

## ARTICOLE ORIGINALE

# SPLENOPATIA PORTALĂ: EVALUARE ȘI REPERE CHIRURGICALE PORTAL SPLENOPTHY: EVALUATION AND SURGICAL POSSIBILITIES

Vladimir Cazacov, Vladimir Hotineanu, Vlada-Tatiana Dumbrava, Adrian Hotineanu, Eugeniu Darii  
Catedra 2 Chirurgie, USMF "Nicolae Testemițanu"

### Rezumat

Lucrarea de față analizează experiența Clinicii 1 Chirurgie în tratamentul multimodal al splenopatiei portale, de interes chirurgical. Studiul nostru evaluează intervențiile efectuate și rezultatele tratamentului chirurgical al unui lot de 387 bolnavi cu ciroză hepatică, splenopatie și hipersplenism sever asociat, realizat prin abord clasic sau laparoscopic. Se prezintă tehnicile chirurgicale și rezultatele postoperatorii.

### Summary

The study presents the analysis of Surgical Clinic 1 experience of multimodal treatment of portal splenopathy, in surgical aspect. Our study evaluated the performed interventions and the results of surgical treatment of 387 patients with liver cirrhosis, splenopathy and severe associated hypersplenism, performed by classic access or laparoscopic. There are presented the surgical techniques and postoperative results.

### Introducere

Splenopatia prin ciroză hepatică reprezintă un eveniment care apare în istoria naturală a bolilor cronice hepatice și hipertensiunii portale asociate [1, 13, 14]. Atât patologia cât și managementul terapeutic au suferit modificări importante în ultimul deceniu [4, 6, 8, 15]. Una dintre cele mai semnificative schimbări a înregistrat chirurgia hipertensiunii portale. În literatura de specialitate [2, 7, 14, 17] s-au evidențiat eforturi recente referitoare la îmbunătățirea selectării pacienților, care urmează să fie tratați chirurgical sau medical. Se remarcă faptul că aceștia, în stadiul actual al dezvoltării tehnicii chirurgicale și progreselor în anestezie și terapie intensivă, trebuie să beneficieze de o conduită eclectică și abordare interdisciplinară multimodală, medicală, endoscopică și chirurgicală electivă „clasică” sau „laparoscopică” [3, 5, 6, 8, 10, 16, 18]. Conduita terapeutică, indiferent de modalitatea la care ne-am referi, se hotărăște în funcție de numeroși factori: statusul pacientului; caracterul de urgență al intervenției; cauza și mecanismul patogenetic al HTP; potența și relațiile anatomice ale vaselor sistemului portal; prezența și gradul

hepatodepresiei, ascitei, encefalopatiei și hemoragiei [1, 2, 4, 7, 9, 14, 17]. Preocuparea pentru această temă se datorează frecvenței în creștere a cirozei hepatice și cazurilor cu splenopatie portală, asistând, uneori neputincioși, la evoluția progresivă, nefavorabilă, spre insuficiența hepatică ireversibilă și deces [2, 6, 13, 14]. Obiectivele acestui studiu au fost analiza tratamentului chirurgical, atât clasic cât și modern, adresat splenopatiei portale (SP), preocuparea noastră fiind orientată către alegerea unor tehnici și procedee chirurgicale bine puse la punct, ca indicație, timp și ampoare, în scopul unui consens diagnostic și terapeutic.

### Materiale și metode

Au fost analizate retrospectiv 387 cazuri cu boală hepatică cronică, internate și tratate în Departamentul chirurgie hepatobiliopancreatică a Spitalului Clinic Republican. În lotul de studiu au fost incluși pacienți cu simptomatologie specifică datorită splenopatiei portale, care au avut indicație pentru tratament chirurgical. Repartiția cazurilor pe ani de studiu este reprezentată în Fig. 1.

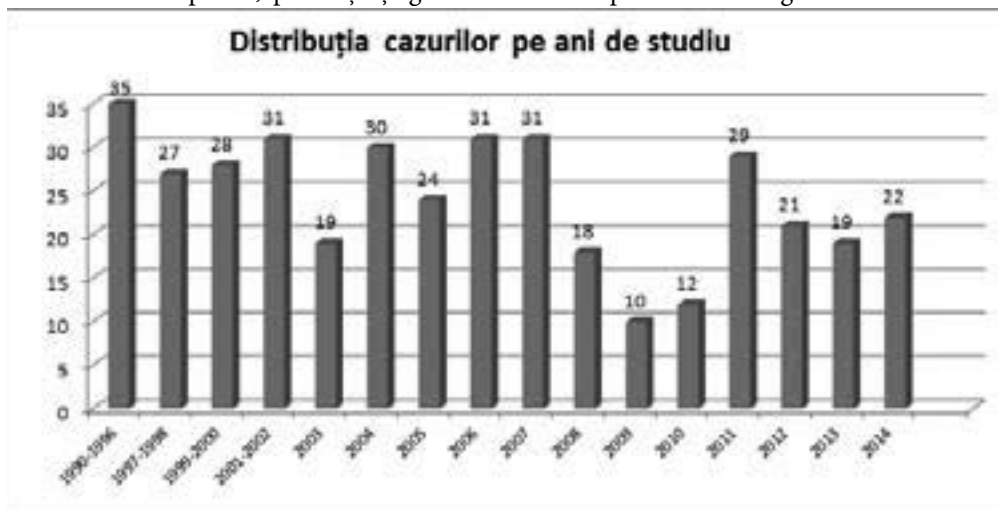
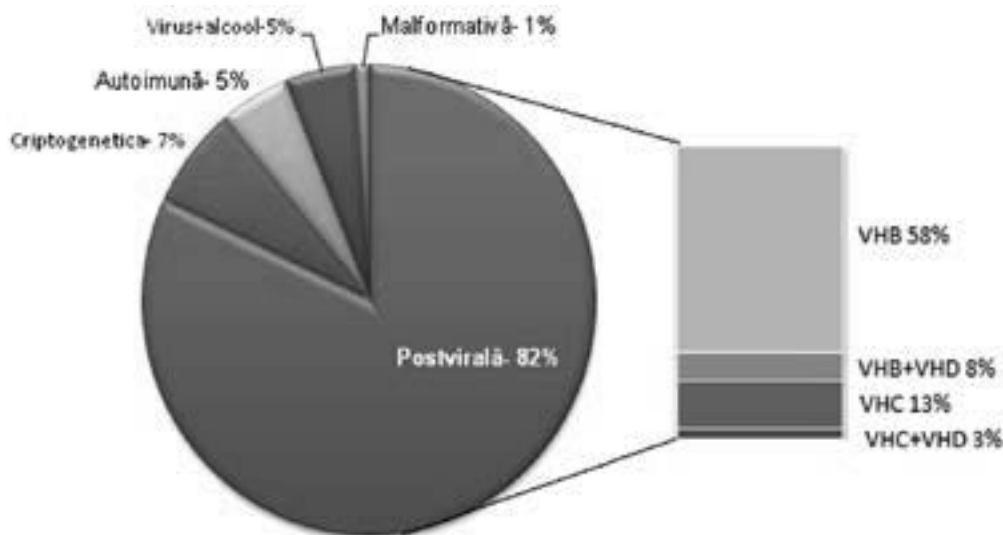


Fig. 1: Distribuția cazurilor pe ani de studiu.

Criteriile de includere în studiu au fost reprezentate de: pacienți cu diagnostic clar stabilit de hepatită cronică (32 pacienți) și ciroză hepatică compensată (355 pacienți), asociați cu hipersplenism sever și agravarea prognosticului bolii cronice hepatice. Nu au fost incluși pacienții cu ciroze

secundare sau parenchimatose și vascular decompensate, precum și cei cu splenopatie de origine hematologică. În ceea ce privește repartitia cazurilor după etiologia bolii hepatice, frecvența maximă se observă la hepatopatiile virale, fiind de 82% pe lotul studiat (Fig. 2).

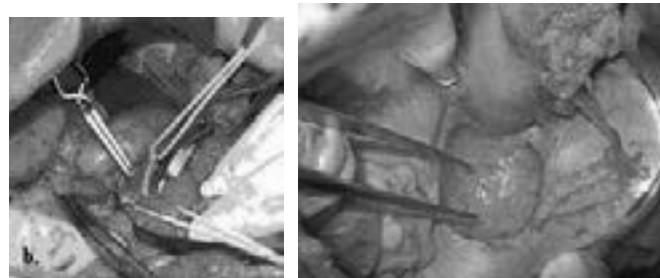
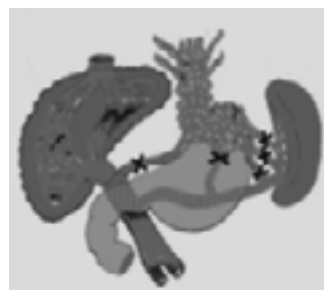


**Fig. 2:** Repartitia cazurilor în funcție de etiologie.

La fiecare pacient am întocmit o fișă de protocol, aceasta cuprinzând date anamnestice (vârsta, sexul, domiciliul, afecțiuni digestive în antecedente), date clinice obiective (icter, echimoze, epistaxis, gingivoragii, steluțe vasculare în teritoriul venei cave superioare, edeme, ascită, encefalopatie hepatică) și explorări paraclinice (investigații de laborator ca bilirubina, transaminazele hepatice, factorii de coagulare, albumina, ureea, creatinina, etc.; ecografia abdominală; ecoDopplerografia sistemului portal și CT; la necesitate, radiografia pulmonară; electrocardiograma). Toți pacienții au fost supuși examinării endoscopice superioare, indicațiile pentru efectuare acestuia fiind screening-ul varicelor esofagogastrice. La un număr de 251 de pacienți, preoperator, cu scop profilactic, s-a practicat ligaturarea endoscopică a varicelor esofagiene dilatate, cu risc hemoragic înalt; la alți 41 de pacienți – laparoscopia diagnostică.

### Rezultate

La 364 (94%) din numărul total de 387 cazuri selectate și operate, a fost practică splenectomia cu devascularizare azigo-portală Hassab-Kaliba asociată cu omentopexie, dintre care la 346 pacienți s-a intervenit prin metode clasice, iar la 41 pacienți (10,6%) prin metoda videolaparoscopică, trei cazuri fiind convertite la metoda clasică. Dintre intervențiile chirurgicale practicate se detașează și 14 anastomoze portocave: 11 spleno-renale distale și 3 omfalo-cave, care au fost realizate de elecție, după indicații bine definite, în situația în care anastomoza constituia o opțiune acceptabilă. În majoritatea cazurilor, acestea au fost intervenții de durată, laborioase, în special în ceea ce privește timpul efectuării șuntului portocav. Acestea sunt ilustrate în Fig. 3. La alți 9 pacienți (2,3%), cu sindrom hemoragipar sever și ascită, s-a adoptat o atitudine chirurgicală conservatoare, practicând operația Kaliba, suturarea pediculului vascular gastric stâng și a arterei lienale, omentopexie.



**Fig. 3:** Imagini intraoperatorii ce evidențiază diverse metode chirurgicale.

În timpul intervenției au fost necesare gesturi chirurgicale suplimentare, dictate de stadiul evolutiv al bolii hepatice și de complicațiile acesteia, sau de concomitențele patologice constatate intraoperator, care au necesitat operații simultane: colecistectomia (17 cazuri), apendicectomia (7 cazuri), hernioplastia (7 cazuri), rezecție de intestin (3 cazuri), drenarea externă a chistului pancreatic (1 caz).

Majoritatea intervențiilor chirurgicale (73%) au fost practicate în condiții tehnice precare (Fig. 4): splenomegalie gradul III-IV (94,4%), sindrom hemoragipar sever (71%), perisplenism important (47%), prezența nodulilor limfatici în hilul lienal (21%), coada pancreasului situată intrahilar (31%), varianta fasciculată a pediculului vascular splenic (7%).

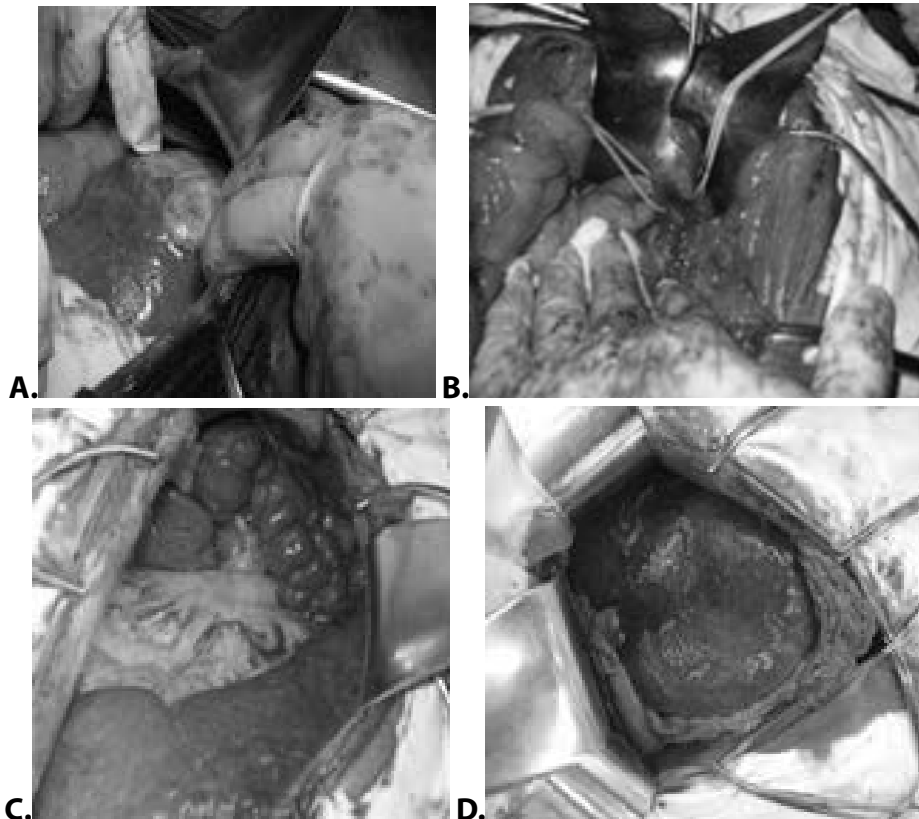
Monitorizând modificările anatomopatologice importante (Fig. 5), ca parametru al gravității afecțiunii hepato-splenice, cu eventuale repercusiuni asupra prognosticului, am



**Fig. 4:** Imagini intraoperatorii: relațiile anatomice ficat-splină (cazuistica clinicii).

evidențiat următoarele aspecte ale ficatului, splinei, axului vascular spleno-portal și ale altor organe intraabdominale: 5 cazuri de ficat malformat; 15 cazuri de infarct splenic; 2 cazuri

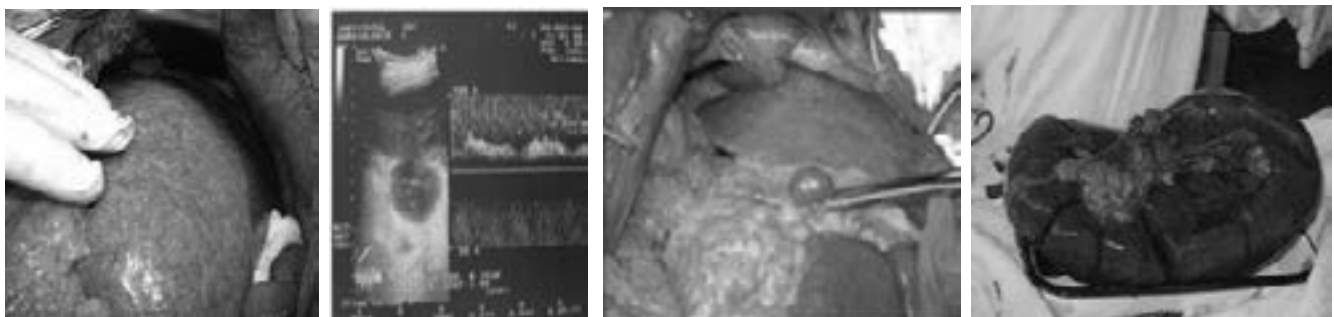
de anevrism al arterei splenice; 18 cazuri cu spline accesorii; 14 cazuri de hematom intrasplenic, asociat cu ruptură capsulară (5) și hematom perisplenic (4).



**Fig. 5:** Aspecte intraoperatorii (cazuistica clinicii): A. Infarct lienal; B. Anevrișm lienal; C. Ficat malformat; D. Hematom intrasplenic.

Splenomegalia este unul din factorii importanți ce stabilesc dificultățile tehnice. Dimensiunile intraoperatorii ale splinei au variat între 12 și 30 cm, cu o valoare medie de  $20,8 \pm 5,76$  cm. În observațiile noastre au fost 279 (72,1%) bolnavi cu splenomegalie masivă și 92 (29,3%) cu megasplină. Spline accesorii au fost descoperite la 11% bolnavi, localizate, după incidență, în ordine descrescătoare, în hilul lienal, în

ligamentul gastrolieal și gastrocolic și în omentul mare (Fig. 5). Dimensiunile ficatului au fost diferite, în funcție de caracterul și stadiul lezional hepatic. Hepatomegalia a fost prezentă în 31% cazuri, mai frecvent din contul lobului stâng; la 64% pacienți s-a determinat atrofia parenchimului hepatic, acompaniată de consistența dură a ficatului și contur neregulat (Fig. 6).



**Fig. 6:** Splenomegalie; splina accesorie, splenectomie (imagini intraoperatorii).

Explorarea intraoperatorie a pus în evidență leziuni cirogene macronodulare în 65% din cazuri, micronodulare – în 25% și micro-macronodulare – în 17% cazuri din totalul pacienților operați. În ceea ce privește prezența colateralelor porto-cave decompressive, constatăm predominanța

colateralelor gastro-esofagiene atestate la 87% cazuri, surprinse în majoritatea cazurilor (60% din ele) și intraoperator, situate la polul superior lienal (calea diafragmală stângă); distribuția spleno-renală a colateralelor a fost atestată în 46,5% cazuri, iar cea retroperitoneală – în 30% cazuri (Fig. 7).

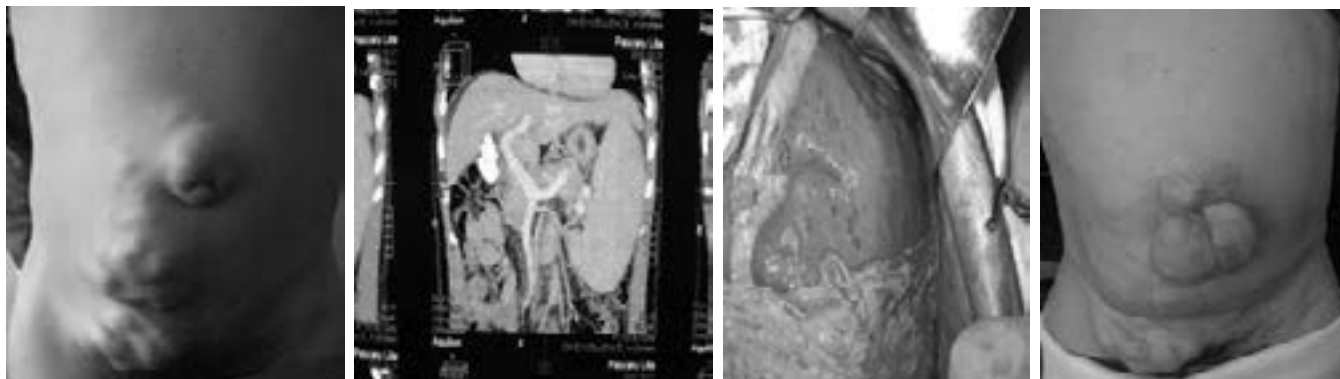


Fig. 7: Colaterale porto-cave decompressive.

Am preferat procedeul splenectomiei “cu splina pe loc” pentru avantajele metodei legate de evitarea posibilelor complicații hemoragice în condițiile unui ficat cirotic și a sindromului hemoragipar trombocitopenic, iar pe de altă parte pentru scăderea riscului lezării cozii pancreasului și dezvoltarea pancreatitei acute postsplenectomie.

Deși, pentru unele domenii ale patologiei chirurgicale, rezolvarea laparoscopică a dobândit statutul incontestabil de “standard de aur”, în chirurgia HTP, există încă aspecte asupra cărora nu s-a realizat un consens unanim acceptat. Alături de dezbaterile cu privire la indicații – contraindicații, mai persistă semne de întrebare și cu privire la oportunitatea intervențiilor laparoscopice. În încercarea de a ne forma un punct de vedere propriu, am analizat experiența personală, dobândită prin confruntarea cu atare situații. În acest cadru am căutat să precizăm dacă splenectomia laparoscopică:

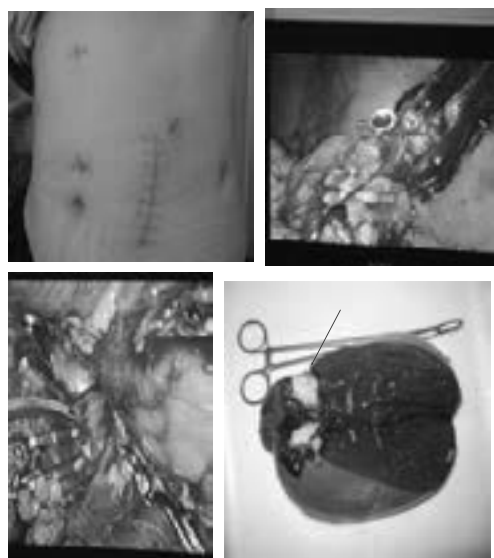
- este realizabilă și oportună;
- oferă, în condiții de siguranță pentru pacient, soluții pertinente;
- evită un impact negativ asupra morbidității și mortalității;

ții;

– poate fi, în consecință, apreciată ca o modalitate de reexplorare a pacienților chirurgicali.

Cazuistica noastră a inclus 41 pacienți cu splenopatii secundare, bine selectați, având o topografie convenabilă fără raporturi periculoase de vecinătate, perisplenism important și cu dimensiuni ale splinei sub 20 cm, în lipsa dereglărilor marcate ale hemostaziei. Explorarea simplă laparoscopică a ficatului și splinei cu aprecierea volumului și schimbărilor macroscopice ale acestora și inspectarea pancreasului, mezenterului, epiploonului pentru țesut splenic accesoriu, s-au efectuat cu un minimum de trocare, cel mai adesea un trocar de 10 mm și două trocare de 5 mm. Mărimea splinei reprezintă un subiect în alegerea abordului laparoscopic. În cazul splenomegaliilor peste 20 cm (1 caz) sau în prezența varicelor perisplenice voluminoase, în special retroperitoneale (1 caz), am practicat abordul laparoscopic asistat manual (hand assisted laparoscopic splenectomy - HALS), (Fig. 8). Timpul mediu al operațiilor a fost de 170 minute, cu limite de 120-480 minute.

#### Etapele SPL: abord laparoscopic asistat manual (HALS)



- Aplicarea pneumoperitoneului
- Introducerea trocarelor
- Mobilizarea polului inferior al splinei
- Disecția și clamparea vv. scurte gastrice
- Mobilizarea și secționarea pediculului vascular lienal
- Disecția atașamentelor laterale peritoneale și ligamentului spleno-colic + fenestrarea peritoneului parietal
- Extragerea splinei din cavitatea abdominală, drenarea lojei lienale
- Recoltarea bioptatului hepatic

Fig. 8: Timpii splenectomiei laparoscopice practicate în sublotul studiat.

Pentru aprecierea rezultatelor am urmărit anumiți parametri: complicații postoperatorii, durata spitalizării, starea la externare și evoluția în timp a bolnavilor. Durata medie de spitalizare postoperatorie a fost de  $11 \pm 1,9$  zile (cu limite între 8 și 39 zile) pentru lotul clasic și de  $6,1 \pm 2,1$  pentru lotul laparoscopic. Rezultatele imediate și la distanță le considerăm favorabile, raportându-ne la cifre din literatura de specialitate. De altfel, incidența globală a complicațiilor postoperatorii, în cazuistica examinată, a fost sub 18,7%: abces subfrenic (7), pancreatită acută postsplenectomie (4), ascit-peritonită (1), insuficiența hepatorenală severă (2). Deloc surprinzător, apariția acestor complicații a fost semnificativ corelată cu severitatea bolii hepatice, prezența patologiei asociate, trombocitoza funcțională postsplenectomie, dificultățile tehnice impuse de perisplenism, anomaliile axului vascular portal, prezența nodulilor limfatici parahilar și situația intrahilară a cozii pancreasului. Experiența noastră arată că rezultatele postoperatorii la distanță ale chirurgiei laparoscopice sunt comparabile cu cele ale chirurgiei deschise, respectiv bune la peste 85% pentru cazuistica analizată. Complicația specifică la distanță a intervențiilor chirurgicale practicate în lotul de studiu este reprezentată de trombozele axului venos splenoportal, înregistrate postsplenectomie, clinico-imagistic documentate la 27 cazuri (7,9%). Reintervenția a fost necesară în următoarele situații: hemoragie prin sângerare difuză din vasele cozii pancreasului – 2 cazuri; ascit-peritonită – 1 caz; tromboză entero-mezenterică – 1 caz. Mortalitatea postoperatorie a fost nulă în lotul laparoscopic și de 4,2% în lotul clasic, comparativ cu 6-20% - date din literatura de specialitate.

