistemice, care la mijlocul gestației este urmată de micșorarea presiunii arteriale sistolice cu 5-10 mm Hg și cu 10-20 mm Hg – a celei diastolice [17]. Aceste modificări vasculare (creșterea debitului cardiac și reducerea rezistenței periferice) duc în comun la accelerarea pulsului cu 10-15 bătăi pe minut, comparativ cu nivelul obișnuit [17]. Astfel, pentru femeile gravide este caracteristică tahicardia fiziologică în combinație cu o anumită hipotonie arterială, ceea ce reduce importanța accelerării pulsului, ca un semn al AA.

Diagnosticul diferențial

Durerea în partea inferioară dreaptă a abdomenului nu reprezintă un semn incontestabil de AA la gravide nu doar din cauza deplasării apendicelui. Durerile abdominale pot fi provocate și de multe alte patologii, care ar putea să se dezvolte în timpul sarcinii. În procesul depistării AA în timpul sarcinii ar trebui să se țină cont de numărul mai mare de patologii, cu care este necesară efectuarea diagnosticului diferențial, decât la pacienții neobstetricali [10, 15]. Patologiile capabile să simuleze simptomele AA în timpul sarcinii pot fi clasificate în gastroenterologice, retroperitoneale și ginecologice sau obstetricale (tab. 1).

Tabelul 1

Diagnosticul diferențial al AA în timpul sarcinii [9, 10]

Patologii gastroenterologice
Limfadenită mezenterială
Boala Crohn
Diverticulită
Colecistită
Hernie inghinală sau ventrală
Ocluzie intestinală
Diverticulul Meckel
Pancreatită
Ulcer gastroduodenal
Epiploidită
Enterocolită
Tumori (cancer colorectal)
Hematom al mușchiului rect abdominal
Ruptură spontană a adenomului hepatic
Patologii retroperitoneale
Pielonefrită
Nefrolitiază și urolitiază
Hidronefroza
Hematom retroperitoneal
Patologii ginecologice/obstetricale
Contractții uterine
Naștere prematură
Sarcină ectopică
Decolare precoce a placentei
Torsiune a ovarului
Erupție a chistului ovarian
Preeclampsie
Salpingită
Corioamnionită
Patologii inflamatorii ale bazinului
Abces tubo-ovarian

Diagnosticul de laborator

Se consideră că datele examinărilor de laborator au o anumită valoare în diagnosticul AA la gravide. De obicei în cazul AA este notată creșterea numărului leucocitelor în sângele periferic până la $12-15 \times 10^9/l$, cu preponderență a celulelor polimorfonucleare și o limfopenie relativă [1, 4]. În funcție de nivelul leucocitozei și a devierii spre stânga în formula leucocitară, se poate judeca în mod indirect despre prezența unui proces inflamator, cum ar fi AA, precum și gradul de severitate al modificărilor morfologice în apendicele vermiform [4, 8, 9, 17].

Cu toate acestea, rezultatele raportate în cadrul studiilor clinice sunt contradictorii. Astfel, unii autori raportează doar despre o creștere modestă a numărului total de leucocite din sânge în AA pe parcursul sarcinii [2]. Într-un alt studiu s-a constatat o majorare semnificativă a numărului de leucocite la gravidele cu AA, comparativ cu cele fără AA, iar față de persoanele sănătoase din grupul de control numărul de leucocite în ambele loturi de studiu a fost mai mare [12]. De asemenea există studii, în care s-a raportat, că gravidele cu AA au avut valori normale ale leucocitelor în sânge [14]. Așadar, deși leucocitoza reprezintă un factor important în analiza multivariată, semnificația practică a acesteia este foarte redusă.

În afară de aceasta, la evaluarea rezultatelor examinărilor ar trebui să se țină cont de faptul că valoarea parametrilor convenționali de laborator variază la femeile gravide. Însăși sarcina induce creșterea numărului de leucocite în sânge până la $10-16 \times 10^9/l$ – în trimestrele al doilea și al treilea, în lipsa sursei de infecție [8], și până la $20-30 \times 10^9/l$ – la începutul travaliului [3, 17]. Prin urmare, interpretarea leucocitozei la gravide necesită precauție [3].

În organismul femeii gravide de asemenea intervin procese fiziologice, care modifică indicii normali ai eritrocitelor, hemoglobinei și hematocritului. Volumul sângelui circulant în timpul sarcinii crește cu până la 40%, în timp ce numărul de eritrocite se majorează doar cu 25% [16, 17]. Aceasta duce la o anemie „fiziologică” relativă cauzată de sarcină, cu reducerea hematocritului până la aproximativ 30-35%, îndeosebi începând cu sfârșitul trimestrului al doilea [16, 17].

În timpul sarcinii crește și capacitatea de coagulare sangvină, care se datorează majorării producerii de către ficat a factorilor de coagulare – II, VII, VIII, IX și X [15]. Concomitent, după termenul de 20 săptămâni uterul mărit se află la nivelul bifurcației vaselor magistrale (clinic, la nivelul ombilicului) și în poziția pacientei în decubit dorsal comprimă vena cavă inferioară [17]. Creșterea sintezei factorilor de coagulare în asociere cu staza venoasă determinată de sarcină, crează o stare de hipercoagulare, când riscul complicațiilor tromboembolice poate spori de 4-6 ori [15]. Această observație este importantă pentru chirurgii, care trebuie să efectueze gravidelor intervenții neobstetricale mari, însoțite de imobilizarea impusă în perioada postoperatorie.

Analiza urinei – investigație de rutină, dar necesară la toți pacienții cu suspexie de AA. Practica arată că de cele mai multe ori diagnosticul inițial eronat la gravidele cu AA este atribuit patologiei urologice [9]. Trebuie remarcat faptul, că microhematuria, piuria și proteinuria sunt depistate la gravidele cu AA în până la 20% cazuri [15]. Totodată aceste constatări, de obicei, nu mărturisesc despre patologia sistemului urinar și nu ar trebui să sustragă chirurgul de la diagnosticul inițial, bazat pe datele istoricului bolii și ale examenului clinic [1]. Sinteza progesteronului în timpul sarcinii duce la dilatarea ureterelor și stază urinară, care pot fi însoțite de modificări în urină [17]. În plus este cunoscut faptul, că schimbările reactive în urină se determină la jumătate din pacienții cu AA, confirmate în timpul intervenției chirurgicale.

În general trebuie să concluzionăm, că majoritatea studiilor pun în discuție utilitatea datelor de laborator pentru confirmarea sau excluderea diagnosticului de AA la gravide [2].

Ecografia abdominală

Tabloul clinic frust și reducerea valorii diagnostice a simptomelor, caracteristice AA în timpul sarcinii, determină sporirea importanței aplicării metodelor auxiliare de explorare pentru confirmarea sau excluderea patologiei. Un rol esențial îi revine ecografiei abdominale, care reprezintă o metodă neinvazivă și accesibilă și poate fi utilă pentru diferențierea altei patologii chirurgicale (colecistită, pancreatită, pielonefrită, ureterolitiază) sau ginecologice (torsiune a ovarului, chist ovarian, decolarea placentei, ruptura peretelui uterin, sarcină

ectopică) de AA [3, 8, 18]. Utilizarea scanării ultrasonore este esențială și pentru aprecierea stării fătului [5]. Ecografia facilitează determinarea termenului gravidității, aprecierea viabilității fătului, excluderea anomaliilor ereditare și aprecierea volumului lichidului amniotic [18].

Succesele obținute în tehnica examinării și interpretării rezultatelor sale fac din ultrasonografie o completare utilă a examenului clinic al gravidelor cu suspjecție de AA. Pentru o mai bună vizualizare a apendicelui vermiform în timpul examinării abdominale se utilizează o manevră specială, numită compresiune gradată [4]. În regiunea cadranelor abdominal inferior drept se aplică o compresiune cu emițătorul ecografic liniar, pledând pentru deplasarea gazelor și materiilor fecale în lumenul intestinal și apropierea regiunii amplasării apendicelui către zona vizualizării semnalului ultrasonor [18].

Descoperirile ultrasonografice care mărturisesc despre inflamația acută, includ mărirea diametrului apendicelui peste valorile normale de 6-8 mm [6], îngroșarea pereților săi și dilatarea lumenului, precum și absența capacității de compresiune [18]. Apendicita distructivă este apreciată la examenul ecografic după îngroșarea asimetrică a pereților, formarea abceselor, care pot comunica cu lumenul apendicular, prezența lichidului liber asociat în cavitatea peritoneală, prezența gazelor în peretele apendicelui, edemul țesuturilor adiacente [6, 18]. Locul vizualizării apendicelui de regulă coincide cu zona de durere și contractură musculară maximă.