### Discuții

Ciroza hepatică, prin complicațiile ei, rămâne o cauză importantă de morbiditate și mortalitate [6, 14]. O importanță deosebită în ameliorarea rezultatelor tratamentului administrat în aceste cazuri grave, o are selectarea pacientului și gestului terapeutic aplicat. Cei mai mulți autori sunt de acord că colaborarea clinică între gastroenterolog și chirurg este indicată la toți pacienții [2, 3, 6, 13]. În cazul lotului studiat, tratamentul pacienților cirofici cu splenopatie portală, de interes chirurgical, a fost unul multimodal: medicamentos, endoscopic și electiv chirurgical. În cazurile grave, în care preoperator am fost confrunțați cu prezența varicelor esofagiene de gr. II-III, cu risc hemoragic înalt, am practicat, în mod obligatoriu, terapia profilactică endoscopică a flebectaziilor prin ligaturarea acestora. În practica curentă,

tratamentul chirurgical, atât clasic, cât și modern, adresat splenopatiei portale (SP), a fost orientat către alegerea unor tehnici și procedee chirurgicale bine puse la punct ca indicație, timp și amploare. Cea mai frecventă intervenție chirurgicală (94%) practică de noi, în lotul de studiu a fost devascularizarea azygo-portală Hassab care s-a realizat concomitent cu alte gesturi chirurgicale suplimentare, dictate atât de stadiul evolutiv al bolii hepatice, cât și de complicațiile acesteia, metoda fiind considerată de noi de elecție. Tratamentul splenopatiei portale prin ciroză hepatică, pe cale laparoscopică, acceptată de noi în cazuistica analizată ca alternativă tehnică, a respectat timpii clasici ai rezolvării chirurgicale. Datele din literatura de specialitate [10, 11, 12, 15, 16], precum și experiența noastră acumulată, remarcă că chirurgia laparoscopică a splenopatiei portale este sigură și eficientă la pacienți cirofici selectați, avantajele ei fiind confortul postoperator, costurile reduse și complicațiile postoperatorii limitate.

Autorii subscriu că este necesară realizarea unor studii prospective în viitorul apropiat pentru a defini mai bine indicațiile chirurgicale pentru splenectomia laparoscopică și a reevalua, cu ajutorul unor chestionare generice și/sau specifice, impactul global al acestei metode asupra calității vieții pacienților operați pentru splenopatie portală, secundară cirozei hepatice.

### Concluzii

1. Splenopatia portală este cea mai frecventă complicație a cirozei hepatice. Tratamentul combinat, multimodal: medicamentos, endoscopic și/sau chirurgical a constituit soluția optimă în cazuistica analizată, în ciuda dificultăților terapeutice pe care hipertensiunea portală le presupune.

2. În clinica noastră, ultimele două decenii au determinat mutații importante în abordarea chirurgicală a acestor cazuri. Odată cu creșterea experienței și cu perfecționarea tehnicii chirurgicale, indicația a fost extinsă, existând și o tendință tot mai pronunțată de abordare laparoscopică (în pionierat pe țară), tehnică care reproduce fidel procedeele clasice, își dovedește valoarea dar își atinge și limitele.

3. Ligaturarea endoscopică a varicelor esofagiene (LEVE), inclusă în protocolul chirurgical adresat pacienților cu splenopatie secundară, asociată cu suportul reanimator complex, a condus la abordarea mai curajoasă a acestor pacienți cu efect direct asupra rezultatelor chirurgicale și calității vieții.

### Bibliografie

1. Bruno Cola. Splenopatie di interesse chirurgico. Bologna, 2007, chirurgico. ppt.
2. Cazacov V. Considerații clinico-morfologice și terapeutice în splenopatia portal. Chișinău, 2012, 133 p.
3. Cazacov V, Hotineanu V, Gherghelieju P, Guțan V. Particularități și controverse în abordarea hipersplenismului portal cirogen sever. Anale științifice USMF „N. Testemițanu”. Probleme clinico-chirurgicale. Chișinău, 2005, p. 57-62.
4. Delaitre B, Maignien B. Laparoscopic splenectomy-technical aspects. Surg Endosc. 1992; 6(6): 305-308.
5. Hotineanu V, Cazacov V, Dumbrava V, Moscalu Iu. Hipersplenismul portal – atitudine terapeutică în Clinica 1 Chirurgie. Arta Medica, Nr.4(25), 2007:68-9.
6. Hotineanu V, Cazacov V, Gasnaș V. Sindromul hipertensiunii portale. Recomandări practice. Chișinău, 2002.
7. Hotineanu V, Cazacov V, Hotineanu A., Cucu I., Darii E. Opțiuni chirurgicale clasice și laparoscopice în tratamentul splenopatiei portale. Sănătate publică, economie și management în medicină, 2013, Nr.5, p.122-126.
8. Popa M, Vasilescu C. Splenectomia minimal invazivă la pacientul cirotic. Chirurgia, 105(1):15-20.

9. Popovici A, Grigoriu G. Splenectomia: indicații medico-chirurgicale. București, 1995.
10. Tărcoveanu E, Noldovanu R, Bradea C. Splenectomia laparoscopică - tehnică chirurgicală. Jurnalul de chirurgie, Iași, 2007, Vol.3, Nr. 3, pag 12-18.
11. Friedman RL, Hiatt JR, Korman JL. Laparoscopic or open splenectomy for hematologic disease: which approach is superior? J Am Coll Surg. 1997; 185(1): 49-54.
12. Vasilescu C. Splenectomia laparoscopică. Chirurgia. 2005; 100(6): 595-598.
13. Бабаджанов А.Х. ,Прогностическая оценка тяжести течения цирроза печени при планировании портосистемного шунтирования. Здоровье Казахстана, 2015, № 02/33.
14. Бойко В.В. Портальная гипертензия и ее осложнения. Харьков, 2008.
15. Веретенников С.И., Крамаров М.В., Островский Н.В. Топографо-анатомические аспекты выбора техники эндоскопической спленэктомии. Эндоскопическая хирургия. 1997, Т.3, № 1, с.53-34.

УДК: 616-002-089

# МАЛОИНВАЗИВНЫЕ ОПЕРАЦИИ В ЛЕЧЕНИИ КИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ ОПУХОЛЕВОГО ГЕНЕЗА

## MINIINVASIVE SURGERY IN THE TREATMENT OF INTESTINAL OBSTRUCTION OF TUMOR GENESIS

**Грубник Ю.В.<sup>1</sup>, Нетков А.Д.<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Д. мед. н. проф., Кафедра хирургии №3 ОНМедУ<sup>2</sup>Зав. х/о КУ ГКБ №1**Резюме**

В работе представлены результаты лечения 120 больных с опухолью толстого кишечника, осложненной кишечной непроходимостью, в период с 2009 по 2014 г. Проанализированы исходы лечения 90 больных оперированных традиционным лапаротомным доступом и 30 больных оперированных лапароскопически, из которых в 5 случаях лечение было дополнено стентированием кишечника. Показана методика выполнения эндоскопической реканализации опухолевого стеноза кишечника. Проведено сравнение эффективности традиционных лапаротомных и лапароскопических операций, а также наличие ближайших и отдаленных постоперационных осложнений в обеих группах.

Ключевые слова: рак толстого кишечника, острая непроходимость кишечника, лапароскопические операции.

**Summary**

The results of treatment of 120 patients with colonic cancer, complicated by intestinal obstruction, during 2009 – 2014 period, were set out. There were analyzed the treatment results of 90 patients operated on, using traditional laparotomy, which formed the basic group. There were also analyzed 30 patients operated on laparoscopically, 5 of which supported treatment with intestine stent addition. The efficacy of endoscopic recanalization was investigated and effectiveness of traditional laparotomic and laparoscopic surgery and postoperative complications was compared in both groups.

Keywords: colon cancer, acute intestinal obstruction, laparoscopic surgery.

**Актуальность**

Острая кишечная непроходимость (ОКН) - синдромная категория, объединяющая осложненное течение различных по этиологии заболеваний и патологических процессов, которые формируют морфологический субстрат ОКН. По данным ВОЗ, ОКН составляет 3,8% от всех неотложных заболеваний брюшной полости. В структуре ОКН различают острую обтурационную кишечную непроходимость (ООКН), одной из причин возникновения которой является колоректальный рак [1, 2, 6.]. За последние 40 лет удельный вес ООКН в структуре всех форм ОКН увеличился с 2-5% до 20-24% [7]. Общая послеоперационная летальность среди больных с ООКН колеблется от 21 до 44% [4, 5], а послеоперационные воспалительно-гнойные осложнения при выполнении операции на высоте, непроходимости достигают 40% [3].

Данная группа больных поступает, как правило, urgently в тяжёлом состоянии и в связи с этим производятся трёхмоментные и двухмоментные оперативные пособия. Производство одномоментных оперативных вмешательств является небезопасным, из-за высокого риска несостоятельности швов анастомозов. Эта группа больных нуждается в проведении инфузионной предоперационной терапии, коррекции водно-электролитного баланса.

Наиболее распространёнными методами нормализации толстокишечного пассажа являются: восстановление просвета прямой кишки путем эндоскопической рекана-

лизации и наложение колостомы лапаротомным доступом или лапароскопически.

Цель работы заключалась в исследовании результатов малоинвазивных методов лечения опухолей толстого кишечника осложнённых кишечной непроходимостью.

**Методы и материалы**

Период работы охватывает 2009-2014 гг. За этот период поступило 120 больных с раком толстого кишечника, осложненного кишечной непроходимостью. Мужчин было 50, женщин – 70. Возраст колебался от 47 до 95 лет. Из 120 больных, 53 поступили в декомпенсированной стадии острой обтурационной кишечной непроходимости, 67 – в стадии компенсированной и субкомпенсированной кишечной непроходимости. В 17 случаях после эндоскопической реканализации удалось провести под контролем эндоскопа двухпросветный зонд через зону обтурации, с последующим отмыванием каловых масс. В 5 случаях удалось провести стент через обтурацию. После разрешения явления непроходимости больные были оперированы через 2-4 сутки после интенсивной предоперационной подготовки.

Эндоскопическую комбинированную реканализацию толстой кишки проводили с применением монополярной диатермокоагуляции, высокоэнергетического лазера и фиброколоноскопа GF-301 "Olympus", Япония. На первом этапе, этим пациентам, восстановление просвета толстой кишки выполняли методом монополярной диатермоко-

агуляции, формируя канал с помощью эндоскопических инструментов, в области стенозированного участка. Дальнейшее восстановление просвета толстой кишки сочетали с применением лазерной фотодеструкции опухолевой ткани, чередуя сеансы реканализации с 24-часовой паузой для отторжения некротизированных фрагментов новообразования. Обязательным компонентом при выборе метода оперативного вмешательства являлась КТ органов брюшной полости, МРТ, УЗИ органов брюшной полости с целью определения метастатического поражения париетальной и висцеральной брюшины, паренхиматозных органов, локальной распространенности новообразования. Полученные данные, безусловно, влияли на выбор дальнейшей тактики лечения пациента. После восстановления пассажа содержимого, по кишечнику создавалась возможность производства как лапаротомных, так и лапароскопических операций, с учётом современных онкологических протоколов.

Лапароскопические операции выполняли, используя эндохирurgical комплекс ("Olympus", Япония), набор лапароскопических инструментов, аппарат LIGASURE, а также лапароскопические сшивающие аппараты. Показаниями к наложению колостомы лапароскопически служило развитие полного опухолевого стеноза и невозможность проведения эндоскопической реканализации. После создания карбоксиперитонеума (давление CO<sub>2</sub> = 11-12 мм рт. ст.) в брюшную полость вводились три троакара диаметром 10 мм: в параумбиликальной области для прямой оптики, в левой мезогастральной области для эндоскопических ножниц либо эндоскопического крючка, в правой подвздошной области для введения диссектора. Мобилизацию толстой кишки выполняли рассечением париетальной брюшины эндоскопическими ножницами. После мобилизации участка толстой кишки, кишечную петлю, захваченную зажимом, выводили на переднюю брюшную стенку, фиксировали отдельными швами монофиламентными рассасывающимися нитями размером 4-0 и вскрывали колостому. После восстановления пассажа каловых масс и проведения коррекции водно-электролитного баланса, стабилизации состояния больных, через 7-10 дней большинству больных производилось повторное оперативное лечение. Производились как лапароскопические резекции участка толстого кишечника с наложением первичного анастомоза, лапароскопическая мануально ассистированная резекция с наложением анастомоза, так и традиционные лапаротомные операции с удалением опухоли, с наложением кишечного анастомоза.

Нами оперировано 120 больных с кишечной непроходимостью опухолевого генеза. Произведено 90 операций путем лапаротомии, и 30 лапароскопических операций: это резекции участка кишки с опухолью и наложением первичного анастомоза, а также операции типа Гартмана.

Традиционные лапаротомические операции были следующие: 24 – правосторонняя гемиколэктомия; 12 – левосторонняя гемиколэктомия; 44 – операция Гартмана, а также в 10 случаях выполнено наложение колостомы. Из общего количества 90 больных оперированных лапаротомно, в 60 случаях были произведены экстренные операции, ввиду нарастающих явлений непроходимости, клиники перфорации кишки и явлений перитонита. Из них у 37 произведена резекция кишки с опухолью и выведением

колостомы. В 23 случаях ввиду разлитого перитонита при опухолях слепой и восходящей кишки произведено удаление опухоли и наложение илеостомы.

При помощи метода комбинированной реканализации толстой кишки, просвет органа был восстановлен у 30 пациентов, нормализован пассаж каловых масс. В 5 случаях метод дополнен стентированием кишечника нитиновым стентом. В последующем, через 4-5 суток, этим больным выполнены лапароскопические операции с удалением опухоли и наложением анастомоза. В 7 случаях попытка комбинированной реканализации опухолевого стеноза прямой кишки не увенчалась успехом так, как в процессе реканализации имелось постоянное подтекание каловых масс из вышележащих отделов толстой кишки и крови из области новообразования. Этим пациентам была выполнена лапароскопическая колостомия, причем в трех случаях она дополнена методикой "Hand Assistant". После стабилизации состояния больных 5-7 суток, им была выполнена лапароскопическая резекция кишки с опухолью. В 18 случаях выполнена реканализация с последующей одномоментной лапароскопической резекцией и наложением анастомоза. Осложнений и летальности в ближайшем послеоперационном периоде у пациентов, которым была выполнена комбинированная реканализация опухолевого стеноза, эндоскопическое стентирование с последующей лапароскопической резекцией, лапароскопическая колостомия, отмечено не было. При применении лапароскопической резекции с наложением первичного анастомоза, анастомозы накладывались циркулярными сшивающими аппаратами CDH29-33 ETHICON США.

Больные после лапароскопических операций значительно меньше (в 1.5 раза) нуждались в наркотическом обезболивании.

Активизация пациентов после лапароскопических операций наступала на 1-2 сутки, тогда как после лапаротомных операций на 3-4 сутки.

Средние сроки пребывания на койке составили после лапароскопических операций 5-7 суток, после лапаротомии 8-10 суток.

Количество осложнений после лапароскопических операций было значительно меньше.

После лапаротомных операций было 18 случаев нагноения операционных ран, 3 случая постоперационной пневмонии, и в 2 случаях была несостоятельность швов, с последующим развитием разлитого перитонита.

После лапароскопических операций, нагноений операционных проколов было 4 случая, постоперационных пневмоний – 1 случай. Несостоятельности швов не было.

Летальность после лапаротомных операций была в 5 случаях: в 2 случаях после развития несостоятельности швов анастомоза и разлитого калового перитонита; в 2 случаях после острой сердечно сосудистой недостаточности обусловленная ранее перенесенным инфарктом миокарда; в 1 случае из-за возникшей постоперационной пневмонии.

В группе больных после лапароскопических операций летальности не было. Этот факт можно объяснить тем, что лапароскопические операции производились у больных с менее выраженной сопутствующей патологией.

Отдаленные результаты выживаемости этих двух групп больных достоверно не отличались.

В тоже время в группе больных оперированных лапа-



ротомным доступом в 12 случаях образовались постоперационные вентральные грыжи. В группе больных оперированных лапароскопически, постоперационные грыжи не наблюдались.

#### **Выводы**

Таким образом, на основании полученных результатов можно сделать следующие выводы:

1. Эндоскопическая реканализация толстой кишки и лапароскопическая колостомия являются эффективными способами восстановления пассажа каловых масс, что позволяет применить одномоментный и двухмоментный метод лечения рака толстого кишечника.

2. Лапароскопические операции позволяют не толь-

ко провести ревизию брюшной полости, но и адекватно провести оперативное лечение согласно онкологическому протоколу. Также значительно снижают количество постоперационных осложнений, образование постоперационных грыж, и уменьшают операционную травму, сокращают сроки лечения, уменьшают потребность в использовании наркотических анальгетиков.

3. После проведения лапароскопических операций отмечалось более раннее восстановление перистальтики кишечника уже на 1-2 сутки.

4. Результаты лапаротомных операций достоверно не отличаются от результатов лапароскопических операций.

---

#### **Литература**

1. Алиев С.А. Хирургическая тактика при раке ободочной кишки, осложненном obturationalной кишечной непроходимостью, у больных пожилого и старческого возраста // Рос. онкол. журнал. — 1998. — Т.8. — С. 23-27.
2. Брискин Б.С. Obturationalная кишечная непроходимость при раке ободочной кишки // Хирургия. — 1999. - Т.5. - С. 37-40.
3. Буянов В.М., Маскин С.С. Интраоперационная профилактика нагноений послеоперационных ран // Хирургия. - 1990. -№ 9. — С. 132-135.
4. Буянов В.М., Маскин С.С., Сажин В.П., Наумов А.И. Выбор шовных материалов и сшивающих аппаратов в хирургии колоректального рака // Актуальные проблемы колопроктологии: Тез. докл. III конф. колопроктологов. - Волгоград, 1997. - С. 47-48.
5. Маскин С.С., Неделюк Я.В., Карсанов А.М. Диагностика, тактика и хирургическое лечение опухолевой obturationalной толстокишечной непроходимости: современное состояние проблемы // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. — 2008. — № 3. - С. 15-21.
6. Эктов В.Н. Выбор хирургической тактики и методов интенсивной терапии в лечении obturationalной толстокишечной непроходимости опухолевой этиологии: автореф. дис.... д-ра. мед. наук. - Воронеж, 1995. -30с.
7. Ерухин И.А. и соавт. Кишечная непроходимость // Руководство для врачей. - СПб.: Питер, 1999. - 448 с.

# CRITERII CLINICE ȘI PARACLINICE DE DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL AL TUBERCULOZEI PULMONARE CU PNEUMONIA COMUNITARĂ ÎN CONTEXTUL STRATEGIEI DOTS

## CLINICAL AND PARACLINICAL DIFFERENTIAL DIAGNOSTIC CRITERIA OF PULMONARY TUBERCULOSIS WITH COMMUNITY ACQUIRED PNEUMONIA IN ACTUAL CONTEXT OF THE STRATEGY DOTS

Olga Caraiani<sup>1</sup>, Evelina Lesnic<sup>1</sup> dr.șt.med., Radu Niguleanu<sup>1</sup> dr.șt.med.

<sup>1</sup>Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testmițanu”

### Rezumat

**Introducere:** Tuberculoza reprezintă o provocare pentru sănătatea publică în R. Moldova, cu o incidență pe care o situează pe locul al treilea printre țările cu cea mai mare povară a tuberculozei. Pneumonia reprezintă o entitate nozologică cu cel mai mare risc al decesului printre infecțiile tractului respirator inferior. Diagnosticul eronat stabilit de pneumonie determină depistarea tardivă a formelor severe, extinse, cu evoluție cronică, având un risc înalt al decesului precoce. **Material și metode:** a fost efectuat un studiu retrospectiv, selectiv și descriptiv a unui eșantion, format din 194 pacienți (eșantionul de studiu – 129 pacienți cu tuberculoză pulmonară și eșantionul de comparație – 65 pacienți cu pneumonie comunitară). **Rezultate:** a fost apreciat că vârsta tânără, reședința urbană, factorul de risc epidemiologic și expresivitatea joasă a sindromului de intoxicație și bronhopulmonar, localizarea extinsă și bilaterală a infiltratelor, caracterizează pacienții cu tuberculoză. Vârsta înaintată, comorbiditățile, accesibilitatea redusă la serviciile medicale înalt calificate, expresivitatea înaltă a sindromului de intoxicație și bronhopulmonar, localizarea infiltratului într-un număr relativ mic de segmente, caracterizează pneumonia comunitară. **Concluzii:** Abordul complex al opacităților infiltrative pulmonare necesită a fi efectuat corect și oportun, luând în considerație gravitatea situației epidemiologice a tuberculozei în R. Moldova.

**Cuvinte cheie:** tuberculoza, pneumonie, factori de risc.

### Abstract

**Background:** Tuberculosis is a big challenge for public health in R.Moldova, with an incidence that places it on the third place among high TB burden countries. Pneumonia is a distinct nosologic entity among lower respiratory pathologies with a high risk of poor outcome. Erroneously pneumonia diagnosis instead of tuberculosis causes late detection of severe, extensive and chronic forms with a high death rate. **Material and methods:** A retrospective, selective and descriptive study was realised on a sample of 194 patients (study group – 129 pulmonary TB patients, reference group – 65 pneumonia cases). **Results:** It was established that younger age, urban provenience, epidemiological high risk conditions, low expresseviness of intoxication and broncho-pulmonary syndromes, extensive bilateral localised infiltrates, characterise patients with pulmonary TB. Old age, comorbidities, reduced availability of high qualified medical care, high expresseviness of the intoxication and broncho-pulmonary syndromes, location of infiltrate in a limited number of segments, characterise communic acquired pneumonia. **Conclusions:** Complex approach of infiltrative pulmonary opacities must be performed properly, considering the severity of epidemiological situation in R. Moldova.

**Key words:** tuberculosis, pneumonia, risk factors.

### Introducere

Tuberculoza reprezintă o provocare pentru Sistemul de Sănătate al oricărui stat și a fost declarată de către OMS o urgență mondială, în 1993 [3]. Conform raportului OMS, actual, o treime din populația mondială este infectată cu *M.tuberculosis*, anual înregistrându-se peste 9 milioane de cazuri noi de tuberculoză și 2 milioane de decese prin progresia tuberculozei. R. Moldova se situează pe locul 3 din cele 18 țări cu povară înaltă a TB din Regiunea Europeană [3]. Criza social-politică debutată în anul 1990 a determinat continua agravare a indicatorilor epidemiologici ai TB, cauzând valoarea maximă a incidenței în anul 2006 de 134 la 100000 populație și o mortalitate de 19 la 100000 populație. Acești indici manifestă o descreștere lentă, ca în anul 2013

să se înregistreze o incidență a tuberculozei de 110 la 100000 populație și o mortalitate de 11 la 100000 populație. În 2001, R. Moldova a adoptat strategia recomandată de OMS, numită DOTS (Directly Observed Treatment Short Course Chemotherapy). Programul Național de Control al Tuberculozei, la baza căruia stă DOTS, este adoptat la fiecare 5 ani și are la bază 2 obiective: să atingă depistarea a 70% din cazurile noi de tuberculoză pulmonară, prin microscopia frotiului sputei și să vindece cel puțin 85% din cazurile noi de tuberculoza pulmonară. În pofida tuturor investițiilor financiare, măsurilor de optimizare a depistării bolnavilor de tuberculoză și instruirii personalului asistenței medicale primare, atât microscopia frotiului sputei, cât și rata succesului terapeutic, nu au atins obiectivele

stabilite. Conform datelor raportate, ponderea formelor de tuberculoză pulmonară bacilară în R. Moldova rămâne în platou, fără modificări semnificative: 2007 – 44,1%, 2008 – 44,1%, 2009 – 39,5%, 2010 – 38,1%, 2011 – 37,4%, 2012 – 39,2%, deși se atestă o rată îngrijorător de mare a formelor de tuberculoză pulmonară cu distrucții parenchimotoase: 2007 – 43,7%, 2008 – 46,3%, 2009 – 40,1%, 2010 – 40,3%, 2011 – 38,0%, 2012 – 37,3%. Potrivit PCN-123, diagnosticul TB se efectuează conform unui algoritm bine stabilit, ce include examenul sputei prin colorația Ziehl-Neelsen, cultura cu testarea sensibilității la chimiopreparatele antituberculoase și radiografia toracică în două incidente. Actualmente a fost inclusă testarea sensibilității la rifampicină, prin intermediul testului Xpert-MTB/RIF [1]. În pofida unui algoritm de diagnostic bine prestabilit, în circa 30% din cazurile de tuberculoză diagnosticul prezumptiv eronat stabilit de „pneumonie comunitară” cauzează tergiversarea depistării tuberculozei, astfel condiționând dezvoltarea formelor severe, extinse, cronice, cu evoluție rapid fatală. Însă, gravitatea majoră a bolnavilor cu diagnostic eronat constă în pericolul epidemiologic pe care aceștia îl expun asupra populației sănătoase în calitate de sursă de infecție tuberculoasă.

### Scopul

Studierea criteriilor clinice și paraclinice de diferențiere ale tuberculozei pulmonare infiltrative de pneumonia comunitară, în contextul strategiei DOTS.

### Obiective

Studierea particularităților biologice, sociale, case-management, clinice și manifestărilor radiologice ale TB pulmonare infiltrative și ale pneumoniilor comunitare; Elucidarea criteriilor de diferențiere a TB pulmonare infiltrative și a pneumoniilor comunitare.

### Material și metode

A fost îndeplinit un studiu retrospectiv, selectiv și descriptiv a unui volum total de 194 bolnavi cu infiltrate pulmonare, în vîrsta de 18 – 70 de ani, internați în IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc” în perioada 01.01.2011 – 01.01.2013, distribuiți în 2 eșantioane: eșantionul de studiu – 192 bolnavi de tuberculoză pulmonară infiltrativă și eșantionul de comparație – 65 bolnavi de pneumonie comunitară. Criteriile de includere în eșantionul de studiu: vîrsta > 18 ani; tipul pacientului – „caz nou”; înregistrat și tratat în cadrul IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc” în perioada 01.01.2011 – 01.01.2013; eșantionul de comparație: 65 bolnavi de pneumonie comunitară cu vîrsta > 18 ani; tratați în cadrul IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc” în perioada 01.01.2011 – 01.01.2013. Pentru colectarea materialului primar a fost utilizată metoda extragerii informației din formularele medicale și cele statistice. Toate datele cercetărilor clinice de laborator, instrumentale și ale documentației medicale au fost incluse în fișa individuală de studiu. Au fost utilizate metodele de

analiză: de comparație; de sinteză; determinarea veridicității; analiza discriminantă. Prelucrarea matematico-statistică a materialului a fost efectuată prin verificarea cantitativă și calitativă a materialului acumulat, mai apoi s-a procedat la repartizarea materialului în grupări simple și grupări complexe. Materialul prelucrat a fost tabelat, folosind tabele simple, de grup și combinate. Prelucrarea statistică a rezultatelor studiului s-a efectuat computerizat utilizînd aplicațiile programelor Microsoft Excel XP și Statistica 10,0.