Dificultățile tehnice ale examenului ecografic în AA la gravide sunt mai mari decât la pacienții neobstetricali [18]. Acest fapt se datorează uterului mărit, care îngustează fereastra ecografică de vizualizare, face compresiunea mai dificilă și deplasează ansele intestinale într-o zonă compactă cu un conținut intraluminal de gaze elevat [18].

Trebuie de menționat că rezultatele examenului ultrasonor sunt destul de subiective și, în mare măsură, depind de medicul examinator. Din acest motiv trebuie evitată supraaprecierea rezultatelor examinărilor realizate tehnic neadecvat. Cu această remarcă, sensibilitatea ecografiei în diagnosticul AA la paciențele obstetricale depășește 80%, iar specificitatea – 90% [15].

Dificultățile legate de diagnosticul ultrasonor constau în faptul, că pentru a exclude AA este necesară vizualizarea perfectă a apendicelui normal. Totodată, vizualizarea apendicelui normal este mult mai complexă decât a celui inflamăat, îndeosebi la persoanele obeze, cuareză intestinală, situarea atipică a apendicelui vermiform, precum și la gravide [6]. Prin urmare, mulți investitori susțin, că diagnosticul de AA nu poate fi exclus doar din simplul motiv, că rezultatele examenului ecografic sunt negative [8]. Alții manifestă un scepticism și mai mare, constatând că în 80% cazuri suspectate de AA la gravide, rezultatele ecografice au fost definite ca neremarcabile sau neveridice [18]. Trebuie să se presupună, că rezultatele foarte bune ale ecografiei de urgență au fost obținute doar în studiile unor entuziaști în ultrasonografie și a specialiștilor foarte motivați.

În plus, deși se crede că ecografia este o metodă inofensivă pentru mamă și făt, în realitate nu este tocmai așa. Efectul advers al ultrasunetului este determinat de eliberarea energiei termice la dispersia undelor ultrasonore și așa-numita

„cavitație” – un fenomen, care constă în formarea bulelor microscopice de gaz la contactul lichidului cu aerul [16].

Tomografia computerizată și rezonanța magnetică nucleară

În prezent tomografia computerizată (CT) și rezonanța magnetică nucleară (RMN) sunt tot mai frecvent utilizate la pacienții neobstetricali pentru diagnosticarea AA în cazuri dificile, îndeosebi la bolnavii cu obezitate concomitentă. Drept semn patologic este considerată depistarea în timpul examenului a apendicelui îngroșat, umplut cu lichid, diametrul căruia depășește 7 mm [5].

În studiile recente s-a raportat despre aplicarea CT și RMN la femeile gravide cu suspjecție de AA, însă cu includerea unui număr redus de observații. Autorii respectivi sunt convingși că sensibilitatea, specificitatea și precizia diagnostică a CT și RMN în identificarea AA sunt mai înalte față de cele ale ecografiei [6]. Principalele avantaje ale acestor metode includ lipsa de subiectivitate și dependența mai redusă a datelor de investigator, reproductibilitatea mai bună a rezultatelor examinării de la clinică la clinică și vizualizarea mai ușoară a apendicelui normal, neinflamăat.

Cu toate acestea, principiul de acțiune al CT este bazat pe utilizarea radiației ionizante, care poate prezenta pericol pentru mamă și făt. Totodată, la efectuarea tomografiei abdominale, doza de radiație recepționată de către făt constituie 0,8-3 rad [9]. Datele cu privire la efectele nocive ale diverselor doze de radiație sunt obținute din studiile experimentale pe animale, observațiile asupra oamenilor după iradiere accidentală, precum și studiile despre efectele bombei atomice [16]. Este stabilit că efectul cel mai nociv al radiației apare în timpul perioadei de proliferare rapidă a celulelor, care durează aproximativ de la 1 până la 25 de săptămâni de gestație. Doza de radiație sumară, admisibilă în această perioadă, este sub 50-10 rad [10]. În timpul primelor 2-3 săptămâni de sarcină, când celulele încă nu sunt specializate, expoziția la radiație provoacă perturbări de implantare și moartea nedetectată a embrionului. În perioada 2-8 săptămâni – timpul celei mai active organogeneze, riscul acțiunii radiației constă în pericolul de avort spontan și malformații. De la 8 la 15 săptămâni radiația inhibă dezvoltarea neuronilor, care ulterior poate să se evedențieze prin retardare mentală și microcefalia fătului [9].