### Rezultate și discuții

Particularități biologice, demografice, epidemiologice și manageriale. Conform repartiției după gen, am apreciat o predominare semnificativă a bărbaților comparativ cu femeile, în ambele eșantioane, astfel că în eșantionul de studiu au fost 97 (75,19±3,80%) bărbați și 41 (63,07±5,98%) femei, iar în cel de comparație 41 (63,07±5,98%) bărbați și 24 (36,92±5,98%) femei, cu același grad de concludență  $p < 0,01$ . Totuși, raportul de genuri a fost practic similar în eșantioanele studiate. Vârsta medie a pacienților eșantionului de studiu a constituit 35,6 ani și a eșantionului de comparație 54,5 ani, cu diferență semnificativă atestată ( $p < 0,01$ ). După locul de trai, am apreciat o predominare majoritară a pacienților din mediul rural în eșantionul de comparație – 54 (83,07±4,65%) bolnavi, comparativ cu 77 (59,69±4,31%) bolnavi în eșantionul de studiu, ( $p < 0,001$ ). Această constatare demonstrează accesibilitatea redusă pentru serviciile medicale a populației rurale și aglomerarea surselor de infecție tuberculoasă în grupurile populaționale urbane.

Factorul de risc epidemiologic major de îmbolnăvire de tuberculoză reprezintă contactul tuberculos, care s-a stabilit la o treime din bolnavii eșantionului de studiu (43 (33,33±4,15%) pacienți), iar 33 (25,58±3,84%) pacienți au provenit din focare epidemice de TB. În eșantionul de comparație nu s-a constatat contact cu sursa de infecție tuberculoasă și nici un pacient nu a provenit din focar epidemic de tuberculoză.

Studiind managementul cazului am constatat că nu este nici o diferență semnificativă între tipul personalului medical calificat, care a identificat și diagnosticat bolnavii cu pneumonie sau tuberculoză. Majoritatea acestora s-au adresat serviciilor medicale primare pentru acordarea îngrijirilor în sănătate (95 (73,64±3,87%) bolnavi ai eșantionului de studiu și 51 (78,46±5,09%) bolnavi ai eșantionului de comparație). Specialistul pneumoftiziolog a confirmat mai frecvent diagnosticul de pneumonie comunitară severă (14 (21,53±5,09%) cazuri), decât cazuri de tuberculoză (13 (10,07±2,65%) cazuri), însă gradul de concludență statistică nu a fost atins. O particularitate distinctă este durata de evoluție a simptomatologiei evocatoare. Astfel, o simptomatologie evocatoare, cu o durată de până la 7 zile, a predominat în eșantionul pneumoniilor comunitare (61 (93,84±2,98%) cazuri), iar o simptomatologie cu o durată de mai mult de 1 lună a predominat în eșantionul bolnavilor cu tuberculoză (110 (85,27±3,12%) cazuri).

Repartizarea pacienților conform motivelor adresării la serviciile medicale specializate a demonstrat că febra fără răspuns clinic la medicația simptomatică, ca motiv de adresare medicală, a predominat în eșantionul de comparație – 54 (83,07±4,65%) cazuri, comparativ cu 26 (24,07±4,11%) cazuri în eșantionul de studiu, la un grad înalt de concludență ( $p < 0,001$ ). Deși celelalte semne clinice ale sindromului de intoxicație și bronhopulmonar au avut tendința să predomine în eșantionul de studiu, pragul de concludență nu a fost atins. Deci, hemoptiziile au condiționat adresarea la medic a 14 (12,96±3,23%) bolnavi în eșantionul de studiu, comparativ cu 4 (3,20±1,57%) bolnavi în eșantionul de comparație. Tusea s-a apreciat într-o măsură similară în cele 2 eșantioane comparate (60 (55,55±4,78%) cazuri în eșantionul de studiu și 77 (61,60±4,35%) cazuri în eșantionul de comparație). Durerea toracică au cauzat adresarea doar a unui număr restrâns de pacienți (8 (7,40±2,52%) în eșantionul de studiu și 2 (1,60±1,12%) bolnavi în eșantionul de comparație).

Deoarece severitatea deteriorării stării clinice este un criteriu al calității vieții am constatat că starea clinică mediu alterată a bolnavilor a predominat ne semnificativ în eșantionul cu tuberculoză: 31 (24,03±3,76%) cazuri vs. 11 (16,92±4,65%) cazuri în eșantionul cu pneumonii. În eșantionul cu pneumonii au predominat bolnavii în stare gravă 33 (50,76±6,20%) cazuri și extrem de gravă în 21 (32,30±5,80%) cazuri, comparativ cu 53 (41,08±4,33%) și respectiv 45 (34,88±5,80%) bolnavi ai eșantionului cu tuberculoză. Deci, gravitatea stării generale este particularitatea definitorie a pneumoniei comunitare tratate în condiții de staționar.

Subponderabilitatea, ca rezultat al scăderii vădite în greutate (indicator al persistenței sindromului de intoxicație endogenă) s-a constatat la majoritatea pacienților cu tuberculoză pulmonară (109 (84,49±3,18%) cazuri) și doar la o mică parte din cei cu pneumonie (8 (12,30±4,07%) cazuri). Este importantă ponderea bolnavilor cu dispnee în eșantionul bolnavilor de pneumonie – 59 (90,76±3,59%) cazuri vs. 95 (73,64±3,87%) cazuri cu tuberculoză ( $p < 0,01$ ). Această constatare devine o particularitate evidentă a eșantionului cu pneumonii tratate în condiții de staționar. Diferențind gradul dispneei, conform criteriilor MRC [2], am apreciat că dispneea la efort fizic de urcare în pantă (gradul II) a predominat semnificativ în eșantionul de tuberculoză (45 (47,36±5,12%) vs 6 (10,16±3,93%) cazuri), dispneea la mers de 100 m (grad III) a predominat în eșantionul pneumoniilor (39 (66,10±6,16%) vs 40 (42,10±5,06%) cazuri în eșantionul de studiu), iar dispneea de repaus (grad IV) a predominat asemănător în eșantionul cu pneumonii (20 (33,89±6,16%) vs 10 (10,52±3,14%) cazuri de tuberculoză). Toți indicatorii s-au diferențiat la același grad de concludență statistică ( $p < 0,001$ ).

Bolnavi cu comorbidități au predominat semnificativ în eșantionul pneumoniilor (65 (100%) vs 93 (74,40±3,90%) cazuri,  $p < 0,01$ ). Spectrul patologiilor în eșantionul cu pneumonii a fost mai mare fiind condiționată de vîrsta mai înaintată a bolnavilor.

**Tabelul 1***Criterii de diferențiere a infiltratelor pulmonare*

Indicatori	Eșantion de studiu, n=129		Eșantion de comparație, n=65		p
	n	M ± m (%)	n	M ± m (%)	
Contact TB	43	33,33±4,15	0	0	<0,001
Comorbidități	93	74,40±3,90	65	100	<0,001
Acuze > 1 lună	110	85,27±3,12	0	0	<0,001
Acuze < 7 zile	61	93,84±2,98	0	0	<0,001
Stare gravă	66	51,17±2,78	51	78,46±79,14	<0,001
Cașexie	109	84,49±3,18	9	12,30±4,07	<0,001
Dispnee gr. III/IV	50	38,76±3,29	59	90,76±2,19	<0,001
Polisegmentar	129	100	52	80,00±4,96	<0,001
Bilateral	120	93,02±2,24	35	53,84±6,18	<0,01
Distrucție	129	100	2	3,07±2,14	<0,001
Diseminație	129	100	0	0	<0,001
Fibroza pulmonară	32	24,80±3,80	11	16,92±4,65	<0,05
Aderențe pleurale	10	7,75±2,35	15	23,07±5,22	<0,05

Studiind aspecte radiologice am constatat afectarea extinsă pe mai mult de 3 segmente a parenchimului pulmonar la întreg contingentul bolnavilor de tuberculoză (129 (100%) cazuri) și 52 (80,00±4,96%) cazuri în eșantionul pneumoniilor, atingînd pragul  $p < 0,001$  pentru această particularitate. Identic, localizarea bilaterală a infiltratelor a predominat semnificativ statistic în eșantionul de tuberculoză 120 (93,02±2,24%) vs 35 (53,84±6,18%) cazuri în cel cu pneumonie,  $p < 0,001$ . Opacități infiltrative de intensitate medie, de diferite dimensiuni, confluențe, cu sectoare de distrucție, au fost identificate la toți pacienții cu tuberculoză. În cadrul eșantionului cu pneumonii comunitare, opacități infiltrative segmentare s-au determinat la 53 (81,53±4,81%) pacienți, iar de tip reticulo-nodular (semn al afectării interstițiale) la 12 (18,46±4,81%) pacienți. Distrucții parenchimotoase s-au descris la toți pacienții cu tuberculoză și doar la 2 (3,07±2,14%) pacienți cu pneumonii. Opacități micronodulare și nodulare de dimensiuni medii, indicator al diseminației bronhogene, s-au constatat la întreg eșantionul de tuberculoză și la nici un pacient cu pneumonie. Deci, distrucția parenchimotoasă și diseminația s-au adevărat particularități radiologice definitorii ale bolnavilor cu tuberculoză pulmonară. Fibroza pulmonară, semn radiologic al evoluției îndelungate a procesului inflamator s-a descris predominant în tuberculoză 32 (24,80±3,80%) comparativ cu 11 (16,92±4,65%) cazuri în eșantionul de pneumonii. Iar aderențele pleurale au fost descrise mai frecvent în eșantionul pneumoniilor – 15 (23,07±5,22%) vs 10 (7,75±2,35%) cazuri în eșantionul de tuberculoză ( $p < 0,05$ ), probabil datorită antecedentelor infecțioase respiratorii predecesoare actualei pneumonii.

### Concluzii

Studiul aspectelor comparative ale bolnavilor cu procese infiltrative pulmonare de diferită genă a stabilit

că vârsta comparativ mai tânără, contactul tuberculos, latența dinamicii clinice, cașexia, afectarea topografică extinsă și bilaterală și particularitățile ce conferă gravitate (diseminație, distrucție, fibroză pulmonară) au caracterizat procesul infiltrativ pulmonar specific.

În același timp, vârsta înaintată, comorbiditățile, acuzele acut debutate, starea generală gravă, condiționată de către o dispnee de grad înalt și localizarea într-un număr relativ

mai redus de segmente, cu afectarea preponderentă a unui singur plămîn, s-au expus ca particularitate pentru procesele infiltrative pulmonare nespecifice.

Abordul complex al pacienților cu opacități infiltrative pulmonare, necesită a fi individualizat conform criteriilor de diferențiere, luînd în cosiderație gravitatea situației epidemiologice a tuberculozei în R. Moldova.

---

#### **Bibliografie**

1. Protocol Clinic Național - 3 Pneumonia Comunitară la Adult. Chișinău, 2014, 43 p.
2. Protocol Clinic Național - 123 Tuberculoza la Adult. Chișinău, 2014, 24 p.
3. Global tuberculosis report. WHO. Geneva 27, Switzerland, 2014.

# MEDIU DE CULTURĂ PENTRU INDICAREA RAPIDĂ A STAFILOCOCILOR IMPLICAȚI ÎN INFECȚIILE TRACTULUI RESPIRATOR

## THE CULTURE MEDIUM FOR RAPID INDICATION OF STAPHYLOCOCCUS SPP. INVOLVED IN RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

Greta Bălan<sup>1</sup>, Olga Burduniuc<sup>2</sup>, Constantin Spînu<sup>2</sup>, Nicolai Furtună<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Catedra Microbiologie, virusologie și imunologie USMF "Nicolae Testemițanu";*

<sup>2</sup>*Centrul Național de Sănătate Publică*

### Rezumat

A fost elaborat un mediu de cultură care permite indicarea rapidă a stafilococilor. Metoda elaborată dă posibilitate de a obține un rezultat preliminar după 9 ore de la momentul inoculării materialului patologic în comparație cu metodele obișnuite. Mediul este sensibil, economic și simplu în utilizare, accesibil pentru laboratoarele microbiologice de diverse niveluri.

**Cuvinte cheie:** Staphylococcus spp., indicare rapidă, sistemul respirator.

### Summary

The culture medium for rapid indication of Staphylococcus spp. involved in respiratory tract infections. It was developed a culture medium that enables rapid indication of staphylococci. The developed method gives the possibility to obtain a preliminary result after 9 hours from the time of inoculation of pathological material, compared to conventional methods. Medium is sensitive, economical and easy to use, accessible for microbiological laboratories of different levels.

**Key words:** Staphylococcus spp., rapid indication, respiratory system.

### Introducere

Infecțiile respiratorii reprezintă cea mai frecvent întâlnită boală la om, fiind motivul principal pentru vizita la medic. Procesul inflamator este mai extensiv la copii decât la adulți, în fiecare an adulții dezvoltând până la 4 episoade de infecții respiratorii acute, în timp ce copiii pot dezvolta între 6-10 astfel de infecții, îmbolnăvirile fiind mai frecvente în sezonul rece.

Infecțiile stafilococice sunt și astăzi o problemă de mare actualitate. Astfel, nicăieri în lume nu se înregistrează o scădere a indicilor morbidității prin infecții stafilococice și procese supurativ – inflamatorii, mai mult de atât, stafilococii patogeni au agravat cu mult situația infecțiilor asociate asistenței medicale în instituțiile curativ – profilactice de copii, în cele de profil chirurgical, urologic, ginecologic etc.

Stafilococii pot dobândi accesul în parenchimul pulmonar pe două cai: aspirația florei din căile aeriene superioare și diseminare hematogenă. Pneumonia stafilococică este relativ neobișnuită, dar produce o infecție severă. Ea apare frecvent după intubația traheală la pacienții spitalizați sau după infecții virale ale tractului respirator [1, 3].

Deoarece infecțiile tractului respirator se înregistrează frecvent în practica medicală, este binevenită perfecționarea și elaborarea metodelor rapide de izolare și identificare a microorganismelor care servesc drept factori etiologici ai

patologiei date, ce ar permite tratamentul precoce și prevenirea complicațiilor.

### Material și metode

Cercetările au fost efectuate utilizând materiale și reactive standarde înregistrate în Republica Moldova de Ministerul Sănătății. Tulpinile de referință au fost primite de la laboratorul bacteriologic al Centrului Național de Sănătate Publică. În studiu au fost incluse 112 prelevate de la pacienții cu diverse patologii ale sistemului respirator. Izolarea agentului cauzal s-a făcut pe medii selective și neselective adecvate, iar identificarea tulpinilor izolate s-a făcut prin metode convenționale și automate (BD Phoenix) [2,4,5].

### Rezultate și discuții

Investigațiile științifico-teoretice și experimentale efectuate de noi au permis elaborarea unui mediului de cultură MSD-St (Mediu Selectiv Dozat), care permite indicarea rapidă a stafilococilor în prelevat și aprecierea etiologiei microbiene în procesul patologic. Pentru a favoriza creșterea și multiplicarea stafilococilor, am selectat în calitate de nutrienți bulionul peptonat, hidrolizatul de cazeină și glucoza, ca factor selectiv am utilizat clorura de sodiu, iar ca indicator, pentru determinarea scindării glucozei de către stafilococi, roșu de fenol. Bulionul peptonat, cazeina hidrosolubilă și glucoza se introduc în calitate de bază nutritivă, care favorizează creșterea și multiplicarea

stafilococilor, iar împreună cu gelatina, zaharoza formează mediul de cultură sub formă de peliculă cristalizată, care stabilizează mediul și mărește durata lui de păstrare. Clorura de sodiu atribuie mediului selectivitate, inhibând creșterea și multiplicarea altor microorganisme. Hidrogenofosfatul de sodiu împreună cu dihidrogenofosfatul de potasiu permite stabilirea pH 7,2-7,4, optim pentru multiplicarea stafilococilor. Roșu de fenol permite determinarea glucozidazei stafilococilor prin schimbarea culorii în urma virării pH-ului spre acid. Mediul este

fixat la fundul unui flacon cu volumul de 10,0 ml, care servește și drept vas pentru multiplicarea și indicarea stafilococilor.

Pentru prepararea mediului MSD-St au fost testate 10 variante de îmbinare a ingredientelor. În urma cercetărilor repetate optimă s-a dovedit a fi varianta 10, care include bulion peptonat, hidrolizat de cazeină, glucoză, clorură de sodiu, gelatină, dihidrogenofosfat de potasiu, hidrogenofosfat de sodiu și roșu de fenol (tab.1).

**Tabelul 1**

*Influența ingredientelor mediului MSD-St asupra indicării stafilococilor*

Nr d/r	Ingredientele mediului	Variantele componenței mediului și rezultatele indicării									
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1.	Bulion peptonat	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2.	Cazeină hidrolizată	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+
3.	Glucoză	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+
4.	Zaharoză	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+
5.	Gelatină	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+
6.	Clorură de sodiu	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+
7.	Fosfat monopotasnic	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+
8.	Fosfat disodic	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+
9.	Roșu fenol	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+
Indicarea stafilococilor timp de 9 ore		⊗	⊗	⊗	⊙	⊙	⊙	⊗	⊗	⊗	⊙

Notă: „+” – prezența ingredientului; „-” – lipsa ingredientului; X – creșterea și multiplicarea stafilococilor ce permite indicarea lor după 24 ore de incubare la 37°C; ⊗ – nu permite indicarea stafilococilor; ⊙ – creșterea și multiplicarea stafilococilor permite indicarea lor timp de până la 9 ore de incubare la 37°C.

Variantele 4,5 și 6 la fel permit indicarea stafilococilor timp de până la 9 ore, însă la omiterea clorurii de sodiu mediul este lipsit de selectivitate, iar lipsa gelatinei și zaharozei nu permit formarea mediului sub formă de peliculă care stabilizează

mediul și mărește durata lui de păstrare.

De asemenea, am stabilit sensibilitatea mediului în funcție de componența cantitativă al ingredientelor. Pentru aceasta au fost testate 5 variante de componență cantitativă a mediului MSD-St (tab.2).

**Tabelul 2**

*Sensibilitatea mediului MSD-St la indicarea stafilococilor în funcție de conținutul cantitativ al ingredientelor (în % de masă)*

N	Bulion peptonat	Cazeină hidrolizată	Glucoză	Zaharoză	Gela tină	Clorură de sodiu	KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	Roșu de fenol	Concentrația inițială a stafilococilor și indicarea lor timp 9 ore de incubare la 37°C, c.m./ml			
										10 <sup>7</sup>	10 <sup>6</sup>	10 <sup>5</sup>	10 <sup>4</sup>
1	12,24	4,71	12,24	0,11	4,71	56,48	3,76	5,65	0,11	+	+	-	-
2	11,49	4,92	11,49	0,12	4,92	57,43	4,10	5,41	0,12	++	++	++	++
3	11,42	5,71	11,42	0,11	5,71	57,12	3,63	4,76	0,11	++	++	++	++
4	11,37	6,31	11,37	0,11	6,31	56,83	3,28	4,29	0,11	++	++	++	++
5	10,89	6,31	10,89	0,12	6,31	57,34	3,44	4,59	0,12	+	+	-	-

Notă: „+++” – reacție pozitivă (culoare galbenă intensă); „++” – reacție slab pozitivă (culoare gălbuie); „-” – reacție negativă (culoare roșie).

Experimental am stabilit că varianta 3 conține ingredientele în raportul optim pentru indicarea rapidă a stafilococilor. Trebuie menționat faptul că la prepararea mediului pentru efectuarea unei analize, ingredientele se utilizează în cantități

minime, ceea ce-l face destul de econom.

Pentru a determina durata de păstrare a mediului MSD-St, l-am testat timp de 12 luni (tab.3).

**Tabelul 3**

Durata păstrării proprietăților indicatorii ale mediului MSD-St

Intervalul observărilor	Timpul indicării stafilococilor în concentrațiile inițiale 1-10 c.m./ml, în ore									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	24
30 zile	-	-	-	-	-	-	-	+	++	++
3 luni	-	-	-	-	-	-	-	+	++	++
6 luni	-	-	-	-	-	-	-	+	++	++
9 luni	-	-	-	-	-	-	-	+	++	++
10 luni	-	-	-	-	-	-	-	+	++	++
12 luni	-	-	-	-	-	-	-	+	++	++

Notă: “-” - culoare inițială roșie (rezultat negativ); “+” - culoare galben-deschis (rezultat slab pozitiv); “++” - culoare galbenă (rezultat pozitiv).

Experimentele au arătat că mediul MSD-St sub formă de micropeliculă uscată și fixată la fundul recipientului poate fi păstrat la temperatura camerei, fără ași schimba proprietățile inițiale, timp de 1 an (termen de observare).

Pentru indicarea stafilococilor în flaconul cu mediu pelicular se introduc 2,0 ml de apă distilată sterilă în care se dizolvă pelicula, obținându-se o soluție de culoare roșie. Apoi se însămânțează tulpina de stafilococ în concentrația

de  $10^1 - 10^9$  c.m./ml. Flaconul se incubează la temperatura de  $37^\circ\text{C}$  până la 9 ore. În cazul prezenței stafilococilor, culoarea mediului se schimbă în galben, sub acțiunea metaboliților acestora, pe când în flaconul martor (mediu fără cultură de stafilococ) culoarea rămâne roșie.

Timpul indicării stafilococilor depinde de concentrația inițială a acestora într-un mililitru de material examinat (tab.4).

**Tabelul 4**

Timpul indicării stafilococilor în funcție de concentrația lor inițială

Concentrația microorganismelor (c.m./ml)	Timpul indicării, ore									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	24
$10^1$	-	-	-	-	-	-	-	+	++	++
$10^2$	-	-	-	-	-	-	-	+	++	++
$10^3$	-	-	-	-	-	-	+	+	++	++
$10^4$	-	-	-	-	-	+	++	++	++	++
$10^5$	-	-	-	-	+	++	++	++	++	++
$10^6$	-	-	-	+	++	++	++	++	++	++
$10^7$	-	-	+	+	++	++	++	++	++	++
$10^8$	-	-	+	++	++	++	++	++	++	++
$10^9$	-	+	++	++	++	++	++	++	++	++
2 mld. și mai mult	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++

Notă: “++” – reacție pozitivă pronunțată; „+” – reacție pozitivă; „-” – reacție negativă.

După cum ne-au demonstrat experimentele realizate, indicarea celulelor unice de stafilococi este posibilă deja peste 8-9 ore de incubare, iar a concentrațiilor  $10^4 - 10^5$  c.m./ml peste 5-6 ore de incubare la temperatura de  $37^\circ\text{C}$ .

Pentru determinarea selectivității și specificității mediului MSD-St am recurs la efectuarea experiențelor în serie, cu 4 loturi de microorganisme în asociație, în 30 de repetiții. La formarea asociațiilor microbiene am selectat microorganismele cel mai frecvent implicate în infecțiile tractului respirator (tab.5).

În urma cercetărilor efectuate am stabilit că mediul MSD-St dispune de selectivitate înaltă față de stafilococi, în funcție de concentrația lor inițială și a microorganismelor din asociație. Conform datelor din tabelul 5, indicarea stafilococilor în concentrație de  $10^5$  c.m./ml din asociațiile microbiene *Staphylococcus aureus*  $10^5$  c.m./ml + *Pseudomonas aeruginosa*  $10^6$  c.m./ml; *Staphylococcus aureus*  $10^5$  c.m./ml + *Escherichia coli*  $10^6$  c.m./ml; *Staphylococcus epidermidis*  $10^5$

c.m./ml + *S.pyogenes*  $10^6$  c.m./ml este posibilă după 6 ore de incubare la temperatura de  $37^\circ\text{C}$ , iar în concentrații de  $10^2$ ,  $10^3$ ,  $10^4$  c.m./ml după 9 ore.

Am stabilit veridicitatea statistică a indicilor aprecierii selectivității mediului MSD-St din asociația microorganismelor *Staphylococcus aureus* 105 c.m./ml + *Pseudomonas aeruginosa* 106 c.m./ml; *Staphylococcus aureus* 105 c.m./ml + *Escherichia coli* 106 c.m./ml; *Staphylococcus epidermidis* 105 c.m./ml + *S.pyogenes* 106 c.m./ml în comparație cu asociațiile în care concentrația stafilococilor este de 102, 103, 104 c.m. în 1 ml ( $P < 0,001$ ).

De asemenea am stabilit veridicitatea statistică între indicii indicării stafilococilor din asociațiile de microorganisme timp de 6 ore și 9 ore ( $P_{6;9}$ ), și 9 ore și 24 ore ( $P_{6;24}$ ), unde ( $0,05 > P < 0,001$ ).

Putem conchide că mediul MSD-St dispune de selectivitate înaltă față de stafilococi, inhibând creșterea și multiplicarea microorganismelor din asociație.