Un alt pericol al radiației în timpul sarcinii constă în creșterea riscului de dezvoltare a hemoblastozelor la copil. Incidența obișnuită a cancerului și leucemiei la copii este aproximativ 0,2-0,3% [16]. Radiația poate majora riscul cancerului cu 0,06% pentru fiecare 1 rad, primit de făt [9].

Deși se consideră, că dozele de radiație utilizate în CT sunt suficient de mici pentru a se crede că sunt inofensive, până în prezent nu există indicații concrete cu privire la utilizarea metodei în diferite trimestre ale sarcinii. Majoritatea autorilor recomandă, acolo unde este posibil, limitarea aplicării metodelor radiologice de examinare sau cel puțin utilizarea acestora după 9-12 săptămâni de sarcină (adică, la finalizarea organogenezei) [9].

Principiul fizic, folosit la RMN, diferă de cel utilizat în CT. Rezonanța magnetică nu emană radiație, ci folosește undele radio în interiorul câmpurilor magnetice [16].

RMN de asemenea este utilizată ca metodă de diagnostic în cazurile suspecte de AA la gravide. În prezent nu există observații clinice veridice, care ar confirma un oarecare efect advers al undelor radio în timpul sarcinii [16]. Din acest motiv conform opiniei acceptate, RMN este mai sigură decât CT, dar pentru a dovedi această afirmație nu sunt oferite date suficiente. Comitetul de siguranță al SMRI (*Society for Magnetic Resonance Imaging*) are o atitudine mult mai conservatoare și susține, că ar trebui să se evite utilizarea RMN în primul trimestru al sarcinii, iar toate femeile gravide trebuie să fie informate despre potențialele riscuri ale investigației [19].

Există de asemenea factori paramedicali, care limitează utilizarea CT și RMN în diagnosticul AA la gravide și aceștia nu trebuie omiși. Deseori există dificultăți pur tehnice asociate cu incapacitatea de trecere prin scanner a femeilor cu termeni avansați ai sarcinii [1]. Mai mult, chiar și în centrele clinice bine dotate cu aparatură, investigațiile paraclinice sofisticate rareori sunt accesibile timp de 24 de ore, zi și noapte, iar însăși examinarea este costisitoare [16].

Așadar, deși CT și RMN pot fi utile pentru diagnosticul AA la gravide, aplicarea acestora poate fi însoțită de efecte adverse grave și incomplet studiate atât la mamă cât și la făt. În plus, un diagnostic bazat preponderent pe metode imagistice poate fi economic nerentabil și poate duce la întârzierea examenului clinic repetat complet și oportun [6, 10].

Laparoscopia

La etapa actuală diagnosticul patologiilor asociate cu simptome, caracteristice pentru AA, cu ajutorul laparoscopiei se bucură de o largă răspândire. În timpul laparoscopiei cel mai frecvent se efectuează diagnosticul diferențial între AA și astfel de patologii, cum ar fi chistul ovarian, salpingooforita acută, sarcina ectopică, colecistita acută. Se consideră că la un termen mic de graviditate metoda laparoscopică de diagnostic nu diferă de cea utilizată la ceilalți bolnavi.

Cu toate acestea, siguranța laparoscopiei în timpul sarcinii este dubioasă și până în prezent constituie o problemă nesoluționată definitiv [3]. Problemele principale sunt reprezentate de potențiala scădere a fluxului sangvin la nivelul uterului din cauza presiunii abdominale crescute și absorbția posibilă a dioxidului de carbon de către făt [3]. În cadrul unui studiu experimental s-a demonstrat, că insuflarea de CO₂ pentru instituirea pneumoperitoneului este însoțită de hipoxia, acidoza, și hipercapnia mamei și a fătului. Studiile experimentale indică faptul, că acidoza fetală în timpul laparoscopiei poate fi de un grad mai mare decât cel prognozat [20]. Virtual, nimeni nu cunoaște care este reacția fătului la acest stres.

Recomandarea standard pentru instalarea pneumoperitoneului cu CO₂ include necesitatea asigurării hiperventilației mamei pentru a exclude acidoza fetală. Totodată, în studii experimentale pe animale simpla hiperventilare nu a fost suficientă pentru prevenirea hipercapniei și acidozei [20].