**Tabelul 5**

Selectivitatea mediului MSD-St

Nr. d/o	Specia de microorganisme în asociație (c.m./ml)	Nr. experimentului	Indicarea, în ore			P	
			6	9	24	6;9 ore	9;24 ore
			% ± ESp	% ± ESp	% ± ESp		
1.	S.aureus (10 <sup>2</sup> ) P.aeruginosa (10 <sup>6</sup> )	29	0	93,1±2,9	100±0,0	-	<0,05
2.	S.aureus (10 <sup>2</sup> ) E.coli (10 <sup>6</sup> )	28	0	96,4±2,6	100±0,0	-	<0,05
3.	S.epidermidis (10 <sup>2</sup> ) S.pyogenes (10 <sup>6</sup> )	30	0	93,3±2,7	96,6±2,4	-	<0,05
4.	S.aureus (10 <sup>3</sup> ) P.aeruginosa (10 <sup>6</sup> )	29	0	89,7±2,9	96,6±2,3	-	<0,05
5.	S.aureus (10 <sup>3</sup> ) E.coli (10 <sup>6</sup> )	30	0	90±2,8	96,6±2,4	-	<0,05
6.	S.epidermidis (10 <sup>3</sup> ) S.pyogenes (10 <sup>6</sup> )	30	0	93,3±2,7	100±0,0	-	<0,05
7.	S.aureus (10 <sup>4</sup> ) P.aeruginosa (10 <sup>6</sup> )	30	10,0±0,7	93,3±2,7	96,6±2,4	<0,001	<0,05
8.	S.aureus (10 <sup>4</sup> ) E.coli (10 <sup>6</sup> )	28	7,2±0,4	96,4±2,6	100±0,0	<0,001	<0,05
9.	S.epidermidis (10 <sup>4</sup> ) S.pyogenes (10 <sup>6</sup> )	30	16,7±0,9	100±0,0	100±0,0	<0,001	-
10.	S.aureus (10 <sup>5</sup> ) P.aeruginosa (10 <sup>6</sup> )	29	13,8±0,8	96,6±2,4	100±0,0	<0,001	<0,05
11.	S.aureus (10 <sup>5</sup> ) E.coli (10 <sup>6</sup> )	30	16,7±0,9	96,6±2,4	100±0,0	<0,001	<0,05
12.	S.epidermidis (10 <sup>5</sup> ) S.pyogenes (10 <sup>6</sup> )	30	23,3±1,2	100±0,0	100±0,0	<0,001	-

Pentru determinarea sensibilității mediului MSD-St am efectuat în serie experimente cu 5 tulpini de stafilococi în 2 concentrații 10<sup>4</sup>, 10<sup>5</sup> c.m. în 1 ml, în 11-13 de repetiții. Paralel am efectuat însămânțarea pe mediile geloză salină cu gălbenuș de ou și geloză-sânge (tab.6). Am stabilit că MSD-St este mult mai sensibil față de mediile geloză salină cu gălbenuș de ou și geloză-sânge și permite indicarea stafilococilor timp de 6 ore de incubare la temperatura de 37°C la o concentrație de 10<sup>4</sup> c.m./

ml în 58,2% din cazuri; la o concentrație de 10<sup>5</sup> c.m./ml în 100% din cazuri, în comparație cu 18-24 ore la utilizarea mediilor geloză salină cu gălbenuș de ou și geloză-sânge.

Au fost examinate 112 prelevate recoltate de la pacienți cu diverse patologii ale tractului respirator. În 32 cazuri au fost indicate tulpini de Staphylococcus spp. Rezultatele obținute prin metoda rapidă au fost confirmate în 100% cazuri prin metoda obișnuită.

**Tabelul 6**

Sensibilitatea indicării stafilococilor cu mediul MSD-St în comparație cu mediile geloză salină cu gălbenuș de ou și geloză-sânge

Nr d/r	Specia microorganismelor	Nr. exp.	Concentrația microorganismelor și indicarea lor (după culoare) după 6 ore de incubare la temperatura de 37°C, c.m./ml					
			MSD-St		Geloză salină ou		Geloză-sânge	
			10 <sup>4</sup>	10 <sup>5</sup>	10 <sup>4</sup>	10 <sup>5</sup>	10 <sup>4</sup>	10 <sup>5</sup>
			%±ESp	%±ESp	%±ESp	%±ESp	%±ESp	%±ESp
1.	S.aureus ATCC 25923	13	53,8±1,5	100±0,0	0	0	0	0
2.	S.aureus ATCC 12600	12	66,7±1,7	100±0,0	0	0	0	0
3.	S.aureus*	12	58,3±1,2	100±0,0	0	0	0	0
4.	S.epidermidis ATCC14990	11	45,5±1,1	100±0,0	0	0	0	0
5.	S.saprophyticus ATCC 15305	12	66,7±1,7	100±0,0	0	0	0	0
Total		60	58,2±0,9	100±0,0	0	0	0	0

Notă: \*- tulpină clinică

**Concluzii**

Mediul MSD-St dispune de selectivitate, permite cultivarea, acumularea și indicarea stafilococilor în concentrații inițiale de 10<sup>1</sup>-10<sup>2</sup> c.m./ml timp de 8 - 9 ore, iar în concentrații de 10<sup>4</sup>-10<sup>5</sup> c.m./ml - după 5-6 ore de incubare la temperatura de 37°C. Forma de prezentare a mediului de cultură sub formă de peliculă

uscată asigură păstrarea lui îndelungată (termen de observație 12 luni). Mediul este econom, simplu în utilizare, accesibil pentru laboratoarele microbiologice de diverse niveluri. Mediul propus permite izolarea și identificarea rapidă al agentului cauzal, ceea ce permite indicarea tratamentului precoce și prevenirea complicațiilor.

**Bibliografie:**

- Almaș A., Flonta M., Petrașcu M., Năstase V. Sensibilitatea la antibiotice a tulpinilor de Staphylococcus aureus izolate din infecții ale tegumentelor și părților moi. În: Clujul Medical, 2011; 84(2):173-7.
- Buiu D. Microbiologie medicală: Ghid pentru studiul și practica medicinei. Iași, 2008, p. 320-385.
- Petrache S., Miftode E. ș.a. Particularitățile clinice și microbiologice ale infecțiilor cu Staphylococcus aureus în Spitalul de Boli Infecțioase Iași. Rev.Med.Chir.Soc.Med.Nat. Iași, 2009, p. 624-628.
- Биргер М.О. Справочник по микробиологическим и вирусологическим методам исследования. Москва, 1982. 445 с.
- Лабинская А.С., Блинова Л.П., Ещина А.С. Частная медицинская микробиология с техникой микробиологических исследований. Москва, 2005, 600с.

# STANDARDE DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT

## BOALA DE REFLUX GASTROESOFAGIAN (BRGE) GHID PRACTIC BAZAT PE EVIDENȚA CLINICĂ

DESTINAT CHIRURGILOR, REZIDENȚILOR-CHIRURGI ȘI STUDENȚILOR

## GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE (GERD) A PRACTICAL GUIDE BASED ON CLINICAL EVIDENCE

DESIGNED FOR SURGEONS, RESIDENTS-SURGEONS AND STUDENTS

**Sergiu Ungureanu**

IMSP "Spitalul Clinic Republican"

*BRGE reprezintă un ansamblu de tulburări ale joncțiunii esofago-gastrice (JEG) ce au la bază trecerea intermitentă sau permanentă a conținutului gastric sau/și duodeno-jejunal în esofag.*

Mai multe studii randomizate din țările Europei Occidentale și SUA demonstrează în ultimii ani o incidență înaltă a acestei patologii – 1000-1500:100000 de populație, plasând astfel BRGE pe primul loc ca frecvență între afecțiunile tubului digestiv superior<sup>1,2</sup>.

Un grup de experți ai OMS, analizând incidența patologiilor neonocologice a tubului digestiv, apreciază BRGE ca maladia secolului XXI, fiind depistată la 5-10% din populație.

BRGE poate afecta considerabil calitatea vieții pacienților și generează pierderi economice importante. Prin urmare, cercetările medicale în acest domeniu sunt îndreptate în primul rând spre descoperirea metodelor de ameliorare a vieții cotidiene a pacienților cu BRGE.

Deși unele simptome ale acestei patologii le întâlnim în descrierile lui Avicena, maladia propriu-zisă a fost descrisă în 1879 de către H. Quinke. Oglindită fiind în literatura medicală sub diferite denumiri ca esofagită peptică, reflux-esofagită, maladie de reflux și doar în 1996 în clasificarea internațională a apărut termenul de boala de reflux gastroesofagian (BRGE).

### Epidemiologie

Evoluarea incidenței refluxului gastroesofagian în populația generală este dificilă, întrucât există numeroase cazuri asimptomatice sau atipice. Actualitatea BRGE este adusă de incidența în creștere a acestei patologii în toată lumea.

Rezultatele studiilor epidemiologice demonstrează o frecvență de 5-10% a BRGE la populația examinată. Totodată mai multe studii mari endoscopice la pacienții cu simptomatologie digestivă depistează esofagita de reflux la 6-31% pacienți. Conform studiilor epidemiologice în SUA la 44% de americani, pirosusul se întâlnește odată în lună, iar la 7% – zilnic, 13% din populația adultă folosesc antacide 1-2

ori pe săptămână. În Franța BRGE este de asemenea cea mai frecventă patologie digestivă. La 10% din populația adultă simptomele refluxului gastroesofagian apar anual minimum o singură dată. În SUA suferă de BRGE mai mult de 44 mln. oameni<sup>2,3</sup>.

### Patogenia

Refluxul gastroesofagian poate apărea la individul absolut sănătos, fără a provoca o suferință clinică, în mai multe ipostaze:

- postprandial
- interprandial
- nocturn (clinostatic)

În aceste situații contactul refluatului gastric sau duodenal cu mucoasa esofagiană este de scurtă durată, ≤ 1oră/24ore (≈5% din timpul monitorizat), iar pH-ul parietal nu coboară mai jos de 4,0.

Maladia se declanșează când se dereglează mecanismele de barieră antireflux ale joncțiunii esofagogastrice (JEG), unde rolul primordial îl are disfuncția sfîncterului esofagian inferior (SEI).

Deficitul funcțional (hipotonie, relaxare episodică) al SEI, fiind primar (idiopatic) sau secundar unor boli organice ale esofagului, cardiiei sau a stomacului în întregime, demarează circuitul vicios ce dereglează balanța fiziologică între factorii de agresiune și apărare a mucoasei esofagiene.

BRGE, fiind concepută la debut prin mecanisme dismetabolice, apare în fazele avansate cu leziuni peptice severe a mucoasei tubului digestiv într-o zonă dificilă și greu accesibilă pentru chirurg.

### Factorii defensivi:

I. Mecanisme de baraj ale refluxului gastroesofagian (Fig.1)<sup>1,2,4</sup>:

- structurile tisulare esofagiene bine dezvoltate, în special SEI
- unghiul Hiss ascuțit
- valva Gubarev și rozeta cardiiei
- lanțul oblic de mușchi (fular) al cardiiei gastrice

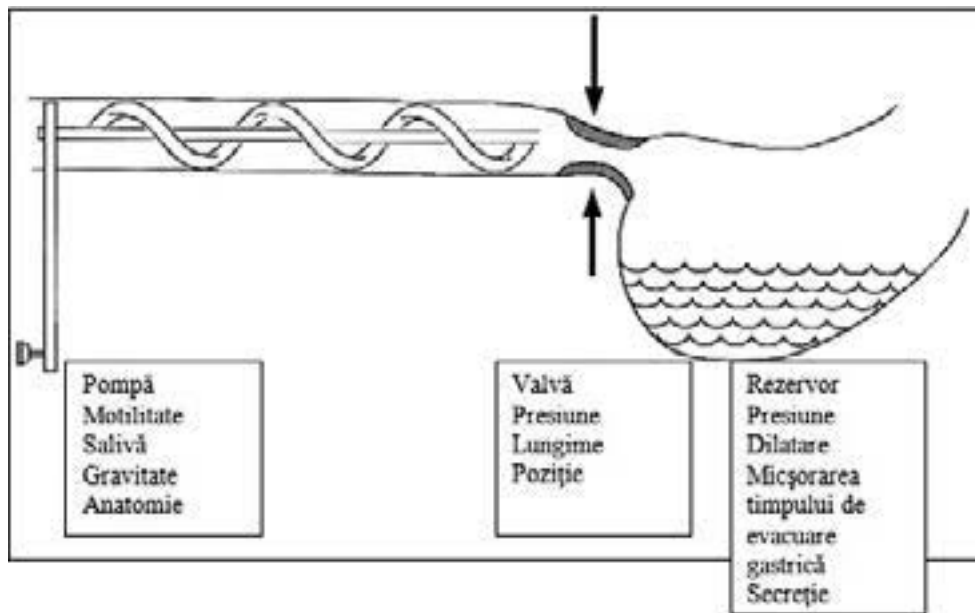


Fig. 1: Funcțiile elementelor JEG.

- fornixul gastric
- "călușul" pilierilor diafragmali
- aparatul ligamentar eso-diafragmal și diafragmo-fundic
- motilitate și evacuare adecvată a stomacului (a pilorusului)
- presiunea normală intraabdominală
- lungimea segmentului abdominal al esofagului

## II. Mecanismele de protecție nemijlocită a mucoasei esofagiene:

- funcția de tampon a mediului alcalin salivar
- "clearance"- ul esofagian
- rezistența tisulară a mucoasei esofagiene:
  - preepiteală (mucusul, ionii de bicarbonat)
  - epitelială (epiteliul pluristratificat, membranele celulare, proliferarea epitelială)
  - subepitelială (membrana bazală a mucoasei)

### Factorii agresivi: <sup>1,2,4</sup>

1. Disfuncția (relaxarea) SEI
2. Incompetența cardiei
3. Presiunea intragastrală și intraabdominală mărită:
  - stenoze antrale sau duodenale
  - formațiuni de volum intraabdominale
4. Hipersecreția gastrică

BRGE demarează și evaluează progresiv la prezența a unui sau mai mulți factori agresivi, în lipsa mecanismelor de apărare a mucoasei esofagiene, rolul hotărâtor în această constelație aparținând disfuncției SEI.

În relaxarea SEI (presiunea  $\leq 7\text{mm/Hg}$ ) șansele refluxului sunt mari. Refluxul se corelează cu relaxarea SEI în afara actului de deglutiție. Refluxul favorizează inflamația esofagului distal, iar acesta printr-un cerc vicios, deprimă presiunea SEI. Hipotensiunea sfincteriană a fost observată la bolnavii cu modificări histologice de esofagită, în timp ce în refluxul gastroesofagian necomplicat - presiunea sfincteriană normală.

Un rol important asupra tonicității SEI, cât și a competenței cardiei gastrice îl au mai mulți factori, care în aspect etiologic merită a fi repartizați în două categorii:

**A. Cauze primare (afecțiuni neuromusculare a peretelui esofagian):**

- afecțiuni neuro-vegetative
- maladii și traumatisme cranio-cerebrale
- maladii și traumatisme vertebro-medulare
- maladii neuro-endocrine
- medicații
- alimente
- maladii de sistem

**B. Cauze secundare:**

1. patologia joncțiunii esogastrice:
  - hiernie hiatală
  - diverticul epifrenic
2. patologii gastrice.
  - ulcer gastro-duodenal cu sindrom hipersecretor
  - ulcer pilorobulbar asociat cu dereglarea pasajului gas-troduodenal
  - ulcer polar superior (cardial, subcardial, al fundului gastric)
  - tumori gastrice obstructive
  - maladia Menetrier cu sindrom hipersecretor
3. dismotorica antrobulbară:
  - duodenostază
  - duodenospasm
  - piloroduodenospasm
4. dischinezii jejunale (postoperatorii)

**C. Mixte (asocieri între A și B)**

**D. Patologii care asociază hiperpresiunea intraabdominală:**

- meteorism
- tumori (formațiuni de volum)
- ascită
- obezitate

Rolul principal în mecanismul competenței cardiei revine sfincterului esofagian inferior.

SEI prezintă o zonă a regiunii esofagului abdominal (în proiecția trecerii esofagului în cardiac) cu lungimea 3-4 cm, formată din musculatură netedă. SEI posedă vascularizare și inervație proprie și funcție motorie autonomă specifică.

Relaxarea SEI este stimulată de nervul vag prin fibrele colinergice preganglionare, postganglionare non-colinergice și non-adrenergice. Stimularea simpatică mărește tonicitatea SEI. În afară de aceasta asupra SEI influențează factorii umorali diferiți. Gastrina, motilina, histamina, bombesina, vazopresina, prostaglandina F2a, a-adrenomimetice și b-adrenoblocanții măresc tonusul SEI. Secretina, glucagonul, colecistokinina, neurotensina, polipeptida inhibitorie gastrică, progesteronul, prostaglandinele E1 și E2, a-adrenoblocanții, b-adrenomimetice și dopamina micșorează tonusul SEI.

În repaus, musculatura esofagiană netedă se află în stare de constricție tonică. Din această cauză la o persoană sănătoasă în condiții de repaus esofagul este închis. În această situație în SEI se dezvoltă o presiune de la 10 până la 30 mmHg, în dependență de faza respirației. Presiunea minimă a SEI se determină în perioada postprandială, maximă – noaptea. În cazul bolii de reflux gastroesofagian are loc hipotonia sau atonia SEI (presiunea SEI < 10 mmHg).

#### **Hipotonia SEI este favorizată de:**<sup>5</sup>

- Consumul produselor alimentare și medicamentelor, ce conțin cofeină
- Administrarea medicamentelor ce scad tonusul SEI (papaverina, blocanții canalelor de calciu, no-spa, nitrații, colinoblocanții, analgeticele, doxaciolina, teofilina)
- Afecțiunile nervului vag (starea post-vagotomie, neuropatie diabetică)
- Fumatul
- Alcoolismul
- Sarcina (influența factorilor hormonalii asupra SEI, hiperestrogenemia, progesteronemia, creșterea presiunii intraabdominale)

*Cauzele, ce provoacă creșterea frecvenței episoadelor de relaxație spontană a SEI:*<sup>5</sup>

1. Dereglarea peristaltismului esofagului (dischinezia), ce provoacă micșorarea unghiului esogastric și micșorarea presiunii asupra porțiunii inferioare a esofagului în cutia toracică.

2. Alimentația abundentă, rapidă, cu aerofagie masivă și creșterea presiunii intragastrale ce duce la relaxarea SEI și refluxul conținutului gastric în esofag.

3. Meteorism.

4. Ulcer gastric (IV) sau duodenal. Aproximativ ½ din bolnavii cu ulcer gastro-duodenal au reflux gastroesofagian.

5. Duodenostază de orice etiologie.

6. Consumul excesiv de grăsimi, condimente, produse făinoase (retenția de lungă durată a bolului alimentar în stomac duce la creșterea presiunii intraabdominale).

Factorii indicați mai sus cauzează refluxul agresiv al conținutului gastric sau duodenal, ce conține acid clorhidric, pepsină, acizi biliari, ce cauzează afectarea mucoasei esofagiene. Manifestările inflamatorii se dezvoltă în cazul contactului de lungă durată a refluatului cu mucoasa

esofagiană (> 1 oră/24 h).

*Acțiunea mecanismului antireflux este asigurată de:*

- Lungimea porțiunii intraabdominale a esofagului
- Unghiul Hiss (fiziologic 20-90 grade în dependență de constituție)
- Crura diafragmatică
- Plica Gubarev, formată de rozeta mucoasă a cardiacii

Un loc important în fixarea esofagului în orificiul esofagian al diafragmei are ligamentul Morozov-Savin (ligamentul frenicoesofagian). Acest ligament limitează tracția ascendentă a cardiacii și permite mobilitatea esofagului în momentul deglutiției, tusei, vomei. Peritoneul are un rol suplimentar în fixarea esofagului. Din dreapta porțiunea abdominală a esofagului este fixată de ligamentul hepatogastric, dorsal – de plica esofagopancreatică. Țesutul adipos paraesofagian, fornixul gastric, lobul hepatic stâng de asemenea participă în fixarea esofagului.

Atrofia fibrelor musculare în regiunea hiatalului esofagian al diafragmei (HED) și în special a ligamentului frenicoesofagian (LFE) de orice etiologie cauzează dilatarea HED → migrarea joncțiunii esogastrice în cavitatea toracică (acest fenomen este favorizat de creșterea gradientului între presiunea intraabdominală și intratoracică) → dereglarea funcției SEI → scăderea presiunii în regiunea SEI → reflux → esofagita de reflux → stenoza, brahiesofagul, esofagul Barrett etc<sup>4</sup>.

#### **Manifestările clinice:**

Tabloul clinic al BRGE este extrem de variabil.

Manifestările clinice a BRGE pot fi comparate cu un „aisberg” (Castell)<sup>2</sup>. Partea ascunsă, subacvatică a „aisberg”-ului este formată de pacienții cu simptomatologia redusă. Acești pacienți se tratează de sinistătători și recurg la sfaturile cunoscuților („reflux de telefon” - 70-80%). Partea mai mică a „aisberg”-ului, care se situează deasupra apelor (20-25% din bolnavi) este formată de pacienții cu esofagita de reflux cu semnele clinice persistente în lipsa complicațiilor, care necesită tratament regulat – „reflux de ambulator”.

Vârful de aisberg (2-5% din bolnavi) prezintă grupul de bolnavi cu complicații: ulcere peptice a esofagului, hemoragii, stricturi, etc („reflux de spital”).

Toate semnele clinice a BRGE pot fi divizate în două categorii:

##### 1. Esofagiene

- Dureri epigastrice și retrosternale
- Piroziz
- Erucție
- Disfagie
- Odinofagie (este caracteristică afecțiunii pronunțate a esofagului)

- Vomă
- Jenă retrosternală

##### 2. Non-esofagiene

- Sindrom pulmonar (pneumonii recidivante, astm bronșic)
- Sindrom otorinolaringologic
- Sindrom stomatologic

- Sindrom anemic
- Sindrom cardiac

Semnele clinice și sindroamele multiple și polimorfe cauzează multiple greșeli diagnostice, când BRGE se prezintă sub masca angorului pectoral, pneumoniei, anemiei.

**Pirosisul** - este semnul clinic important și constant.

Incidența – 60-70%. Poate avea caracter constant pe parcursul zilei, însă este caracteristică dependența arsurilor retrosternale de poziția corpului, mai frecvente fiind în poziția de flexie a corpului sau noaptea în clinostatism.

Apariția pirozisului poate fi provocată de fumat și anumite cauze alimentare: făinoase, dulciuri, condimente, exces alimentar, consumul de alcool.

**Durerea** se manifestă la 40-60% din pacienți cu BRGE. După intensitatea lor durerile poartă un caracter diferit, variind de la dureri surde neînsemnate, până la dureri violente, greu de tolerat. Durerile se localizează în epigastru, mai frecvent cu iradierea retrosternală. Este tipică continuarea ascendentă a durerilor de-a lungul traiectului esofagului.

Deseori durerile se accentuează după consumul alimentelor și apei, în clinostatism, în poziția de flexie a corpului (simptomul șiretului).

Patogenia durerii poate fi explicată prin prezența esofagitei de reflux, compresia parțială a regiunii proximale a stomacului în HED, tracția filetelor vagale, direcționate spre plexul solar în urma deplasării unei părți a stomacului în cavitate toracică, contracțiilor spastice esofagiene.

În afara de aceasta durerile pot fi condiționate de prezența patologiei asociate.

Un factor de prognostic nefavorabil este dispariția treptată a pirozisului cu instalarea disfagiei. Acest fenomen poate fi condiționat de dezvoltarea stricturii peptice a esofagului sau cancerului, în urma esofagitei de reflux.

#### **Eructația și regurgitația**

Erucțiile aeriene sau cu conținut gastric acid pot fi primul simptom al maladiei declanșate. Apărute spontan, sporadic, pot evalua progresiv devenind permanente și chinuitoare pe tot parcursul zilei, aducându-i pacientului disconfort psihologic ce adeseori ridică problemele integrării profesionale, sociale sau chiar familiale.

Regurgitația, disfagia sau odinofagia sunt simptome rar întâlnite în fazele incipiente ale maladiei, de cele mai multe ori în asociere cu durerea retrosternală, prezintă clinic o formă avansată sau complicată a BRGE.

**Manifestările pulmonare** prezintă masca cea mai frecventă a BRGE. La mulți bolnavi se dezvoltă pneumonia prin aspirație sau astmul bronșic, iar refluxul aparent, mai ales nocturn, este „trigger”-ul accesului de astm bronșic.

Osler (1892) pentru prima dată a explicat apariția asfexiei prin aspirația conținutului gastric în căile aeriene. Actualmente este utilizat termenul de astm bronșic, indus de refluxul gastroesofagian.

În aceste condiții se dezvoltă un cerc vicios. Refluxul gastroesofagian provoacă dezvoltarea inflamației traheobronșice și bronhospasmului, iar medicamentele utilizate în tratamentul astmului bronșic generează progresia refluxului gastroesofagian (RGE). Conform datelor lui Starostin (1998) aproximativ la 75% din pacienții cu bronșită cronică tusea permanentă seacă, chinuitoare se asociază cu

reflux gastroesofagian.

Este bine cunoscut sindromul Mendelson (pneumoniile repetate, ce apar în urma aspirației conținutului gastric, evoluția cărora poate fi complicată cu dezvoltarea atelectaziilor și a abcesului pulmonar).

În cazul unui reflux înalt refluat, acesta poate inunda laringe cu dezvoltarea simptomelor otorinolaringologice.

La o parte din pacienții cu BRGE apar dureri retrosternale ce pot fi confundate cu sindromul algic în patologia coronariană (non-cardiac chest pain).

Durerile retrosternale la bolnavii cu BRGE nu sunt provocate de efort fizic, sau emoții spre deosebire de durerile coronariene.

Sindromul stomatologic se manifestă prin afectarea dinților în urma destrucției smalțului dentar cu conținut gastric refluat.

Sindromul anemic apare din cauza hemoragiilor cronice din eroziunile mucoasei sau ulcerării esofagiene. Cel mai des se dezvoltă anemia feriprivă hipocromă.

#### **Complicațiile BRGE:** <sup>6,7</sup>

1. Strictura peptică a esofagului (7-23%)
2. Ulcerul peptic esofagian (5%)
3. Hemoragiile digestive superioare din ulcere sau eroziuni (2%)
4. Esofagul Barrett (8-20%)

**Esofagul Barrett** se consideră ca cea mai severă complicație a BRGE.

Substratul morfopatologic al esofagului Barrett constă în înlocuirea epitelului pavimentos pluristratificat cu epitelium cilindric intestinal.

Incidența esofagului Barrett la pacienții cu esofagita de reflux variază între 8-20%. În acest grup de bolnavi riscul dezvoltării cancerului de esofag crește de 30-40 de ori.

Rolul principal în depistarea esofagului Barrett revine examenului endoscopic (mucoasă hiperemiată catifelată, cu aspect de ”limbi de foc”). Pentru confirmarea diagnosticului e necesară prelevarea și examinarea histopatologică a biopsatului mucoasei esofagiene. Dacă cel puțin într-un biopsat se găsește epitelium cilindric cu celule secretoare de mucină, diagnosticul de esofag Barrett se consideră confirmat.