În plus, deși laparoscopia în multe cazuri permite stabilirea diagnosticului corect, însăși examinarea reprezintă un procedeu invaziv. Efectuarea laparoscopiei în termenii tardivi ai sarcinii este foarte dificilă sau chiar imposibilă din punct de vedere tehnic din cauza pericolului traumatizării directe

a uterului mărit cu trocarul sau acul Veress [3]. Prin urmare mulți practicieni recomandă termenul de 26-28 săptămâni de sarcină ca termen maxim pentru utilizarea laparoscopiei [5], deși există date privind efectuarea cu succes a laparoscopiilor în termeni mai târzi de 30 de săptămâni [9]. În general, există un acord comun asupra faptului, că complexitatea laparoscopiei diagnostice devine deosebit de înaltă cu creșterea termenului gestațional (adică, cu majorarea dimensiunilor uterului), astfel încât efectuarea acestui procedeu trebuie să se bazeze pe evaluarea individuală [1].

Concluzii

Așadar, modificările anatomice și fiziologice, cauzate de sarcină, pot schimba simptomele clasice și semnele de AA [5, 8]. Această incertitudine clinică îi impune pe chirurghi să ia o atitudine conservatoare și să aștepte până la apariția unui tablou clinic mai clar sau să opereze, acceptând posibilitatea diagnosticului eronat și a laparotomiei negative. Dilema clinică pentru medici este agravată și prin faptul, că diagnosticul tardiv al AA în timpul sarcinii se asociază cu creșterea morbidității și a mortalității atât din partea mamei, cât și a fătului.

Diagnosticul întârziat al AA la gravide se explică prin mai multe motive:

- 1) Interpretarea eronată a simptomelor AA în favoarea semnelor sarcinii, atât de către medic, cât și de pacientă.
- 2) Dificultatea examinării abdomenului la gravidă, în condițiile când simptomele clasice ale AA sunt ascunse.
- 3) Lipsa modificărilor specifice pentru AA în parametrii de laborator, precum și valoarea diagnostică redusă și nesiguranța utilizării examinărilor non-invazive și invazive.

În general, modificările anatomice, cauzate de uterul gravid, manifestările normale ale sarcinii, răspunsul inflamator fiziologic (numărul elevat de leucocite în sânge și devierea spre stânga în formula leucocitară), numărul mare de patologii, care necesită diagnostic diferențial, reduc precizia diagnostică a AA la gravide, variind de la 36% la 86% [12, 13, 15].

Probabil, diagnosticul de AA în timpul sarcinii trebuie să se bazeze pe o evaluare minuțioasă a datelor clinice, un grad înalt de suspiciune și utilizarea selectivă a unor metode sofisticate de investigare [1, 10]. Cu toate acestea, piatra de temelie a managementului gravidelor cu suspecție de AA rămâne examinarea clinică, care necesită o experiență personală vastă deoarece nu întotdeauna se bazează pe simptomele clasice [1, 10].

Bibliografie

1. Brown JJ, Wilson C, Coleman S, et al. Appendicitis in pregnancy: an ongoing diagnostic dilemma. *Colorectal Dis.* 2009;11(2):116-22.
2. Mourad J, Elliott JP, Erickson L, et al. Appendicitis in pregnancy: new information that contradicts long-held clinical beliefs. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182(5):1027-9.
3. Sharp HT. The acute abdomen during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 2002;45(2):405-13.
4. Héé P, Viktrup L. The diagnosis of appendicitis during pregnancy and maternal and fetal outcome after appendectomy. *Int J Gynaecol Obstet.* 1999;65(2):129-35.
5. Gilo NB, Amini D, Landy HJ. Appendicitis and cholecystitis in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 2009;52(4):586-96.
6. Old JL, Dusing RW, Yap W, et al. Imaging for suspected appendicitis. *Am Fam Physician.* 2005;71(1):71-8.

7. Andersson RE, Lambe M. Incidence of appendicitis during pregnancy. *Int J Epidemiol.* 2001;30(6):1281-5.
8. Zhang Y, Zhao YY, Qiao J, et al. Diagnosis of appendicitis during pregnancy and perinatal outcome in the late pregnancy. *Chin Med J (Engl).* 2009;122(5):521-4.
9. Parangi S, Levine D, Henry A, et al. Surgical gastrointestinal disorders during pregnancy. *Am J Surg.* 2007;193(2):223-32.
10. Pastore PA, Loomis DM, Sauret J. Appendicitis in pregnancy. *J Am Board Fam Med.* 2006;19(6):621-6.
11. Babler EA. Perforated appendicitis complicating pregnancy. *JAMA.* 1908;51:1310.
12. Ueberrueck T, Koch A, Meyer L, et al. Ninety-four appendectomies for suspected acute appendicitis during pregnancy. *World J Surg.* 2004;28(5):508-11.
13. Baer JL, Reis RA, Arens RA. Appendicitis in pregnancy with changes in position and axis of the normal appendix in pregnancy. *JAMA.* 1932;98:1359-64.
14. Masters K, Levine BA, Gaskill HV, et al. Diagnosing appendicitis during pregnancy. *Am J Surg.* 1984;148(6):768-71.
15. Edwards RK, Ripley DL, Davis JD, et al. Surgery in the pregnant patient. *Curr Probl Surg.* 2001;38(4):213-90.
16. Melnick DM, Wahl WL, Dalton VK. Management of general surgical problems in the pregnant patient. *Am J Surg.* 2004;187(2):170-80.
17. Stone K. Acute abdominal emergencies associated with pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 2002;45(2):553-61.
18. Abu-Yousef MM. Ultrasonography of the right lower quadrant. *Ultrasound Q.* 2001;17(4):211-25.
19. Shellock F, Kanel E. Policies, guidelines and recommendations for MR imaging safety and patient treatment: SMRI safety committee. *J Magn Reson Imaging.* 1991;1(1):97-101.
20. Amos JD, Schorr SJ, Norman PE, et al. Laparoscopic surgery during pregnancy. *Am J Surg.* 1996;171(4):435-7.

Corresponding author
Guzun Vasile, Doctoral Student
Department of General Surgery and Semiology
Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University
20, Melesteu Street
Chisinau, MD-2001
Republic of Moldova
Telephone: 271181
E-mail: guzunvasica@rambler.ru

Manuscript received November 12, 2010; revised February 04, 2011

Fundamentarea științifică a nanomedicinii, nanofarmacologiei și nanofarmaciei

V. Gonciar¹, C. Scutari¹, I. Cekman², N. Gorceakova²

¹Catedra Farmacologie și farmacie clinică, USMF „Nicolae Testemitanu”, Chișinău

²Catedra Farmacologie, Universitatea Națională de Medicină „O. O. Bogomolet”, Kiev

Scientific Bases of Nanomedicine, Nanopharmacology and Nanopharmacy

In a review literary data and results of our own investigations of nanotechnologies, nanomedicine, nanopharmacology, nanopharmacy bases are summarized. Nanotechnologies are used in connection with such sciences as physics, chemistry, mechanics, biology, medicine, pharmacology, pharmacy, and materials technology. Modern nanotechnologies create favorable conditions for development of new highly effective drugs for treatment of different disorders. The necessity of through investigation is emphasized regarding new drugs' mechanisms of action and side effects and the development of pharmaceutical technologies of making new medicinal forms for successful use in medical practice.

Key words: nanosciences, nanotechnologies, nanomedicine, nanopharmacology, nanopharmacy.

Научные основы наномедицины, нанофармакологии и нанофармации

В обзорной статье обобщены данные литературы и результаты собственных исследований научных основ нанотехнологий, наномедицины, нанофармакологии и нанофармации. Сферы использования нанотехнологий связаны с такими науками как физика, химия, механика, биология, медицина, фармакология, фармация, материаловедение. Современные нанотехнологии создают условия для разработки новых высокоэффективных препаратов для лечения различных заболеваний. Сделан акцент на необходимость углубленного изучения механизмов действия новых препаратов и их побочных эффектов, а также на разработке фармацевтических технологий получения адекватных лекарственных форм с целью успешного применения в медицинской практике.

Ключевые слова: нанонаука, нанотехнологии, наномедицина, нанофармакология, нанофармация.

O nouă ramură a științei și industriei care studiază proprietățile fizice, fizico-chimice, biologice, farmacologice, farmaceutice, toxicologice ale nanoparticulelor, precum și

posibilitatea sintetizării și implementării lor cu ajutorul nanotehnologiilor în diferite sectoare economice, medicină și agricultură se numește nanoștiință [1, 2, 3]. Nanoparticula are o valoare de la 1 la 100 nanometri.