La examinarea imunohistochimică a biopsatului poate fi obținut markerul specific al epitelului metaplazic – sucraza-izomaltaza. Endosonografia pretinde o sensibilitatea deosebită în depistarea cancerului esofagian precoce. Cancerul de esofag, în majoritatea cazurilor, are un caracter pavimentos, cu sau fără cheratinizare. După caracterul de creștere, cancerul esofagian se împarte în exofit, endofit și mixt. Pentru cancerul esofagian este caracteristică metastazarea limfogenă.

#### **Diagnosticul:**

1. Examenul radiologic
2. Esofagogastroscopia
3. Manometria aparatului sfincterian al esofagului cu/fără impedanțmetria esofagiană (MII)
4. pH-metria intraesofagiană și intragastrală, cu monitorizare 24 ore, cu/fără impedanțmetria esofagiană<sup>8</sup>
5. Scintigrafia cu Tc\*

pH-metria are o valoare deosebită în diagnosticul formelor atipice ale refluxului gastroesofagian, în cazurile

esofagitei de reflux refractare la tratament conservativ, și, în deosebi, în perioada de pregătire pentru operația antireflux.

**Tablul 1**

Metodele de examinare a JEG și posibilitățile lor

Metodele de examinare	Posibilitățile metodei
Examenul radiologic	- Pasajul esogastric sau gastro-duodenal dereglat; - Refluxul gastro-esofagian și duodeno-gastro-esofagian; - Depistează HH, eroziunile, ulcerale, stricturile peptice gastro-duodenale sau esofagiene, tumorile joncțiunii esofago-gastrice, diverticulele esofagiene, inelul Shatzky, acalazia, spasmul esofagian difuz.
Examenul endoscopic	Depistează modificările inflamatorii ale mucoasei esofagiene, eroziunile, ulcerale, stricturile, esofagul Barrett, tumori esofagiene și gastrice. Este posibilă biopsia leziunilor depistate și procedeele curative endoscopice.
pH-metria esofagiană și monitoringul pH-ului (24 ore) în treimea inferioară a esofagului	Determinarea numărului și duratei episoadelor cu pH a esofagului $> 7$ și $< 4$ . Legătura acestor episoade cu semnele subiective, alimentația, poziția corpului, fumatul, administrarea medicamentelor. Permite selecția individuală a tratamentului, cât și controlul eficacității diferitor medicamente.
Manometria esofagiană	Permite aprecierea tonusului sfincterelor esofagiene și a devierilor patologice. Norma (după De Meester): - Presiunea bazală a SEI constituie 14,3-34,5 mmHg - Lungimea totală a SEI – nu mai puțin de 4 cm - Lungimea porțiunii abdominale a SEI – nu mai puțin de 2 cm
Impedanțmetria esofagiană intralumenală (MII) și metodele combinate: MII-pH-metria, MII-manometria esofagiană	Măsurarea impedanței intralumenale esofagiene la diferite nivele permite detectarea mișcării bolusului prin esofag fără iradiere pacientului.
Scintigrafia esofagului cu Tc99* (10 ml de albuș de ou cu soluție de tehneciu. Pacientul înghite amestecul timp de 4 minute, cu o deglutiție la fiecare 20 sec. Fiecare secundă se efectuează un clișeu pe gama-cameră).	Determinarea clearance-ului. Retenția izotopului mai mult de 10 min demonstrează scăderea clearance-lui.
Computer-tomografia și rezonanța magnetică nucleară a joncțiunii esofago-gastrice	Aceste procedee imagistice permit vizualizarea patologiei JEG în raport topografic cu organele învecinate și aprecierea modificărilor anatomice ale componentelor JEG

**Metodele suplimentare de diagnostic sunt:** bilimetria, testul cu omeprazol, testul Bernstein, testul Stepenko, testul standard acid de reflux, determinarea clearance-lui esofagian, proba cu utilizarea metilenblau și altele.

**I.** Un rol deosebit în examinarea pacientului cu BRGE îl are examenul radiologic, examinarea în diferite poziții ortostatice și clinostatice este obligatorie. În prezența refluxului gastroesofagian bariul refluează în esofag. Deseori la radioscopie se depistează semne de esofagită: dilatarea lumenului esofagian, schimbarea reliefului mucoasei, conturul neclar al esofagului, diminuarea peristaltismului esofagian. Semnele radiologice ale herniei esofagiene se împart în directe și indirecte.

**Semne directe:** aprecierea în mediastin a sacului herniar (acumularea substanței de contrast în esofag, deasupra diafragmei, cu un nivel orizontal de bariu), prezența comunicării largi între porțiunea supradiaphragmală a esofagului și stomac, pliurile caracteristice ale mucoasei gastrice în regiunea joncțiunii esogastrice, deplasarea cardiului mai sus de HED.

**Semne indirecte:** absența sau micșorarea bulei aeriene gastrice, determinarea ei deasupra diafragmei, aplatizarea unghiului Hiss, pliurile mucoasei gastrice cu aspect de evantai ce se situează în regiunea HED, alungirea sau scurtarea porțiunii toracice a esofagului. În cazurile suspecte se recomandă utilizarea farmacoradiografiei. Această metodă constă în hipotonia artificială indusă cu ajutorul atropinei, ce permite depistarea herniilor hiatale inclusiv și de dimensiuni mici.

**II.** Esofagoscopia prezintă una din metodele de bază de apreciere a gravității esofagitei de reflux. Ea însă nu permite

depistarea BRGE în stadiul precoce, în lipsa schimbărilor mucoasei esofagiene și nu poate determina frecvența și durata episoadelor de reflux patologic.

#### **Clasificarea endoscopică a refluxului gastroesofagian (Savary-Miller, 1978)<sup>9</sup>**

- Gr. 0 – tabloul endoscopic negativ (fără esofagită)
- Gr. 1 – unice eroziuni non-confluente sau eritem al porțiunii distale a esofagului
- Gr. 2 – eroziunile confluente, care însă nu cuprind toată suprafața mucoasei
- Gr. 3 – afectarea ulceroasă în focare confluente, care aco-peră mucoasa treimii inferioare a esofagului
- Gr. 4 – ulcer cronic peptic al esofagului, strictura peptică, esofagul Barrett

În anul 1997 la a VI-a Conferința Mondială de Gastroenterologie (Los Angeles) a fost propusă o clasificare nouă, bazată pe gradul de răspândire a afectării mucoasei și nu pe criteriul de manifestare a patologiei.

După clasificarea din Los Angeles entitățile patologice din gr. 4 (clasificarea Savary-Miller) pot fi prezente în orice grad de afectare a mucoasei esofagiene sau chiar în mucoasa normală.

A) Dimensiunile porțiunii afectate a mucoasei nu depășesc 5 mm.

B) Cel puțin un focar pe mucoasă depășește 5 mm. Afectarea este limitată de un pli al mucoasei. Porțiunile afectate nu se contopesc.

C) Sectoarele afectate ale mucoasei confluează între 2 sau mai multe pliuri. Este afectat mai puțin de 75% din circumferința esofagului.

D) Este afectat mai mult de 75% din circumferința esofagului.

III. În cazul unei forme negative endoscopice, metoda instrumentală de bază, care poate confirma prezența RGE patologic, este pH-metria – monitorizarea diurnă a pH-ului esofagian. Această metodă poate depista caracterul, durata și frecvența refluxului și eficacitatea tratamentului efectuat.

*Pe parcursul pH-metriei se analizează următorii parametri:*

- Durata perioadei de timp în care pH-ul nu depășește 4 un. Acest indice este apreciat în clinostatism și ortostatism
- Numărul total al episoadelor de reflux timp de 24 de ore
- Numărul episoadelor de reflux cu durata > 5 min
- Cea mai lungă durată a refluxului
- Clearance-ul esofagian (proporția între durata totală a perioadei când pH > 4 în clinostatism și numărul total al episoadelor de reflux pe parcursul acestei perioade) – demonstrează durata medie a refluxului în clinostatism.

La pH-metrie refluxul gastroesofagian este apreciat când pH-ul coboară mai jos de 4. Valoarea fiziologică a pH-ului în porțiunea terminală a esofagului este egală cu 4-8.

Refluxul gastroesofagian fiziologic poate apărea la persoane sănătoase, însă durata refluxului nu depășește 5 minute, dar perioada cu valorile pH-ului sub 4 nu constituie mai mult de 5% din toată perioada de observație.

Pentru RGE patologic este caracteristic: acidifierea esofagului > 5 min, scăderea pH-ului < 4 pe parcursul timpului, care depășește 4,5% din totalul timpului de înregistrare.

Ca metodă suplimentară în BRGE se utilizează testul reflux de acid standard, care constă în următoarele: în stomacul pacientului se introduce 300 ml 0,1% HCl. Se înregistrează pH-ul cu ajutorul sondei pH, situată cu 15 cm mai sus de SEI în timpul efectuării manevrelor direcționate spre ridicarea presiunii intraabdominale: respirație adâncă, tuse, proba Valsalva în 4 poziții (culcat pe spate, pe flancul drept și stâng, culcat în poziția Trendelenburg).

Proba se consideră pozitivă dacă scăderea pH-ului esofagian se depistează în nu mai puțin de 3 poziții.

La efectuarea testului Bernstein sonda se introduce în treimea medie a esofagului. Prin această sondă se introduce lent (100-200 pic./min) 15 ml 0,1 M HCl. Testul se consideră pozitiv la apariția pirozisului, durerilor retrosternale și dispariția durerilor după introducerea soluției izotone. Sensibilitatea acestei metode constituie 80%.

Testul Stepenko se consideră cel mai fiziologic. În esofag se introduce suc gastric propriu al pacientului. La apariția simptomelor BRGE – testul se consideră pozitiv.

### Tratament

Tratamentul poate fi conservativ sau chirurgical. Tratamentul conservativ nu poate fi considerat radical, deoarece este direcționat la combaterea unor semne ale bolii și complicațiilor ei. De asemenea tratamentul conservativ poartă un caracter preventiv și stopează progresarea bolii.

În pofida caracterului suplimentar al tratamentului conservativ, majoritatea autorilor consideră, că tratamentul BRGE trebuie conceput medical, având eficacitate deosebită mai ales în fazele de debut ale BRGE.

Un rol deosebit în succesul tratamentului conservativ îl

are modul de viață și alimentație a pacientului.

Este obligatorie respectarea unui mod de viață specific, care include unele limitări:

- regim de muncă și odihnă
- regim alimentar
- evitarea fumatului
- evitarea consumului de alcool
- abandonarea medicamentelor, ce provoacă exacerbarea BRGE

• limitarea efortului fizic, ce mărește presiunea intraabdominală.

Evitarea poziției orizontale în timpul somnului permite reducerea numărului episoadelor de reflux și duratei lor, deoarece forța gravitației accelerează clearance-ul esofagian.

Sunt recomandate următoarele restricții în alimentație:

- Evitarea supraalimentării
  - Evitarea somnului imediat postprandial
  - Limitarea alimentației bogate în grăsimi animale
  - Limitarea produselor cu conținut sporit de cofeină
- Toate deprinderile alimentare indicate mai sus scad tonusul SEI.

Se recomandă:

- Alimentarea în 3-4 prize
- Dieta hiperproteică, deoarece alimentele cu conținut sporit de proteină măresc tonusul SEI

• Ultimul prânz nu mai devreme de 3 ore înainte de somn

De asemenea este indicată limitarea consumului de medicamente, ce micșorează tonusul SEI (remedii anticolinergice, antidepresante, sedative, tranchilizante, blocatori ai canalelor de calciu, dopaminergice, analgezice opioide, prostaglandine, progesteron, metilxantine).

Remediile medicamentoase ce se utilizează în tratamentul refluxului gastroesofagian:

1. Remedii antacide (maalox, almagel, rennie). Sunt preferabile remediile antacide de generația a 3-a (topalcan, gaviscon). La dizolvarea topalcanului se formează o suspensie spumoasă, care pe lângă neutralizarea HCl, are și un efect citoprotectiv.

2. Remedii prokinetice (metoclopramid, domperidon, itoprid). Accelerează motilitatea antropilorică, ce duce la evacuarea mai rapidă a conținutului gastric. Provoacă creșterea tonusului SEI. Se reduce numărul de refluxuri și durata lor. Se ameliorează clearance-ul esofagian.

3. Preparatele cu acțiune antisecretorie. Sunt utilizate H<sub>2</sub>-histaminoblocatorii și inhibitorii pompei protonice. Histaminoblocatorii sunt divizați în cinci clase:

- Cimetidina – prima generație
- Ranitidina – a doua generație
- Famotidina – a treia generație
- Nizatidina – a patra generație
- Roxatidina – a cincea generație

Activitatea antisecretorie a famotidinei este de 40 de ori mai mare, decât activitatea cimetidinei și de 8 ori mai mare decât activitatea ranitidinei. Doza unică de 40 de mg a famotidinei scade secreția nocturnă cu 94%, bazală – cu 95%. În afară de efectul antisecretor, famotidina posedă un efect citoprotectiv prin ameliorarea microcirculației în mucoasa gastrică, sporirea producerii de bicarbonați și sintezei de prostaglandine. Durata acțiunii famotidinei în doza de 20

mg este de 12 ore, 40 mg – 18 ore. În tratamentul refluxului gastroesofagian famotidina se utilizează în doza de 40-80 mg/24 ore.

Blocatorii pompei protonice și reprezentanții lor: omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabiprazol, esomeprazol și altele reprezintă cele mai efective remedii medicamentoase în BRGE.<sup>10</sup>

Omeprazolul în doză de 40 mg blochează complet secreția acidului clorhidric timp de 24 de ore.

#### 4. Remediile citoprotectorii.

Mizoprostol (cytotek) este analogul sintetic al prostaglandinei E1. Posedă acțiunea protectivă universală asupra mucoasei tractului digestiv.

La momentul actual există mai multe scheme farmacoterapeutice de tratament ale BRGE. Tytgat a recomandat unele principii de tratament conservativ al BRGE și anume:

a) Esofagita de reflux de gr. 1 – cere un regim de viață special (dieta) și administrarea antacidelor și H<sub>2</sub>-blocanților la necesitate

b) Esofagita de reflux de gr. 2 – este indicat un regim de viață și activitate strict, tratamentul de lungă durată cu H<sub>2</sub>-blocanți, sau blocatori ai pompei protonice în asociere cu prokinetice

c) Esofagita de reflux de gr.3 – se administrează H<sub>2</sub>-blocanți împreună cu blocatorii pompei protonice sau H<sub>2</sub>-blocanții în doze mari, împreună cu prokinetice.

Ținând cont de influența factorului psihosomatic asupra funcției SEI este indicată aprecierea statutului psihologic și corecția modificărilor depistate.

La momentul actual costul tratamentului amplu antireflux, timp de 5 ani, în SUA, depășește 6000 USD. Totodată la anularea tratamentului antireflux (chiar și cu preparatele cele mai eficiente) nu se constată remisiunile de lungă durată.

Conform datelor a mai multor autori recidiva apare la 50% din pacienți peste 6 luni după întreruperea tratamentului antireflux, la 87-90% - peste 12 luni.

Mulți autori consideră că tratamentul chirurgical adecvat este eficient și mai rezonabil din punct de vedere economic.

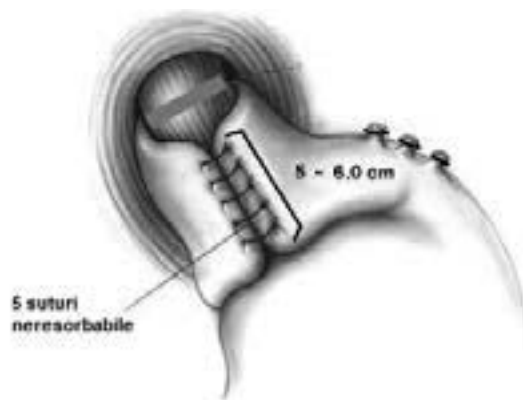
#### Tratament chirurgical

Indicații:<sup>11,12</sup>

1. Refractoritate la tratament medical pe parcursul a 6 luni, indiferent de prezența sau absența herniei hiatale.
2. BRGE complicată.
3. Esofag Barrett.
4. BRGE asociat cu astm bronșic refractar la terapia anti-reflux.
5. BRGE complicat cu pneumonii prin aspirații frecvente.
6. BRGE secundară ulcerului gastric sau duodenal complicat cu stenoză.
7. BRGE asociată cu hernie hiatală și litiază veziculară.
8. BRGE la pacienți ce necesită tratament antireflux îndelungat.

Fundoplicația a fost elaborată de Nissen în 1955 pentru corecția refluxului gastroesofagian. Ea constă în plicia în 360 de grade a fornixului gastric în jurul porțiunii inferioare a esofagului sub formă de manșon cu lățimea de 5-6 cm

(Fig.2). Modificările multiple ulterioare ale tehnicii originale de operație țin de modalitățile diferite de închidere a HED, dimensiunile, forma și poziția diferită a manșonului.



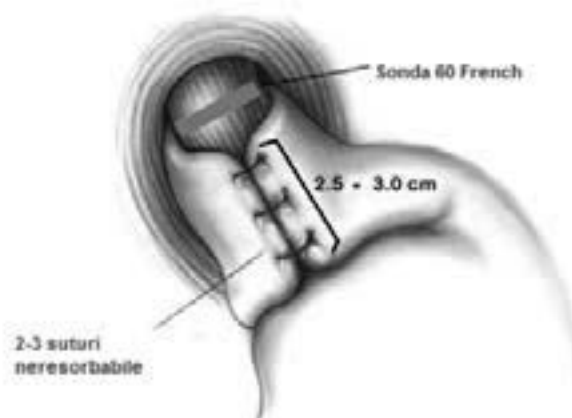
**Fig. 2:** Fundoplicația, procedeul Nissen.

În 1963 Toupet a propus fundoplicația posterioară a fornixului gastric sub 270 grade (Fig.3).



**Fig. 3:** Fundoplicația gastrică, procedeul Toupet.

În 1977 Rossetti, Hell au modificat tehnica originală Nissen prin utilizarea manșonului mai îngust (2 cm), care se efectuează fără mobilizarea și transecția vaselor gastrice scurte (Fig.4).<sup>13</sup>



**Fig. 4:** Fundoplicația gastrică, procedeul Nissen-Rossetti.



Toate tehnicile operatorii indicate au drept scop lichidarea refluxul gastro-esofagian.

La începutul anilor '90 pentru efectuarea operațiilor antireflux a fost propusă tehnica laparoscopică. Ulterior ea a căpătat o utilizare largă grație traumatismului operator minimal, rezultatului funcțional bun, evoluției postoperatorii favorabile și bineinteles efectului său cosmetic indisutabil.<sup>14</sup> Dar ceea ce este mai important pe temen lung – integrarea sociofamilială și profesională.

În perioada de însușire a tehnicii laparoscopice este important de a aprecia posibilitățile tehnice existente, potențialul intelectual, în special nivelul de pregătire a echipei chirurgicale pentru a nu compromite metoda miniinvasivă din start și de a efectua gestul chirurgical în mod corect și inofensiv.

Cea mai frecvent utilizată tehnică laparoscopică de corecție a BRGE, este crurorafia Hill (Fig.5) cu fundoplicația Nissen. Pentru prima dată această operație a fost efectuată pe cale laparoscopică de Dallemagne, 1991.

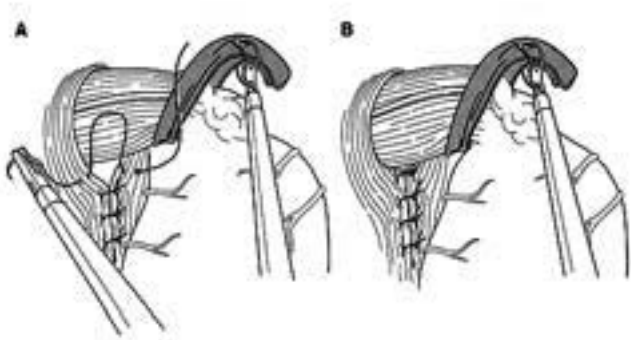


Fig. 5: Crurorafia Hill.

*Cerințele generale către reconstrucția laparoscopică antireflux:*<sup>15</sup>

- Mobilizarea largă a tuturor componentelor joncțiunii esogastrice.
- Amplasarea liberă tension-free a manșonului. Acesta se obține prin mobilizarea corectă a fornixului gastric și prin suturi aplicate doar după trecerea unei sonde orogastrice 1,0 cm.
- Lungimea optimală a manșonului în jur de 3 cm, pentru evitarea disfagiei postoperatorii persistente.
- Fornixul gastric trebuie complet mobilizat cu scopul evitării torsionii și/sau tracției porțiunii abdominale a esofagului sau a incorporării în manșon a porțiunii cardiei gastrice. La necesitate mobilizarea fornixului este obținută prin secționarea vaselor gastrice scurte de-a lungul treimii superioare a curburii gastrice mari.
- Manșonul se formează doar din fornixul gastric și înconjoară esofagul și nu polul gastric superior sau cardia gastrică. Punctul ideal de reper pe dreapta se localizează cu 5-6 cm mai distal de unghiul Hiss (dacă măsurăm pe curbura mare). Porțiunea stângă a manșonului se formează din punctul cel mai superior al peretelui anterior al fornixului. Ambele porțiuni ale manșonului trebuie liber să înconjoare porțiunea inferioară a esofagului fără compresia lui.
- Crurorafia este un element indispensabil și foarte im-

portant al reconstrucției, deoarece prin îngustarea HED este prevenită migrarea joncțiunii esofagogastrice spre cutia toracică.<sup>16</sup> Este obligatorie crurorafia posterioară procedeul Hill. La necesitate poate fi asociată cu crurorafie anterioară în cadrul HH voluminoase, pentru evitarea deformațiilor postoperatorii ale JEG.

Wu a demonstrat că pentru evitarea alunecării manșonului este necesară disecția vaselor gastrice scurte, crurorafia cu fixarea manșonului către piciorușele diafragmei. La utilizarea acestei tehnici operatorii frecvența acestei complicații scade de la 13-15% practic la zero.<sup>17</sup>

Succesul intervenției chirurgicale, la respectarea tuturor principiilor enumerate, constituie 85-95% (durata de observație 10 ani).

McKenzie a utilizat baza de date „Medline” pentru analiza amplă a rezultatelor operației Nissen în studii clinice mari (între anii 1991-1998). Au fost supuse analizei rezultatele la mai mult de 900 de operații. Numărul absolut de complicații a constituit 6-25%. Letalitatea – 0,5-0,6%.

#### Complicații:<sup>15,18</sup>

- Disfagia (8%)
- Recidiva refluxului – „Nissen alunecat” – o parte din polul gastric superior migrează ascendent prin fundoplicație (2,8%) (Fig.6)
- Pneumotorace (1,7%)
- Perforația esofagului (1,4%)
- Recidiva HH (0,5%)
- Gas bloat syndrome – se caracterizează prin senzația de distensie și plenitudine epigastrică, care se dezvoltă imediat postprandial. Apare în urma dispariției eructației prin crearea unui aparat sfincterian mai puternic, creat pe cale chirurgicală. Acest sindrom de obicei cedează peste câteva luni.



Fig. 6: Nissen "alunecat".

Dacă datele manometriei preoperatorii demonstrează insuficiența peristaltismului esofagian în regiunea SEI, unii chirurghi recomandă fundoplicația Toupet, deoarece această intervenție evită disfagia și gas bloat syndrome (Bell, 1996).

La momentul actual în cazul herniilor gigante, la procesele involutive, în aparatul musculo-ligamentar al diafragmului, este utilizat pe larg „tension-free hiato-plasty”. În calitate de material plastic se folosește plasa de polipropilenă.

Rezultatele „tension-free hiatoplasty” sunt bune, procentul recidivelor este mic.<sup>16</sup>

Actualmente, tehnica laparoscopică a devenit standardul de aur în tratamentul HH și BRGE în urma aspectului minimal invaziv, traumatizării minime a țesuturilor și rezultatelor bune de durată.

În ultimii 10 ani în practica medicală au fost introduse metode endoscopice de tratament al HH și BRGE. Ele pot fi grupate după principiul de producere a barierei antireflux în 3 grupe:

1. Tehnici de suturare endoscopică cu formarea pliului în regiunea esofago-gastrică. Din acest grup fac parte sistemele Endocinch, firmei Bard și Plicator, firmei NDO-surgical.

2. Tehnici de injectări și implantări în regiunea joncțiunii esofago-gastrice. Prin astfel de metode cu ajutorul endoscopului în stratul submucos și parțial muscular se injectează biopolimere inerte și nondegradabile care contribuie la creșterea presiunii în regiunea SEI (Enteryx, Boston Scientific, SUA). Compania Medtronic a introdus sistemul Gatekeeper de implantare a protezelor mici (20 mm lungime, 1,5 mm grosime) din hidrogel dehidratat în stratul submucos al JEG. După ce aceste elemente elastice absorb lichidele tisulare, ele se măresc în dimensiuni până la 5-6 mm în grosime fortificând regiunea joncțiunii esogastrice.

3. Aplicarea undelor de radiofrecvență în regiunea JEG (sistemul Stretta, Curon Medical) produce încălzirea circulară a stratului muscular din această zonă cu restructurarea și remodelarea lui, întărind SEI. Totodată această tehnică distruge fibrele nervoase vagale din regiunea esofago-cardială, reducând episoade de relaxare a sfincterului esofagian inferior.

Avantajul tehnicilor descrise constă în posibilitatea de utilizare a lor și în condiții de ambulator, excluzând astfel necesitatea obligatorie a spitalizării și respectiv a costurilor suplimentare legate de aceasta. Dezavantajele sunt legate

de recurența relativ înaltă a refluxului, posibilitatea unor complicații specifice procedurilor, costul înalt și, în majoritatea cazurilor, ireversibilitatea schimbărilor organice produse de aceste intervenții endoscopice. Procedurile endoscopice prezintă o alternativă atractivă de tratament pentru pacienții cu BRGE. Conform datelor studiilor controlate, privind efectele gastroplastiei (EndoCinch) și procedurii Stretta, aproximativ 2/3 din pacienți atestă ameliorarea simptomelor, dar numai a celor generate de reflux gastro-esofagian. Datele observațiilor postintervenționale de lungă durată încă nu sunt accesibile.

O altă opțiune terapeutică relativ nouă prezintă sistemul LINX (Thorax medical) de întărire a sfincterului esofagian inferior cu un inel magnetic, care reduce considerabil refluxul gastroesofagian. Acest inel se instalează printr-o procedură laparoscopică simplă, fără efectuarea fundoplicării gastrice. Spre deosebire de alte metode, LINX nu necesită alterarea anatomiei JEG și este complet reversibil.<sup>19</sup>

### Concluzii:

1. Incidența în creștere, din ultimii ani, a patologiei JEG, în primul rând a BRGE, se explică în mare măsură prin cunoașterea mai bună a acestor patologii de către medici, dar nu mai puțin important este și faptul sporirii accesibilității pacienților la investigațiile medicale necesare pentru depistarea lor (imagistice, Ph-metrie, esofagomanometrie).

2. Caracterul evoluției, complexitatea patogeniei BRGE, precum și lipsa unor consensuri în conduita medico-chirurgicală, sunt subiectele de discuție permanentă între medicii de diferite specialități referitor la această patologie.

3. Progresul în tratamentul BRGE se datorează apariției metodelor noi de diagnosticare și evaluare a funcției JEG, dar și implimentării tehnicilor minim invazive și endoscopice de tratament complex al BRGE, care în consecință micșorează riscul apariției complicațiilor grave a acestei maladii.

### Bibliografie:

- Pointner R, Granderath FA, Kamolz T, eds. Gastroesophageal Reflux Disease: Basic principles of disease, diagnosis and treatment. Vienna, Austria: Springer Verlag 2005, 320 p.
- Castell, D. O., Murray, J. A., Tutuian, R., et al. Review article: the pathophysiology of gastro-oesophageal reflux disease – oesophageal manifestations. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2004; 20: 14–25.
- Srinivasan R, Tutuian R, Schoenfeld P, et al. Profile of GERD in the adult population of a north east urban community. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38: 651–7.
- Christensen J, Miftakhov R. Hiatus hernia: a review of evidence for its origin in esophageal longitudinal muscle dysfunction. *Am J med* 2000;108(4A):3s-7s.
- Kahrilas PJ, Lee TJ. Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease. *Thorac Surg Clin* 2005; 15:323-333.
- Dallemagne B., Weerts J.M., Jehaes C., Makiewicz S. Causes of failures of laparoscopic antireflux operations. *Surg Endosc.* 1996;10:305-310.
- Lord RV, DeMeester SR, Peters JH, Hagen JA, Elyssnia D, Sheth CT, DeMeester TR. Hiatal hernia, lower esophageal sphincter incompetence, and effectiveness of Nissen fundoplication in the spectrum of gastroesophageal reflux disease. *J Gastrointest Surg.* 2009 Apr;13(4):602-10.
- Woodland P, Sifrim D. Management of gastro-oesophageal reflux disease symptoms that do not respond to proton pump inhibitors. *Curr Opin Gastroenterol.* 2013;29(4):431-6.
- Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas Pet al. Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:1900–1920.
- Becker V, Grotz S, Schlag C, et al. Positive predictors for gastroesophageal reflux disease and the therapeutic response to proton-pump inhibitors. *World J Gastroenterol.* 2014;20(14):4017-24.
- Mattioli S., Lugaresi ML, Pierluigi M, Di Simone MP, D' Ovidio F. Indications for anti-reflux surgery in gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17 Suppl 2:60-7.
- Cuschieri A. Hiatal hernia and reflux esophagitis. In: *Minimally Invasive Surgery.* Eds. J.G. Hunter, J.M. Sackier. McGraw-Hill Inc 1993;87-111.

13. Rossetti M, Hell K. Fundoplication for treatment of gastroesophageal reflux in hiatal hernia. *Wld J Surg* 1977;1:439-444.
14. Peters JH, Heimbucher J, Kauer WKH, Incarbone R, Bremner CG, DeMeester TR. Clinical and physiologic comparison of laparoscopic and open Nissen fundoplication. *J Am Coll Surg* 1995;180:385.
15. Wilshire CL, Watson TJ. Surgical management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 2013;42(1):119-31.
16. Basso N, De Leo A, Genco A, et al. 360 degrees laparoscopic fundoplication with tension free hiato-plasty in the treatment of symptomatic gastroesophageal reflux disease. *Surg Endosc.* 2000;14(2):164-9.
17. Wu JS, Dunnegan DL, Luttmann DR, Soper NJ. The influence of surgical technique on clinical outcome of laparoscopic Nissen fundoplication. *Surg Endosc.* 1996;10(12):1164-69.
18. Richter JE. Gastroesophageal reflux disease treatment: side effects and complications of fundoplication. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11(5):465-71;
19. Bonavina L, DeMeester TR, Ganz RA. LINX<sup>(TM)</sup> Reflux Management System: magnetic sphincter augmentation in the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2012; 6(6):667-74.

## REFERATE GENERALE

# REABILITAREA PSIHOSOCIALĂ A PACIENTELOR CU CANCER AL GLANDEI MAMARE (REVISTA LITERATURII)

## THE PSYCHOSOCIAL REABILITATION OF THE PATIENTS WITH BREAST CANCER (A REVIEW)

**Corneliu Ureche**

*IMSP Institutul Oncologic din Republica Moldova*

### Rezumat

Pierderea sînului nu este doar un handicap fizic, dar, de asemenea, și unul psihosocial și, în cele mai multe cazuri, pentru o femeie este o traumă psihică severă, care are un impact decisiv asupra comportamentului său în familie și în societate. Reconstrucția mamară (RM) după mastectomie este una dintre cele mai importante și eficiente măsuri de reabilitare într-o situație în care mastectomia este singurul tratament posibil. Pierderea glandei mamare, la 50% dintre femei a dus la deteriorarea relațiilor cu soțul, iar la 35,4% au survenit conflicte interpersonale. În 90% dintre pacientele observate, acestea au suportat un sentiment de inferioritate, 75% - frică de moarte, depresie, disperare. Dispariția de dorințe sexuale a fost depistată la 30% dintre pacientele din grupa de control.

### Summary

The breast loss is not only a physical problem, but also a psychosocial one. It is a psychological trauma, on which depends woman's behaviour. Because of this, breast reconstruction is the main procedure, that helps patients after mastectomy. The breast loss leads to disturbances in relationships with their husbands in 50% of cases, in 75% - appears a fear of death and depression, in 30% - loss of sexual desire.

### Introducere

Din cele mai vechi timpuri, sîni au devenit simbolul feminității [1]. Adesea, femeile cu sîni mici au un complex de inferioritate față de „surorile” sale „mai bine înzestrate”. În ultimii ani, datorită implementării multor metode noi de reconstrucție mamară (RM), intervențiile chirurgicale de modificare a glandelor mamare au devenit cele mai frecvente intervenții estetice. De multe ori, pentru hotărîrea unei femei asupra unei reconstrucții mamare un rol important îl poate avea influența culturală și biologică personală, studiile demonstrînd că reprezentarea simbolică personală a glandei mamare este frecvent un stimul important pentru o femeie ce necesită o operație [2, 3]. Forma și volumul glandelor mamare este extrem de important în formarea siluetei corpului și concepției personale. La fiecare a noua femeie se poate dezvolta un cancer al glandei mamare (CGM), pentru care frecvent o intervenție chirurgicală va fi modul principal de tratament. Putem afirma cu siguranță că orice femeie supusă unei mastectomii va suferi un șoc psihologic și emoțional, acesta avînd adesea un grad marcat, efectele cărora pot persista ani în șir. O parte vastă și importantă a Chirurgiei Plastice include reconstrucția mamară după ablația tumorilor masive prin înlăturarea glandei mamare (mastectomie). Reconstrucția mamară postmastectomică este o opțiune aproape pentru fiecare femeie și reprezintă, în ansamblu, o parte integră a planului general de tratament. Unele femei pot considera reconstrucția mamară inutilă din diverse motive proprii sau datorită posibilității folosirii „protezelor externe”, care pot masca forma schimonosită a corpului după operație. Totuși, este important de știut că „proteza externă” nu și modifică configurația în raport cu mișcările corpului. Astfel, ea se deplasează în timpul diferitor activități energice, împiedică

respirația pielii și provoacă iritații. O altă problemă evidentă este imposibilitatea purtării hainelor cu decolteu. Din aceste motive și din preferințele personale asupra imaginii corpului, tot mai multe femei după mastectomie solicită reconstrucția mamară.

În ultimii ani s-au obținut succese importante în terapia complexă a CGM. Tot mai frecvent apare întrebarea despre creșterea calității vieții pacientelor, care scade brusc după efectuarea tratamentului chirurgical radical. Paradoxul constă în faptul că CGM nu are rolul de bază în invalidizarea pacientelor, dar anume mastectomia radicală duce la apariția unei inadaptări psihologice stabile, care după proporții și caracter întrec și se diferențiază mult de handicapurile ce le produc alte morbidități oncologice. Șocul intervenției chirurgicale, teama oncologică, posibilitatea destrămării familiei, problema pierderii serviciului și angajarea ulterior în muncă, ruperea legăturilor sociale, sunt acele situații pe care femeia este nevoită să le înfrunte după tratamentul radical al CGM [4, 5, 6, 7]. În lucrările de specialitate ale cercetătorilor Heneghan H.M. [8] și coautorii din anul 2011, s-a observat, că în timpul studierii detaliate a celor mai constructive mecanisme psihologice de apărare la femei după tratamentul radical al CGM se depistează, că dereglările psihice sub formă de complicații reactive de doliu și pierdere se întîlnesc în 96,1%. Identificarea dereglărilor psihice sunt ca bază pentru formarea în dependență de nivelul de educare și cultură, statutul social și familial a diferitor mecanisme psihologice de apărare. După părerea autorilor unicul mod constructiv din perspectiva sănătății psihice și a adaptării sociale este apărarea psihologică după tipul „aspirarea către restituire”, componentul principal al căreia este intervenția chirurgicală de RM pentru restabilirea glandei mamare [9].

După părerea multor autori RM nu împiedică tratamentul

oncologic, nu afectează supraviețuirea generală și supraviețuirea generală fără recidive. Este important faptul că RM majorează semnificativ calitatea vieții pacientelor [10, 11, 12]. Intervenția chirurgicală pentru RM la pacientele cu CGM, în prezent reprezintă o terapie etiotropă a dereglărilor psihice cauzate de pierderea feminității și a integrității corporale și a propriei imagini.

Aproximativ 50% dintre paciente după mastectomie doresc să-și restabilească glanda mamară. De asemenea, în ultimii ani a crescut necesitatea în reconstrucția unimomentană a organului, fiindcă aceasta permite de a evita colapsul psihologic și depresia ce este cauzată de pierderea feminității [13, 14, 15].

Diagnosticul de CGM semnifică pentru femei 3 pierderi importante: sănătatea, feminitatea, integritatea corpului. În concluzie la cele spuse, intervențiile chirurgicale pentru RM după tratamentul radical al CGM capătă o importanță tot mai mare, fiind unicul factor decizional al procesului de adaptare psihologică și socială a pacientelor cu mastectomie pentru CGM [16, 17, 18].

Stresul psihologic este marcat în special la femei cu maladii ale sînului, deoarece, în afară de sănătate, o mare importanță are și aspectul vizual al femeii și atractivitatea sexuală. Mastectomia – este o operație ce infirmă corpul și sufletul femeiei. Marea majoritate din toate femeile care sunt diagnosticate cu cancer mamar necesita tratament chirurgical. Dintre acestea, 10% sunt femei tinere pentru care îndepărtarea sînului este o traumă psihologică și emoțională foarte gravă (Gopie J., 2013). Nici un organ nu este atât de important pentru formarea conceptului de sine al femeii, cum ar fi sînul. Pierderea sînului nu este doar un handicap fizic, dar, de asemenea, psihosocial și, în cele mai multe cazuri, este pentru o femeie o traumă psihică severă, care are un impact decisiv asupra comportamentului său în casă și în societate. După mastectomie radicală, 94% din femeile operate au tulburări de somn, frică de viitor, un sentiment de inferioritate, inadecvare, vine deteriorarea relațiilor în familie, iar în 22,4% devine degradarea familiei (Clark L., 2011) [19].

Psihoterapia și protezele externe, după o mastectomie, nu elimină numeroasele probleme. În acest sens, reconstrucția mamară după mastectomie este una dintre cele mai importante și eficiente măsuri de reabilitare într-o situație în care mastectomia este singurul tratament posibil (Metcalfe K.A., 2012) [20].

Pierderea glandei mamare, la 50% dintre femei a dus la deteriorarea relațiilor cu soțul, iar la 35,4% au survenit conflicte interpersonale. În 90% dintre pacientele observate, acestea au suportat un sentiment de inferioritate, 75% - frică de moarte, depresie, disperare. Dispariția de dorință sexuală a fost depistată în 30% dintre pacientele din grupa de control.

Cancerul de sîn are un impact atât psihologic asupra pacientelor, cât și organic, care se poate manifesta ca depresie după mastectomie, anxietate crescută, rușine, idei ocazionale de suicid [21]. În prezent, tratamentele de conservare a glandei mamare, cum ar fi lumpectomia urmată de radioterapie [22], sau RM după mastectomie [23], sunt alternative viabile pentru o mastectomie unică, în special în stadii incipiente de boală. Rolul femeilor în societate și opiniile cu privire la sexualitate s-au schimbat dramatic în anii '60 - '70 ai secolului 20. RM a fost considerată inefficientă [24] și efectuată într-un subgrup de pacienți cu CGM [25]. Din fericire, acest punct de vedere s-a schimbat în ultimii ani, ducând la o creștere tot mai mare de paciente care aleg chirurgia conservativă a sînului sau RM. Această tendință a dus la eforturile de a evalua eficacitatea

acestor modalități de tratament, luînd în considerare nu doar ratele de mortalitate și tehnicile reconstructive, dar și gradul de satisfacție al pacienților și calitatea vieții (CV) acestora. Donabedian a susținut în urmă cu mai mult de 30 de ani, că evaluarea finală a calității de îngrijire constă în eficacitatea sa de a obține sau produce sănătate și satisfacție [16]. În ziua de azi, pe piața de asistență medicală, din ce în ce mai competitiv crește problema de apreciere a calității îngrijirii oferite pacienților, precum și calitatea vieții care derivă din ea, aceasta devenind un subiect de mare interes și controverse între furnizorii de servicii medicale, precum și între pacienți. În această lucrare, vom încerca să evidențiem percepția pacientelor cu CGM în ceea ce privește schimbările în calitatea vieții lor, după ce au fost diagnosticate cu CGM, precum și în urma tratamentului lor medical, inclusiv chirurgical, chimio - radioterapeutic, sau ambele. Conceptul de imagine a corpului, care este strîns legat de calitatea vieții, vor fi de-așezăm discutate.

Calitatea vieții este un termen care este folosit pe scară largă de către sociologi, filosofi, economiști, politicieni și furnizori de asistență medicală. Termenul provine de la Aristotel, care datează din 330 î.e.n., în care el recunoaște relația dintre calitatea vieții, fericire și valorile subiective ale individului (Aristotel, 335-323 î.e.n.). Există o definiție largă și multidimensională pentru calitatea vieții, care se bazează foarte mult pe sexul pacienților, vîrstă, etnie și credință religioasă. Aceasta cuprinde gusturile personale, hobby-urile, experiențele, percepțiile, atitudinile și convingerile, care pot fi împărțite în patru categorii principale: fizice și profesionale, psiho-sociale, sociale, și somatice [21].

#### **Factorii ce influențează asupra calității vieții**

Creșterea supraviețuirii totale și scăderea indicilor de recidivare, pune întrebări cu privire la calitatea vieții pacienților, scăderea bruscă a cărora este urmată tratament radical. Obiectivul tratamentului complet, conform OMS este de a crește numărul de zile cu o calitate acceptabilă a vieții!

În ultimul deceniu, medicii au ajuns la concluzia că, în ciuda faptului că supraviețuirea totală și fără recidivă sunt factori predominanți pentru bolnavii cu cancer, factorul fundamental este în ultimă instanță calitatea vieții.

Vasiliev S.A. în 2002, în studiul de determinare a statusului mental la femei după mastectomie, a demonstrat următoarele concluzii :

1. Mastectomia conduce la tulburări mintale, în 96,1% dintre pacienți.
2. Severitatea acestor afecțiuni au tendința să crească în timp.
3. Reconstrucția mamară este o metodă eficientă de a elimina aceste tulburări mentale.

Evaluarea comparativă a stării psihice înainte și după reconstrucție întârziată a arătat că după restabilirea glandei mamare starea mentală a fost îmbunătățită cu 80-90%.

Rezultatele medicale ale studiului SF-36 (Short-Form Health Survey) este o măsură de evaluare a capacității de reintegrare socială a pacientului. El este utilizat pe scară largă generică, creată pentru a evalua sănătatea legată de calitatea vieții (HRQOL) în populația generală. Acesta a fost dezvoltată ca o parte a rezultatelor medicale (un studiu al pacienților cu afecțiuni cronice) (Ware & Sherbourne, 1992). Astăzi, SF-36 este instrumentul generic cel mai frecvent utilizat pentru măsurarea calității vieții (de Haan, 2002).

În 1978 a fost elaborată de către OMS definiția de sănătate ca "o bunăstare completă fizică, mentală și socială, și nu doar

absența bolii și dizabilitate fizică". În acest sens, crește valoarea chirurgiei plastice și reconstructive în tumorile maligne ale sîmului.

Există mai multe variabile relevante în aplicarea măsurării calității vieții în domeniul asistenței medicale (Health Related Quality of Life (HRQOL)). HRQOL măsurată prin QALY (Quality Adjusted Life Years) se referă la bunăstarea fizică, funcțională, și emoțională a unei persoane, precum și împlinirea și satisfacția în aspectele vieții referitoare la sănătate. La cuantificarea efectelor tratamentelor medicale și chirurgicale

asupra vieții pacienților, specialiștii folosesc o varietate de instrumente de evaluare a calității vieții, de obicei sub formă de chestionare. Chestionarele de încredere și valide pentru pacient sunt indispensabile pentru chirurghi.

Mai multe studii au încercat să compare diferite tipuri de tehnici de RM - reconstrucție în ceea ce privește efectele lor asupra calității vieții. Într-un grup de 63 de pacienți care au suferit o reconstrucție de sîn, la 36 de clape pediculate și 27 cu TRAM, nici o diferență nu a fost raportată între cele două subgrupe cu privire la HRQOL.

## Bibliografie

- Kohno N, Gland. Evaluating the feasibility of extended partial mastectomy and immediate reduction mammoplasty reconstruction as an alternative to mastectomy. *Yamada Surg.* 2012 Nov; 1(3):164-6.
- Atisha D, Alderman AK, Janiga T, Singal B, Wilkins EG. The efficacy of the surgical delay procedure in pedicle TRAM breast reconstruction. *Ann Plast Surg.* 2009 Oct; 63(4):383-8.
- Kronowitz SJ. Current status of implant-based breast reconstruction in patients receiving postmastectomy radiation therapy. *Plast Reconstr Surg.* 2012 Oct; 130(4):513e-523e.
- Geiger AM, Nekhlyudov L, Herrinton LJ, Rolnick SJ, Greene SM, West CN, Harris EL, Elmore JG, Altschuler A, Liu IL, Fletcher SW, Emmons KM. Quality of life after bilateral prophylactic mastectomy. *Ann Surg Oncol.* 2007 Feb;14(2):686-94. Epub 2006 Nov 11.
- Isern AE, Tengrup I, Loman N, Olsson H, Ringberg A.J. Aesthetic outcome, patient satisfaction, and health-related quality of life in women at high risk undergoing prophylactic mastectomy and immediate breast reconstruction. *Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2008 Oct; 61(10):1177-87. Epub 2007 Oct 15.
- Chen CM, Cano SJ, Klassen AF, King T, McCarthy C, Cordeiro PG, Morrow M. Measuring quality of life in oncologic breast surgery: a systematic review of patient-reported outcome measures. *Pusic AL. Breast J.* 2010 Nov-Dec; 16(6):587-97.
- Bellino S, Fenocchio M, Zizza M, Rocca G, Bogetti P, Bogetto F. Quality of life of patients who undergo breast reconstruction after mastectomy: effects of personality characteristics. *Plast Reconstr Surg.* 2011 Jan;127(1):10-7. doi: 10.1097/PRS.0b013e3181f956c0.
- Heneghan HM, Prichard RS, Lyons R, Regan PJ, Kelly JL, Malone C, McLaughlin R, Sweeney KJ, Kerin MJ. Quality of life after immediate breast reconstruction and skin-sparing mastectomy - a comparison with patients undergoing breast conserving surgery. *Eur J Surg Oncol.* 2011 Nov;37(11):937-43. doi: 10.1016/j.ejso.2011.08.126. Epub 2011 Sep 6.
- Reefy S, Patani N, Anderson A, Burgoyne G, Osman H, Mokbel K. Oncological outcome and patient satisfaction with skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction: a prospective observational study. *BMC Cancer.* 2010 Apr 29; 10:171. Epub 2010 Apr 29.
- Veronesi P, Ballardini B, De Lorenzi F, Magnoni F, Lissidini G, Caldarella P, Galimberti V. Immediate breast reconstruction after mastectomy. *Breast.* 2011 Oct; 20 Suppl 3:S104-7.
- Moghimi M, Fathi M, Marashi A, Kamani F, Habibi G, Hirbod-Mobarakeh A, Ghaemi M, Hosseini-Sarajehlou M. A scientometric analysis of 20 years of research on breast reconstruction surgery: a guide for research design and journal selection. *Arch Plast Surg.* 2013 Mar; 40(2):109-15. Epub 2013 Mar 11.
- Rozen WM, Ashton MW, Taylor GI. Defining the role for autologous breast reconstruction after mastectomy: social and oncologic implications. *Clin Breast Cancer.* 2008 Apr;8(2):134-42. doi: 10.3816/CBC.2008.n.013. Review. PubMed PMID: 18621609.
- Ananthakrishnan P, Lucas A. Cleve Options and considerations in the timing of breast reconstruction after mastectomy. *Clin J Med.* 2008 Mar; 75 Suppl 1:S30-3.
- Kronowitz SJ, Kuerer HM. Advances and surgical decision-making for breast reconstruction. *Cancer.* 2006 Sep 1; 107(5):893-907.
- Chang DW, Ferguson RE. Primary versus secondary postmastectomy reconstruction. *Handchir Mikrochir Plast Chir.* 2008 Aug;40(4):225-9. doi: 10.1055/s-2008-1038770. Epub 2008 Aug 20.
- Fallbjörk U, Rasmussen BH, Karlsson S, Salander P. Aspects of body image after mastectomy due to breast cancer - a two-year follow-up study. *Eur J Oncol Nurs.* 2013 Jun;17(3):340-5. doi: 10.1016/j.ejon.2012.09.002. Epub 2012 Oct 18.
- Fallbjörk U, Karlsson S, Salander P, Rasmussen BH. Differences between women who have and have not undergone breast reconstruction after mastectomy due to breast cancer. *Fallbjörk. Acta Oncol.* 2010; 49(2):174-9.
- Manganiello A, Hoga LA, Reberte LM, Miranda CM, Rocha CA. Sexuality and quality of life of breast cancer patients post mastectomy. *Eur J Oncol Nurs.* 2011 Apr; 15(2):167-72. Epub 2010 Sep 22.
- Clark L, Holcombe C, Hill J, Krespi-Boothby MR, Fisher J, Seward J, Salmon P. Sexual abuse in childhood and postoperative depression in women with breast cancer who opt for immediate reconstruction after mastectomy. *Ann R Coll Surg Engl.* 2011 Mar;93(2):106-10. doi: 10.1308/003588411X12851639107593. Epub 2010 Nov 4.
- Metcalfe KA, Semple J, Quan ML, Vadapampil ST, Holloway C, Brown M, Bower B, Sun P, Narod SA. Changes in psychosocial functioning 1 year after mastectomy alone, delayed breast reconstruction, or immediate breast reconstruction. *Ann Surg Oncol.* 2012 Jan;19(1):233-41. doi: 10.1245/s10434-011-1828-7. Epub 2011 Jun 15.
- Atisha D, Alderman AK, Lowery JC, Kuhn LE, Davis J, Wilkins EG. Prospective analysis of long-term psychosocial outcomes in breast reconstruction: two-year postoperative results from the Michigan Breast Reconstruction Outcomes Study. *Ann Surg.* 2008 Jun;247(6):1019-28. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181728a5c

## ROLUL POLIMORFISMULUI GENETIC ÎN GENEZA BOLII DE REFLUX GASTROESOFAGIAN

## THE ROLE OF GENETIC POLYMORPHISM IN THE GENESIS OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

**Alina Scurtu**

*Catedra Medicină Internă - Semiologie, USMF "Nicolae Testemițanu"*

### Rezumat

Numeroși factori joacă un rol în patogeneza bolii de reflux gastroesofagian (BRGE). Este stabilită o legătură între boala de reflux gastroesofagian și factorii genetici. Astfel, statistic la gemenii monozigoti BRGE se întâlnește mult mai des decât la cei heterozigoti. Datele din literatură publicate în ultimele decenii indică spre anamneza familială – prezența bolii de reflux gastroesofagian la părinți și rudele apropiate, ceea ce confirmă predispoziția genetică. La fel, se cercetează polimorfismul genetic, ce influențează asupra reacțiilor inflamatorii, metabolismului substanțelor medicamentoase și mutațiilor genetice, dar și genele legate de riscul dezvoltării BRGE, esofagului Barret și adenocarcinoamelor.

**Cuvinte cheie:** boala de reflux gastroesofagian, interleukine, ciclooxigenaza, esofagul Barret, adenocarcinom.

### Summary

Many factors are involved in the pathogenesis of gastroesophageal reflux disease (GERD). The relationship between gastroesophageal reflux disease and genetic factors is established. From the statistical point of view, GERD occurs more often among monozygotic twins than among heterozygous. Published research results over the last few decades elucidate the presence of gastroesophageal reflux disease in the family history, in parents and relatives, confirming genetic predisposition. Genetic polymorphism of genes that influence inflammatory reactions, metabolic drug substances, genetic mutations, as well as genes associated with risk of developing GERD, Barrett's esophagus and adenocarcinoma is also investigated.

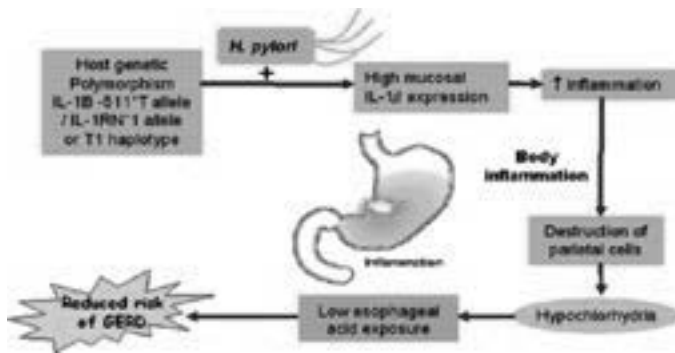
**Keywords:** gastroesophageal reflux disease, interleukins, cyclooxygenase, Barrett esophagus, adenocarcinoma.

Răspîndirea BRGE crește esențial în toată lumea. Însemnătatea practică se stabilește nu doar prin răspîndirea bolii, dar și prin agravarea simptomelor. Astfel, în ultimii 10 ani, se întâlnesc de 2-3 ori mai des esofagitele, esofagul Barret și adenocarcinomul esofagului [24, 25]. BRGE e o boală multifactorială, adică e cauzată de acțiunea factorilor nocivi din mediul înconjurător, a mecanismelor fiziopatologice și predispoziției genetice. Rolul presupus al factorilor genetici determină inițierea unei multitudini de cercetări. Au fost publicate cazuri familiale de esofagită, esofag Barret, adenocarcinom. Prezența BRGE la părinți și rude apropiate (totodată lipsa simptomelor la soți) confirmă influența factorilor genetici [2, 3]. Astfel, lucrările recente au arătat că la gemenii monozigoti simptomele BRGE se întâlnesc mai des decât la heterozigoti [1, 4]. Totuși în zilele noastre cercetările genetice nu permit identificarea unei sau mai multor gene, care sunt responsabile de apariția BRGE sau a complicațiilor ei. Această cercetare este una dificilă din cauza rolului important al factorilor ca vîrsta, sexul, obezitatea. Probabil e necesar să îndreptăm cercetările spre determinarea grupelor genelor, în același timp ținînd cont de factorii genetici și de factorii epigeni deja identificați [2]. În ultimul timp s-au efectuat cîteva cercetări în diferite țări, care arată legătura dintre mulțimea factorilor genetici și BRGE, complicațiile ei, esofagul Barret și adenocarcinom. Factorii genetici includ rolul polimorfismului unor gene care codează citokinele pro-și antiinflamatorii, gena COX-2, care este enzima principală în sinteza prostaglandinei, gena care reglează proteinele ciclului celular, genele factorului de creștere epidermal, etc [11, 16, 19, 23].

Cercetările genetice au identificat unele forme ale BRGE care se transmit ereditar. Gena BRGE1, legată de forma gravă a BRGE la copii, e situată pe cromozomul 13q14 la intervalul cca 13-centi Morgan [5]. Analizele următoare au micșorat mărimea intervalului presupus pînă la 9-centi Morgan, în jurul markerilor CAG R1 (MAB21L1) și D1 3S263 [6]. Gena BRGE1 poate fi situată lîngă locusurile SNP 160 sau SNP 168 [7]. Altă cercetare efectuată în Australia a constatat asocierea formei ușoare a neuropatiei senzoriale cu tuse cronică, cu refluxul gastroesofagian [8]. Gena responsabilă de acest defect are intervalul de 3,42-centi Morgan și este situată pe cromozomul 3p24-p22 și înconjurată de markerii D3D2336 și D3S1266 [9].

Pareza spastică cu amiotrofie și BRGE este o altă formă a patologiei ereditare, gena căreia e situată pe cromozomul 10q23.3-24.2 în regiunea 12-centi Morgan [10].

S-a studiat asocierea polimorfismului interleukinei 1B și refluxului gastroesofagian. Interleukina 1B (IL-1B) reprezintă gena situată pe cromozomul 2q14, care codifică citokinele proinflamatorii – interleukina 1 beta (IL-1 β). Polimorfismul genei IL-1B e reprezentat prin 2 variante alelice: 511C/T și 31T/C a zonei promotore. Unele cercetări au constatat că prezența alelelor IL-1B-511T sau IL-1B-31C joacă un rol protector în dezvoltarea BRGE [3, 13]. Corespunzător acestor cercetări efectuate în Japonia, Taiwan, Coreea, a fost stabilită legătura IL-1B-511T cu esofagita de reflux [11, 12]. Totuși prezența citokinelor proinflamatoare poate duce la creșterea răspîndirii și severității gastritei, cu distrugerea ulterioară a celulelor parietale, ce secretă HCl, dezvoltarea atrofiei și în final diminuarea gravității BRGE (Fig. 1).



**Fig. 1:** Prezența alelelor proinflamatoare (IL-1B-511T și IL-1RN\*1) poate duce la creșterea gradului și întinderii gastritei, distrugând celulele parietale secretoare; aceasta duce la scăderea acidității sucului gastric și la diminuarea severității bolii de reflux gastroesofagian

Genă IL-1RN situată pe cromozomul 2q14.2 codifică antagonistul receptorilor pentru interleukina 1-IL-1Ra, care concurează cu IL-1 pentru legarea cu receptorii, astfel între IL-1 β și IL-1Ra influențează asupra răspunsului inflamator în țesuturi și care joacă un rol important în multe boli, ca atrofia stomacului și metaplazia epitelului intestinal. IL-1RN determină polimorfismul VNTR (variable number of tandem repeats) – numărului variabil de repetiții în tandem – 5 alele diferite. Cel mai des în populația alelelor se întâlnește IL-1RN\*1 și IL-1RN\*2. Prezența IL-1RN\*2 e asociată cu concentrația înaltă de IL-1Ra și IL-1R β. Cercetările inițiale au arătat că alelele IL-1RN\*2 joacă un rol de protecție în dezvoltarea BRGE la pacienții cu *H. pylori*. Dar în lucrările următoare a fost constatat că haplotipul IL-1B-511T / IL-1RN\*1 la fel are un rol protector în dezvoltarea BRGE la bolnavii cu *H. pylori* [14, 15]. Polimorfismul genelor IL-1 β și IL-1RN influențează asupra caracterului inflamației: astfel la purtătorii la care predomină IL-1 β inflamația decurge mai acut, iar la purtătorii la care predomină IL-1RN, răspunsul inflamator este mai îndelungat, ceea ce poate duce la cronicizarea inflamației.

E știut că celulele stem își schimbă procesul de diferențiere ca răspuns la refluxul îndelungat. Aceasta duce la expresia celulelor precursoră de epitelocite de tip glandular cu dezvoltarea metaplaziei cilindrice celulare. În comparație cu epitelul normal, la metaplazia incompletă intestinală, celulele au un indice de proliferare mai înalt, asociat cu expresia ciclooxigenazei-2 (COX-2) și sintezei inductibile a oxidului nitric (iNOS), care indică un nivel mai înalt al proliferării lor. Genă ciclooxigenazei-2 e situată pe cromozomul 1q25.2-q25.3 și codifică proteina COX-2, care este enzima principală în biosinteza prostaglandinei. Enzima participă în dezvoltarea multor boli inflamatorii, ce duc la apariția formațiunilor tumorale. Sunt evidențiate 2 polimorfisme COX-2 în zona promotorului: -765 C/G și -1195A/G. Activitatea crescută a enzimei COX-2 e legată cu haplotipul COX-2CA. Astfel, dezvoltarea adenocarcinomului esofagului la pacienții cu esofag Barrett și BRGE depinde de activitatea COX-2 [16]. În comparație cu cei sănătoși, expresia genei COX-2 crește de 5 ori la cei cu esofag Barrett și de 16 ori la cei cu adenocarcinom. Se presupune că identificarea expresiei genei COX-2 și polimorfismului ei -765 a zonei promotoare poate fi folosită pentru depistarea apariției precoce a cancerului de esofag la pacienții cu BRGE și esofag Barrett [17].

Interleukina-10 este o citokină antiinflamatoare, codificată de genă IL-10 situată pe cromozomul 1q31-q32. IL-10 inhibă

sinteza celulelor Th-1 și scade activitatea macrofagilor. Genotipul cu secreție înaltă de citokine IL-10 se asociază cu esofagul Barrett și adenocarcinomul esofagului. Cercetările recente au arătat că asocierea genotipului IL-10-1082 cu IL-12B-1188A>C se asociază cu scăderea riscului esofagului Barrett, iar combinația genotipului IL-12B AA și IL-10 AA sau genotipurilor AG se asociază cu esofagita de reflux [16].

Genă CCND1 e localizată pe cromozomul 11q13 și codifică proteina reglatoare ciclina D1 – proteină-cheie, ce reglează ciclul celular la trecerea din faza G1 în faza S. Riscul crescut de dezvoltare a BRGE, esofag Barrett și adenocarcinom al esofagului e legat de un genotip anumit A/A al genei CCND1 [18].

Genă factorului de creștere epidermal (EGF) e situată pe cromozomul 4q25. Este o peptidă, formată din 53 aminoacizi și este un puternic factor mitogen. Varianta homozigotă G/G a genotipului factorului de creștere epidermal A61G se asociază cu un risc mai înalt de dezvoltare a adenocarcinomului esofagului, mai ales la pacienții cu BRGE mai pronunțată sau care durează mult timp [19, 20].

Genă GNB3 e situată pe cromozomul 12q12 și codifică subunitatea β a proteinei G. Indirect, prin proteina G, ca răspuns la acțiunea acidului, neurotransmițătorii și factorii umorali schimbă sensibilitatea receptorilor esofagului [21].

Pacienții cu BRGE pot avea o expunere normală a acidului în esofag, dar mucoasa esofagului este mai sensibilă la refluxul gastroesofagian, provocând pirozis, esofagită erozivă provocată de hipersensibilitatea viscerală. Astfel, polimorfismul genetic al GNB3 C825T determină schimbarea percepției mucoasei esofagiene la conținutul refluxului gastroesofagian [21].

Factorul de creștere insulenic (IGF) joacă un rol important în dezvoltarea proliferării și supraviețuirea celulelor și este implicat în etiologia unui rînd de formațiuni maligne. Totuși, datele privind relația polimorfismului IGF cu riscul de esofagită și adenocarcinom sunt mizere. Un studiu recent a constatat o legătură semnificativă dintre polimorfismele a două SNPs (single nucleotide polymorphisms) – IGF1 (rs6214) și receptorul hormonului de creștere (GH) (rs6898743) – și repetarea microsatelită (CA)17, alele cu aceste boli. La sigur, IGF1 SNP este asociat cu esofagul Barrett, SNP al receptorului GH a fost asociat cu adenocarcinomul, dar prezența alelei IGF1 (CA) 17 185 bp a fost depistată la pacienții cu esofagită de reflux [23]. Acest studiu a arătat, că 3 polimorfisme a genei IGF sunt legate cu adenocarcinom și cu patologii anterioare ale acestuia (esofagul Barrett și esofagita de reflux). Cu toate acestea, observația preliminară trebuie să fie confirmată, fapt care necesită cercetări suplimentare.

În calitate de un posibil biomarker al neoplaziei, asociat cu esofagul Barrett, se ia în considerație și promotorul AKAP12 hipermetilat. Kinaza A – proteina de legătură 12 (AKAP12) – este predecesorul kinazei, avînd o activitate antitumorală pronunțată. L. Jin și co. (2008) au investigat AKAP12 hipermetilat în 259 de probe a mucoasei esofagiene umane și au primit diferențe clare în exprimarea sa în probe de țesut normal și de adenocarcinom. Un rol important are analiza imunohistochimică a biopsiei mucoasei esofagiene pentru diverși biomarkeri gene p53, care inhibă creșterea tumorilor, localizată pe brațul scurt al cromozomului 17, și inhibitorul p21 kinazei ciclîn-dependente. Mutațiile în genele supresoare de tumori duc la o creștere necontrolată și la proliferarea celulelor tumorale. Investigațiile în acest domeniu au constatat o expresie specifică a genei p53 la stadiul displaziei de grad înalt și în cazul



adenocarcinomului esofagului la pacienți cu esofag Barrett. Date similare au fost obținute și în privința genei p21.

### Concluzie

Revizuirea dată se focusează pe rolul diverșilor factori genetici în patogeneza BRGE și a complicațiilor sale. Studiile multiple a Genome-Wide Assotiation Study (GWAS) a polimorfismelor de nucleotide, în prezent, dezvăluie tot mai multe dovezi ce țin de legătura bolii cu factorii genetici. Analizând datele cercetării, realizate de un colectiv de savanți din Australia, care au folosit datele GWAS, s-a observat că

studiul a constatat o legătură genetică statistică semnificativă cu esofagul Barrett și adenocarcinomul esofagului, corelația genetică dintre esofagul Barrett și adenocarcinom, cu toate acestea nu s-au depistat rezultate statistic semnificative pentru BRGE [22]. În momentul de față este necesară continuarea cercetării polimorfismului genelor implicate în patogeneza BRGE în diferite populații, pentru interpretarea mecanismului patogenetic al acestor boli și dezvoltarea unui algoritm pentru detectarea precoce a cancerului de esofag la pacienții cu boala de reflux gastroesofagian.

### Bibliografie

1. Sobhani I. Le reflux gastro-esophagien (RGO) est-il hereditaire? Hepato-gastro. 2004,vol.11,no.1,p 19-26.
2. Thierry Piche.Role des facteurs genetiques dans le reflux gastro-esophagien. Hepato-gastro. 2004,vol.11,no.1,p 81
3. Mohammed I, Cherkas LF, Riley SA, Spector TD, Trudgill NJ. Genetic influences in gastro-oesophageal reflux disease: a twin study. Gut 2003 ; 52 :1085-1089.
4. Cameron AJ, Lagergren J, Henriksson C, Nyren O, Locke GR, Petersen NL. Gastroesophageal reflux disease in monozygotic and dizygotic twins. Gastroenterology 2001 ; 122 : 155-9.
5. Hu F.Z., Preston R.A., Post J.C. et al. Mapping of a gene for severe pediatric gastroesophageal reflux to chromosome 13q14. JAMA. 2000, vol.284, no.3, p 325-334.
6. Hu F.Z., Post J.C., Johnson S et al. Refined localization of a gene for pediatric gastroesophageal reflux makes HTR2A an unlikely candidat gene.Hum.Genet. 2000, vol.107, no.5, p 519-525.
7. Hu F.Z., Donfack J et al. Fine mapping of a gene for severe pediatric gastroesophageal reflux on human chromosome 13q14. Hum.Genet. 2004, vol.114, no.6, p 562-572.
8. Spring P., Kok C., Nicholson G. et al. Autosomal dominant hereditary sensory neuropathy with chronic cough and gastroesophageal reflux: clinical features in two families linked to chromosome 3p22-p24.Brain. 2005, vol.128, no.12, p 2797-2810.
9. Kok C., Kennerson M., Spring P. et al. A locus for hereditary sensory neuropathy with cough and gastroesophageal reflux on chromosome 3p22-p24. Am.J. Hum.Genet. 2003, vol.73, no.3, p 632-637.
10. Seri M., Cusano R. et al. Genetic mapping to 10q23.3-q24.2, in a large Italian pedigree, of a new syndrome showing bilateral cataracts, gastroesophageal reflux, and spastic paraparesis with amyotrophy. Am.J. Hum.Genet. 1999, vol.64, no.2, p 586-593.
11. Muramatsu A et al. Association between interleukin 1 $\beta$ -511C/T polymorphism and reflux esophagitis in Japan. J. Gastroenterol. 2005, vol. 40,p 873-877.
12. Kim JJ., Kim N., Hwang S. et al. Relationship of interleukin- 1 $\beta$  levels and gastroesophagealreflux disease in Korea. . J. Gastroenterol Hepatol. 2013, 28(1):90-8.
13. Ando T., El-Omar E.M., Goto Y et al. Interleukin 1B proinflammatory genotypes protect against gastro-oesophageal reflux disease through induction of corpus atrophy . Gut. 2006, vol. 55, p. 158–164.
14. Chourasia D., Achyut B.R., Tripathi S. et al. Genotypic and functional roles of IL-1B and IL-1RN on the risk of gastroesophageal reflux disease: the presence of IL-1B-511\*T/IL-1RN\*1 (T1) haplotype may protect against the disease. Am. J. Gastroenterol. 2009, vol. 104, p. 2704–2713.
15. Ghoshal U.C., Chourasia D. Genetic factors in the pathogenesis of gastroesophageal reflux disease. Indian J. Gastroenterol. 2011, vol. 30, no. 2,p. 55–62.
16. Moons L.M., Kusters J.G., van Delft J.H. et al. A pro-inflammatory genotype predisposes to Barrett's esophagus . Carcinogenesis. 2008,vol. 29, p. 926–931.
17. Biramijamal F. Association of COX-2 Promoter Polymorphism with Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) and Gastrointestinal Cancers from Iran: An Application for the Design of Early Detection of Cancer and Providing Prognostic Information to Patients in a Clinical Settin, Cancer Management.
18. Casson A.G., Zheng Z., Evans S.C. et al. Cyclin D1 polymorphism (G870A) and risk for esophageal adenocarcinoma . Cancer. 2005, vol. 104, p. 730–739.
19. Lanuti M., Liu G., Goodwin J.M. et al. A functional epidermal growth factor (EGF) polymorphism, EGF serum levels, and esophageal adenocarcinoma risk and outcome. Clin Cancer Res.2008, vol. 14, p. 3216–3222.
20. Cheung W.Y., Zhai R., Kulke M.H. et al. Epidermal growth factor A61G gene polymorphism, gastroesophageal reflux disease and esophageal adenocarcinoma risk // Carcinogenesis. 2009,vol. 30,p. 1363–1367.
21. de Vries D.R., ter Linde J.J., van Herwaarden M.A. et al. Gastroesophageal reflux disease is associated with the C825T polymorphism in the G-protein beta3 subunit gene (GNB3). Am. J. Gastroenterol.2009, vol. 104, p. 281–285.
22. Ek W.E., Levine D.M., D'Amato M. et al. Germline Genetic Contributions to Risk for Esophageal Adenocarcinoma, Barrett's Esophagus, and Gastroesophageal Reflux. JNCI J. Natl. Cancer Inst. 2013. vol. 105, no. 22, p. 1711–1718.
23. McElholm AR, McKnight AJ, Patterson CC, Johnston BT, Hardie LJ, Murray LJ. A population-based study of IGF axis polymorphisms and the esophageal inflammation, metaplasia, adenocarcinoma sequence. Gastroenterology. 2010,vol.139, p.204.
24. De Vault K., McMahon B. et al. Defining esophageal landmarks, gastroesophageal reflux disease, and Barrets esophagus.Ann.N.Y.Acad.Sci.2013, vol.1300, p.278-295
25. Caiqiao Y., Jun Z., Maicang G. et al. Epidemiological investigation of Barret,s esophagus in patients with gastroesophageal reflux disease in Norhwest China.J. Med.Coll. PLA 2012, vol.27, p. 187-197.

## STUDII CLINICE

# ANALIZA OPȚIUNILOR ȘI VARIANTELOR DE TEHNICĂ HEMOSTATICĂ UTILIZATE ÎN HEMORAGIA VARICEALĂ DE ORIGINE PORTALĂ

## THE ANALYSIS OF APPLIED HEMOSTATIC TECHNIKS IN VARICEAL BLEEDING OF PORTAL ORIGIN

**Vladimir CAZACOV**, DHȘM, conferențiar universitar  
Catedra 2 Chirurgie, USMF "N. Testemițanu"

### Rezumat

În ciuda progreselor majore în managementul hipertensiunii portale prin ciroză hepatică, hemoragia variceală rămâne cauza principală a mortalității. S-a urmărit modul în care au fost utilizate diferite gesturi hemostatice, practicate în tratamentul hemoragiei variceale portale. Au fost evaluați un număr de 432 pacienți cirofici și stabilite indicațiile terapeutice specifice și protocolul optim particularizat. Intervenția chirurgicală s-a luat în discuție, diferențiat în funcție de substratul funcțional hepatic și starea generală a pacientului, atunci când în ciuda tuturor măsurilor terapeutice medicale și endoscopice corect instituite, hemoragia acută variceală (HAV) continuă.

### Summary

Despite major progress in the management of cirrhotic portal hypertension, variceal hemorrhage remains the leading cause of mortality. The types of different hemostatic procedures used in the treatment of portal variceal bleeding were followed. The specific therapeutical indications and optimal individualised protocol of the 432 patients with hepatic cirrhosis were evaluated. Surgery was considered, differentiated according to functional substrate metabolism and general condition of the patient, when despite all medical and endoscopic correctly set therapeutic measures, acute variceal hemorrhage (HAV) continues.

### Introducere

Hemoragiile digestive superioare, secundare rupturii varicelor esofago-gastrice, în cadrul hipertensiunii portale, sunt întotdeauna o urgență medico-chirurgicală majoră [1, 2, 7, 21]. Ele au tendința de a recidiva, sunt deseori abundente și uneori duc rapid la deces [3, 4, 8, 15, 22]. Episoadele de resîngerare precoce, până la 10 zile, sunt de aproximativ 60%, comparativ cu numai 25% în hemoragiile digestive superioare nevariceale, în timp ce mortalitatea este de 30% și mai mult, în sîngerarile variceale, și respectiv 10% în cele nevariceale [11, 13, 14, 17, 23]. Atitudinea terapeutică în fața unor asemenea bolnavi ridică multiple probleme de tactică și tehnică, tratamentul multimodal considerîndu-se a fi cea mai bună soluție pentru eradicarea varicelor esofagiene sîngerînde [2, 5, 6, 9, 16, 17].

### Scopul studiului

Analiza opțiunilor și variantelor de tehnică hemostatică utilizate în hemoragia variceală și efectele acestora asupra supraviețuirii și calității vieții.

### Materiale și metode

Am analizat prin metoda studiului retrospectiv un număr de 432 de bolnavi, internați și tratați în Clinica 1 Chirurgie în perioada 2005-2015. Caracteristicile generale a lotului au fost următoarele:

- Vîrsta, situată în intervalul 16-62 ani;
- Ciroză hepatică de etiologie virală;

- Evoluție clinică progresivă a bolii hepatice;
- Prezența varicelor de tip portal, cu hemoragie acută (258 cazuri) sau stopată (174 cazuri).

Dintre cei 432 de bolnavi care formează lotul analizat, 296 au fost de sex masculin (68,5%), iar 136 (31,5%) de sex feminin. Remarcăm o pondere crescută a pacienților cu hemoragie acută variceală (HAV) gravă (tabelul 1).

**Tabelul 1**

Severitatea hemoragiei acute variceale.

Lot	Ședințe LEVE	Entitatea patologică	Nr	%
432 bolnavi	526	HAV	258	59,7
		Ușoară	14	5,4
		Medie	97	37,6
		Gravă	147	56,9
		Varice esofagiene	247	95,7
		Varice esogastrice	11	4,3

Algoritmul curativ a impus o ierarhizare exactă a atitudinii medico-chirurgicale adresată HAV, ajustată cu protocolul terapeutic ilustrat mai jos (Fig. 1):

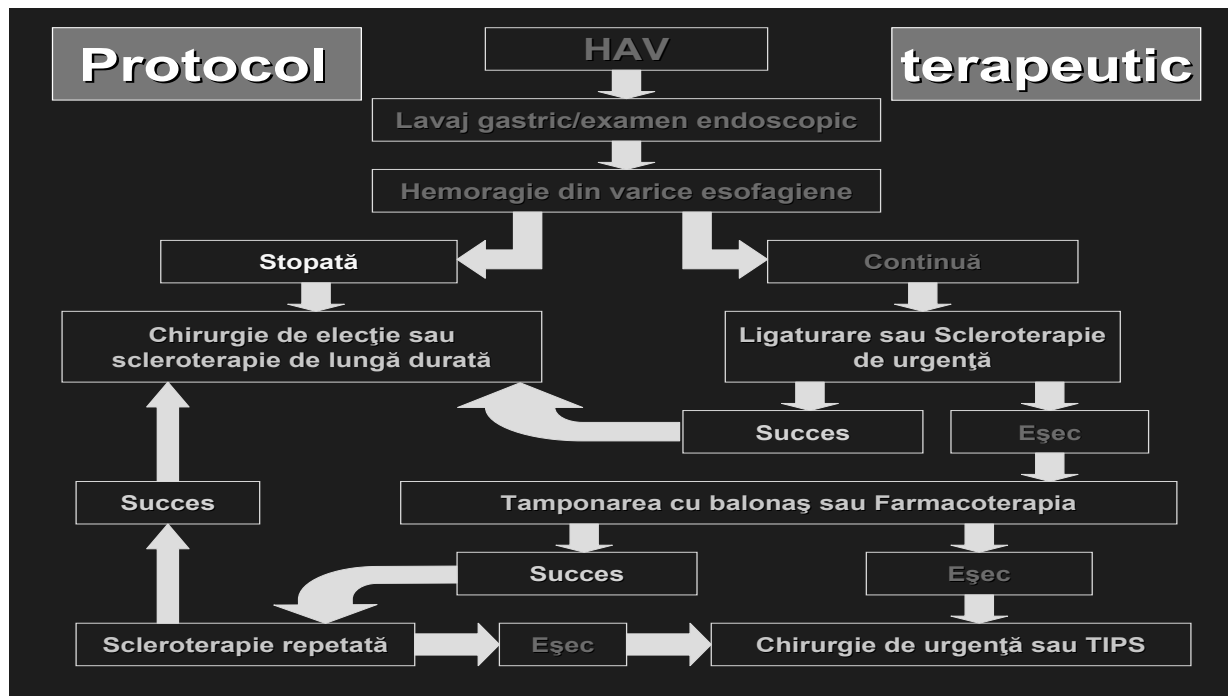


Fig.1: Protocol terapeutic practicat în tratamentul HAV.

Contextul clinic în care s-a practicat hemostaza endoscopică este reprezentat în Fig. 2.

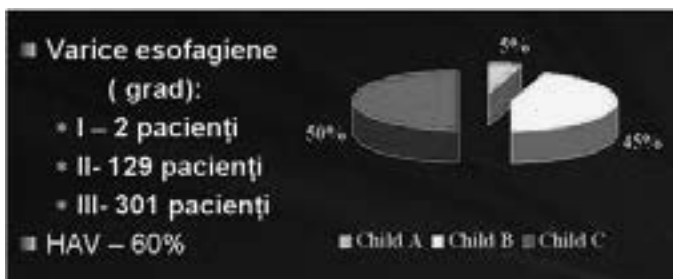


Fig. 2: Caracteristica pacienților încadrați în studiu.

Dacă se urmărește ordinea de măsuri diagnostico-curative care au fost utilizate în cazuistica analizată, se obțin următoarele date:

- Stabilirea diagnosticului etiologic;
- Aprecierea gravității hemoragiei;
- Combaterea efectelor hemodinamice și prevenirea șocului hemoragic;
- Tratamentul hemostatic multimodal: medicamentos, endoscopic, chirurgical.

Atitudinea medico-chirurgicală adoptată în cadrul HAV (258 bolnavi) a abordat următoarele gesturi hemostatice:

- Ligatura endoscopică a varicelor esofagiene (LEVE) – 88 cazuri
- LEVE + sclerozare (14)
- LEVE + Blakemore (143)
- LEVE + obliterarea varicelor cu histoacril (6)
- Suturarea transgastrică a flebectaziilor esofago-gastrice (7)

Indicațiile pentru profilaxia secundară a hemoragiilor variceale prin aplicarea LEVE (n-174) au fost:

- Eradicarea varicelor esofagiene cu risc înalt de hemoragie;
- HAV repetate în anamneză;

- Pregătirea preoperatorie a pacienților cu hipertensiune portală, hipersplenism sever.

#### Rezultate și discuții

Dintre cei 258 pacienți cu HAV cuprinși în analiza retrospectivă, hemostaza endoscopică primară a fost realizată în 88,5% cazuri. Recidiva hemoragică în primul an s-a înregistrat în 39 cazuri.

Letalitatea globală a fost de 17,4% (45 decese) și este prezentată de:

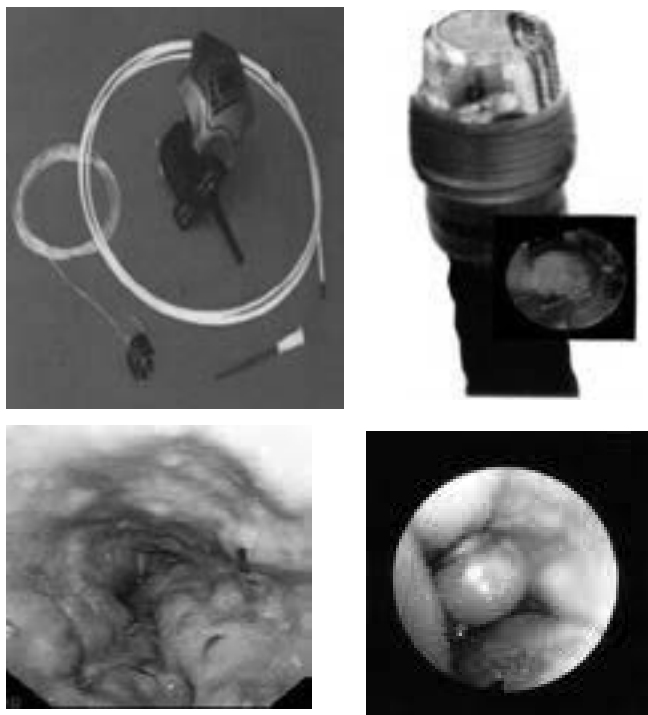
- 23 pacienți – șoc hemoragic cauzat de hemoragie profuză;
- 38 pacienți – insuficiență hepatică progresivă;
- 4 pacienți – recurența hemoragiei după operația Tanner.

Subliniem valoarea înaltă a LEVE și remarcăm că eficacitatea hemostatică a metodei, după cum arată experiența acumulată, este dependentă de activitatea HAV, de localizarea varicelui hemoragic și, nu în ultimul rând, de profesionalismul endoscopistului antrenat în această tehnică. În același timp au fost documentate și puse în evidență și unele limite curative ale metodei: localizarea fundică a varicelui hemoragic, prezența gastropatiei hipertensive hemoragice cu suplețea mucoasei pierdută, varice de grad mic. În plus, prin analiza cazuisticii studiate, rămîne actuală concluzia că profilaxia primară și cea secundară a hemoragiei variceale este un obiectiv care obligă la o atitudine activă, ce presupune efectuarea endoscopiei digestive superioare etapizate cu evidențierea cazurilor cu varice esofago-gastrice cu semne de iminență hemoragică. Decizia pentru eradicarea endoscopică profilactică prin LEVE, cu risc înalt hemoragic, a fost luată în funcție de mai mulți factori:

- Starea funcțională hepatică (Child A/B/C);
- Prezența pancitopeniei severe și/sau splenomegaliei gigante;
- Raport risc/beneficiu acceptabil pentru bolnav;
- Riscurile chirurgicale ale bolnavului cirotic cu HTP;

În toate aceste cazuri, pacienților, preoperator, în vederea profilaxiei hemoragiei digestive variceale, li s-a practicat ligatura endoscopică profilactică a venelor esofagiene (LEVE). Tehnica

standard presupune atașarea la capătul distal al endoscopului a unui cilindru cu 10 benzi elastice circulare, un sistem de declanșare care are la bază un fir de ață-lasou trecut prin cilindru și apoi prin canalul de biopsie și legat la un sistem cu



**Fig. 3:** Instrumentarul necesar pentru LEVE.

roțițe, a cărui mișcare aruncă câte un elastic, și aplicarea, printr-un dispozitiv special atașat vârfului endoscopului și a unor inele de cauciuc, ce strangulează traiectele variceale, care ulterior se trombozează și dispar în urma unui proces de cicatrizare (figura 3).

Numărul sesiunilor a variat de la 3 la 7, în dependență de gradul și varianta anatomică a varicelor. Controlul endoscopic s-a efectuat după 10-12 zile de tratament mucoprotector și hepatotrop, tradițional atestând că inelele, după fibrozarea varicelor, s-au eliberat spontan de pe grupul variceal.

### Concluzii

1. Hemoragiile acute variceale, de origine portală, impun clinicianului probleme deosebite din cauza potențialului de evoluție gravă și imprevizibilă.

2. Tratamentul optim al pacientului cu varice esofagiene prin HTP este multimodal, individualizat în 3 etape distincte:

- prevenirea primului episod hemoragic;
- tratamentul hemoragiei active;
- prevenirea recurențelor hemoragice după obținerea hemostazei.

3. LEVE este o metodă endoscopică de elecție în eradicarea varicelor esofagiene cu risc hemoragic înalt

4. Intervenția chirurgicală trebuie luată în discuție, diferențiat, având în vedere substratul funcțional hepatic și starea generală a pacientului, atunci când în ciuda tuturor măsurilor terapeutice medicale și endoscopice corect instituite, HAV continuă.

### Bibliografie

1. D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. The treatment of portal hypertension: a meta-analytic review. *Hepatology* 1995;22:332-54.
2. Dumbrava V. T., Proca N., Lupașco Iu, Harea Gh. Patologia hepatică și cea gastrointestinală – probleme medico-sociale actuale în Republica Moldova. In: *Sănătate publică, Economie și Management în medicină*. 2013, Nr. 5 (50), p. 7 -12.
3. Banares R, Albillos A, Rincon D, et al. Endoscopic treatment versus endoscopic plus pharmacologic treatment for acute variceal bleeding: A meta-analysis. *Hepatology* 2002;35:609-15.
4. Sorbi D, Gastout CJ, Peura D, et al. An assessment of the management of acute bleeding varices: A multicentric prospective member-based study. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2.424-34.
5. Gatta A, Merkel C, Amodio P, Bellon S, Bellumat A, Bolognesi M, et al. Development and validation of a prognostic index predicting death after upper gastrointestinal bleeding in patients with liver cirrhosis: a multicenter study. *Am J Gastroenterol* 1994;89:1528-36.
6. Grace ND. Diagnosis and treatment of gastrointestinal bleeding secondary to portal hypertension. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1081-91.
7. de Franchis R. Evolving consensus in portal hypertension. Report of the Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2005;43:167-76.
8. Boyer TD, Henderson MJ. Portal hypertension and bleeding esophageal varices. In: Boyer AD, editor. *Hepatology: a textbook of hepatology*. 4th edition. Philadelphia: Elsevier Science 2003:581-629.

# SEPT VAGINAL TRANSVERSAL COMPLET IMPERFORATE TRANSVERSE VAGINAL SEPTUM ОБСТРУКТИВНАЯ ПОПЕРЕЧНАЯ ПЕРЕГОРОДКА ВЛАГАЛИЩА

**Ana Mișina**

dr. în med., șef secție ginecologie chirurgicală

*Secția Ginecologie Chirurgicală, Instituția Medico-Sanitară Publică Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova*

## Rezumat

Septurile vaginale transversale complete se referă la anomalii congenitale foarte rare ale ductului Müllerian. Autorul prezintă o serie de pacienți cu asemenea malformație, inclusiv manifestările clinice, diagnosticul și corecția chirurgicală. Rezultatele obținute sunt discutate în contextul literaturii.

**Cuvinte cheie:** sept vaginal transversal, amenoree primară, hematocolpos

## Summary

Obstructive imperforate transverse vaginal septum is a rare congenital anomaly of Müllerian duct. Author presents a case series of patients with such malformations, including clinical manifestations, diagnosis and surgical treatment. Obtained results are discussed in context of literature data.

**Key words:** transverse vaginal septum, primary amenorrhea, hematocolpos

## Резюме

Обструктивные перегородки влагалища относятся к редким врожденным аномалиям протока Müllerian. Авторами представлена серия пациентов с данной мальформацией в т.ч. особенности клинических манифестаций, диагностики и хирургической коррекции. Полученные результаты обсуждены в контексте данных литературы.

**Ключевые слова:** поперечная перегородка влагалища, первичная аменорея, гематокольпос

## Introducere

Septul transversal vaginal complet se referă la o anomalie foarte rară a ductului Müllerian (ADM). Frecvența exactă a acestei anomalii nu este cunoscută și după datele literaturii poate avea un diapazon destul de larg de la 1/2100 până la 1/72000 [1]. În literatura de specialitate sunt descrise numai cazuri unice [1-7] sau serii mici ale acestei anomalii [8-12].

În literatură s-au schițat tendințe în privința utilizării metodelor radiologice de investigare (USG, TC, RMN) în precizarea anatomiei în caz de sept vaginal transversal, precum și depistării anomaliilor satelite a organelor și sistemelor [8, 13-15], însă datele acestor observații sunt destul de mici și nu permit sistematizarea informației obținute.

În prezent, în dependență de localizarea și grosimea septului transversal sunt folosite câteva aborduri pentru înlăturarea ei, inclusiv abordul vaginal, abdomino-perineal și laparoscopic [4, 8, 9, 16]. În același timp, în problema despre volumul intervenției chirurgicale optime, există un spectru destul de larg de contradicții ce necesită studierea rezultatelor precoce și la distanță a corecției anomaliei, pentru standardizarea tratamentului chirurgical a septurilor vaginale transversale, în dependență de caracteristicile lor anatomice [8-12, 15].

**Scopul** acestei lucrări – de a studia frecvența septurilor vaginale transversale complete în structura hematocolposurilor, precum și particularitățile diagnosticului și tratamentului acestei anomalii Mülleriene.

## Materiale și metode

A fost efectuat un studiu retrospectiv a datelor de bază a 49 hematocolposuri, operate în secția ginecologie chirurgicală al Institutului Mamei și Copilului din 1990 până în februarie 2015. Criteriul de bază în selectarea acestor pacienți a fost prezența septului vaginal transversal complet (imperforat, obstructiv) și se considerau următorii indici: (1) vârsta; (2) manifestările clinice; (3) durata manifestărilor; (4) localizarea și grosimea septului transversal; (5) importanța metodelor radiologice în aprecierea caracteristicilor anatomice a septurilor vaginale transversale; (6) caracteristicile morfologice a septurilor vaginale transversale. În același timp a fost efectuată o cercetare computerizată a surselor literaturii după sistema PubMed din 1969 până în 2014, cu utilizarea cuvintelor cheie (MeSH Terms): “transverse vaginal septum”, “vaginal septum”, “hematocolpos”.

Pentru caracterizarea septurilor vaginale transversale a fost folosită clasificarea Williams CE. et al. (2014), care prevede trei caracteristici anatomice: (1) localizarea (distanța de la intrarea în vagin până la nivelul distal al septului <3 cm (joase), 3-6 cm (medii), și >6 cm (înalte)); (2) grosimea septului <1 cm (subțiri) și >1cm (groase); (3) perforate și imperforate [9]. Grosimea septului vaginal transversal complet se aprecia după datele examinărilor radiologice și după macropreparatele rezectate.

Pentru clasificarea detaliată a acestei anomalii urogenitale a fost utilizată clasificarea The European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) și The European Society for Gynecological Endoscopy (ESGE) - ESHRE/ESGE (2013) [17].

Ultrasonografia se efectua în majoritatea cazurilor cu aparatele ultrasonografice Esaote MyLab 15 și Sono Scape 8000 (China) cu aplicarea transductoarelor: pentru examinare transabdominală de 3-5 MHz și transvaginală (rectal) – 5-7.5 MHz.

Prelucrarea statistică a valorilor cantitative a fost efectuată prin metoda analizei variaționale. Se calculau media aritmetică (M), greșeala mediei aritmetice (m) și intervalul de încredere (95% CI). Pentru compararea valorilor medii se folosea Fisher's exact test. Rezultatele se considerau autentice în cazul când  $p < 0.05$ .

### Rezultate

Frecvența septurilor vaginale transversale în structura cauzelor hematocolposului a fost de 14.3% (7/49), ce este statistic mai rar întâlnit decât atrezia himenului ( $p < 0.0001$ ). Caracteristica generală a pacientelor cu sept vaginal transversal complet este prezentată în tabelul 1. Vârsta medie a pacientelor a fost de  $17.3 \pm 0.7$  ani (95% CI:15.54–19.03). Durata simptomelor a fost de  $23.7 \pm 5.8$  luni (95% CI:9.519–37.91), manifestările clinice a hematocolposului fiind: dureri ciclice în regiunea inferioară a abdomenului și perineului de diferită intensitate – 7/7 (100%), amenoree primară – 7/7 (100%), retenție acută de urină – 1/7 (14.3%) și constipații – 2/7 (28.6%).

**Tabelul 1**

Caracteristica generală a pacientelor cu sept vaginal transversal complet.

n	Vârsta (ani)	Manifestările clinice	Localizarea septului transversal (mm)	Grosimea septului (mm)	ESHRE/ESGE* (2013)
# 1	18	AP+DA+C	joasă (17 mm)	5	U0C0V3
# 2	21	AP+DA+RAU	medie (47 mm)	15	U3bC2V3
# 3	15	AP+DA	joasă (25 mm)	7	U0C0V3
# 4	17	AP+DA	joasă (15 mm)	6	U0C0V3
# 5	17	AP+DA+C	joasă (19 mm)	5	U0C0V3
# 6	17	AP+DA	joasă (28 mm)	8	U0C0V3
# 7	16	AP+DA	joasă (23 mm)	4	U0C0V3
M±m	$17.3 \pm 0.7$	NA	$24.9 \pm 4.1$	$7.1 \pm 1.4$	NA

\*[9], NA – non available (non disponibil), AP – amenoree primară, DA – dureri abdominale, C – constipații, RAU – retenție acută de urină.

Valoarea medie a indexului masei corporale (Body Mass Index (BMI)) a constituit  $23.8 \pm 1.5$  kg/m<sup>2</sup> (95% CI:20.12–27.62), iar maturizarea sexuală după scara Tanner JM corespundea stadiului V. Examinarea transrectală în toate cazurile a depistat formațiune chistică (lichidiană), dureroasă, iar în 2/7 (28.6%) – formațiunea de volum se palpa în cavitatea abdominală. Evaluarea datelor de laborator a demonstrat că numărul mediu de eritrocite în sângele periferic a constituit  $3.2 \pm 0.1 \times 10^{12}/L$ , iar concentrația hemoglobinei –  $115.9 \pm 3.1$  g/L.

După datele examinărilor radiologice (Fig. 1, 2) cea mai mare dimensiune a hematocolposului a fost în mediu de  $142.6 \pm 10.9$  mm (95% CI:116.0–169.2), iar cea mai mică –  $88.1 \pm 3.1$  mm (95% CI:80.64–95.47). În cazul evaluării răspândirii hematocolposului în caz de sept vaginal transversal, s-a demonstrat că hematocolpos+hematometra, statistic

veridic, se întâlnește mai des ( $p < 0.05$ ), decât hematocolpos izolat, și corespunzător au constituit 6/7 (85.7%) vs. 1/7 (14.3%) cazuri.



**Fig. 1:** Ultrasonografia 2D: hematocolpos (137.35 x 90.41 mm) ca rezultat al septului vaginal transversal jos.



**Fig. 2:** Ultrasonografia 2D: se vizualizează uter de dimensiuni și formă normale (u) și hematocolpos ce se răspândește distal.

A fost stabilit faptul că septuri vaginale transversale joase statistic se întâlnesc mai des ( $p = 0.0291$ ), decât cele medii și sunt cauza apariției hematocolposului, și au constituit corespunzător 6/7 (85.7%) vs. 1/7 (14.3%). Distanța medie de la intrarea în vagin până la septul transversal complet, în tot grupul pacientelor, a constituit  $24.9 \pm 4.1$  mm (95% CI:14.89–34.82), inclusiv pentru septurile vaginale transversale joase –  $21.1 \pm 2.1$  mm (95% CI:15.92–26.41).

În baza datelor examenelor radiologice (USG, RMN) și datelor obținute intraoperator a fost stabilit că septurile vaginale transversale subțiri se întâlnesc statistic veridic mai des ( $p < 0.05$ ), decât cele groase. Grosimea medie a septului vaginal transversal complet în tot grupul a constituit  $7.1 \pm 1.4$  mm (95% CI:3.706–10.58) și pentru cele subțiri –  $5.8 \pm 0.6$  mm (95% CI:4.289–7.378).

Trebuie de menționat, că septul vaginal transversal complet în majoritatea cazurilor ( $p < 0.05$ ) a fost o anomalie Mülleriană izolată (U0C0V3 după clasificarea ESHRE/ESGE) și numai într-un singur caz se combină cu *uterine didelphys* (U3bC2V3). Despre posibila combinare a anomaliilor vaginului (sept vaginal transversal complet) cu cele uterine se

menționează și în alte cercetări analogice [18, 19].

În cazul examenului ginecologic a pacientelor cu septuri vaginale transversale complete nu se vizualizează prolabarea formațiunii lichidiene de culoare sinilie la întrarea în vagin (Fig. 3), și prezența acestui semn este caracteristic pentru anomaliile obstructive ale vaginului, cauzate de atrezia himenului (*imperforate hymen*).



**Fig. 3:** Hematocolpos cauzat de sept vaginal transversal complet jos.

Experiența acumulată în acest studiu a tratamentului septurilor vaginale transversale neperforate, demonstrează că în secționarea septurilor situate în partea distală și medie a vaginului este rațional de a folosi abordul vaginal. Concluzii analogice, ce țin de utilizarea abordului vaginal în cazul septurilor transversale joase sunt menționate și în alte studii [7, 9]. Ca prima etapă, se efectuează puncția hematocolposului (Fig. 4) până la primirea sângelui din cavitatea vaginului.

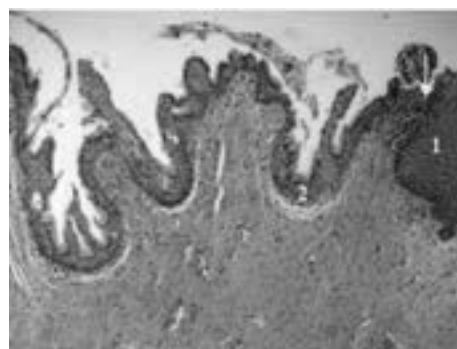


**Fig. 4:** Puncția preventivă a colecției de sânge în vagin (hematocolpos).

Etapa următoare constă în rezectarea subtotală a septului vaginal transversal complet, prin secționarea lui în direcție orizontală, cu evacuarea deplină a conținutului hematocolposului. La deschiderea hematocolposului cauzat de sept vaginal transversal complet s-au eliminat  $\approx 1057.1 \pm 163.1$  ml (95% CI:658.1-1456) de sânge întunecat, fără cheaguri. Ca următoare etapă, s-a excizat subtotal septul (până la nivelul mucoasei), cu suturarea marginilor pentru efectuarea hemostazei definitive (Fig. 5).



**Fig. 5:** Suturi hemostatice după rezectarea subtotală a septului vaginal transversal jos.



**Fig. 6:** Zona de tranziție epitelială (→): 1) plachetă de epiteliu pavimentos pluristratificat; 2) plachetă proliferativă din celule cambiale cu diferențiere în epiteliu pavimentos și cilindric ( $\times 100$ , colorație hematoxilina-eozină).

Examenul histopatologic al septului rezectat (Fig. 6) a demonstrat că septul reprezintă un pliu/sept conjunctiv bine vascularizat cu o suprafață organizată în cripte și tapetată cu epiteliu, care marchează o zonă de tranziție bine delimitată, prezentată de o zonă tapetată cu un plast de epiteliu pavimentos pluristratificat și în mare parte prezentat de un plast celular solid de grosime variabilă, prin proliferarea componentului celular cambial (de rezervă), cu divizarea în epiteliu pavimentos și prin neformarea structurilor cribroase în epiteliu cilindric, caracteristic endocervixului. Pe unele arii pot fi întâlnite structuri glandulare chistice, căptușite cu mucus.

În toate cazurile s-a observat regresia simptomelor în perioada postoperatorie precoce, cu micșorarea vădită a scorului Wong-Baker FACES Pain Rating Scale (2009) –  $8.7 \pm 0.4$  vs.  $0.7 \pm 0.2$  ( $p=0.0019$ ). Toate pacientele au fost externate din staționar în mediu peste  $4.1 \pm 0.4$  zile (de la 2 până la 6).

### Discuții

Din punct de vedere embriologic septurile vaginale transversale sunt rezultatul canalizării insuficiente a plastinei vaginale (ca regulă la săptămâna 24 de graviditate), în punctul unde sinusul urogenital se contopește cu ductul Müllerian [5]. Septul vaginal transversal este un defect al embriogenezei vaginului și a fost pentru prima dată descris de Delaunay în 1877 în literatura francofonă și este o anomalie destul de rară. În literatura clasică de specialitate este menționat faptul că septul vaginal transversal complet se întâlnește 1:30000 după datele Lodi A. (1951), 1:72000 după datele Brenner P. et al. (1965) și 1:84000 în seria descrisă de Wenof M. et al. (1979) [2].

După caracteristicile anatomice, septurile vaginale transversale se împart după localizare, grosime și integritatea structurală. În cazul septului vaginal transversal neperforat, manifestările clinice ale acestei anomalii apar după apariția menarhei, iar în cazul septului perforat, mai târziu – în cazul imposibilității folosirii tampoanelor igienice în timpul menstruațiilor și în cazul actului sexual împiedicat [9].

Trebuie menționat faptul că tendințe analogice în raportul anatomic a septurilor vaginale transversale au fost raportate și în alte studii asemănătoare, unde raportul septurilor vaginale transversale complete joase au constituit 72%, cele medii – 22%, iar cele înalte – 6% [9]. La drept vorbind trebuie de subliniat faptul că în studiile precoce efectuate de Lodi A. (1951) a fost constatată o tendință absolut opozițională în situarea septurilor și frecvența lor s-a repartizat în felul următor – 14%, 40% și 46% [2, 8]. Prevalența septurilor joase a fost demonstrată și în studiul nostru.

În varianta clasică, manifestările clinice ale acestei anomalii rare sunt amenoreea primară, durerile ciclice în regiunea inferioară a abdomenului și vaginului, formațiunea palpabilă în cavitatea abdominală [1, 7, 12, 14]. Această anomalie se manifestă după apariția menarhei și vârsta medie a acestor paciente în cea mai mare serie a constituit 14.3 ani (SD 2.75) [9]. În cazuri excepțional de rare se depistează în vârsta fragedă (pacientă de 2 ani) la formarea hidromucocolposului [20] și în cazul declanșării nașterii la termen, în cazul septului vaginal transversal microperforat [5]. În cazuri foarte rare hematocolposul se poate infecta cu formarea piocolposului și fistulei abdomino-vaginale [21].

În mod tradițional se consideră că septul vaginal transversal este o anomalie congenitală izolată [8, 9]. În cazuri rare, septul vaginal transversal se combină cu: fistulă vezico-vaginală congenitală [3, 22], atrezia himenului și uter unicorn [5, 23], sept intrauterin [18], uter dublu și sept longitudinal [19], uter bicorn parțial sau total [14, 24], distopia rinichiului [23]. Din anomaliile extragenitale combinate (satelite) sunt descrise anomaliile regiunii lombare ale coloanei vertebrale și hipoplazia sacrului, coarctația aortei și defecte ale septurilor intraventriculare [2].

Una din complicațiile potențiale ale septurilor vaginale transversale complete este endometrioza bazinului mic [8, 9]. După datele Williams CE. și coaut. (2014), frecvența endometriozei depinde de situarea septului transversal, și constituie pentru septurile joase 41%, medii – 50% și cele înalte – 100%.

În literatura anglo-saxonă sunt descrise cazuri de septuri vaginale transversale complete cu creșterea marcherilor tumorali CA 125, CA 19-9, însă fenomenul acestor schimbări până în prezent nu este stabilit [8, 13].

Metodele radiologice sunt folosite atât pentru stabilirea diagnosticului septului vaginal transversal cât și pentru abordul chirurgical [1, 2, 8, 14]. În acest aspect s-au schițat tendințe în aplicarea pe scară largă a rezonanței magnetice nucleare, care, după informativitate, cu mult depășește ultrasonografia [1, 8].

Pentru intervenția reconstructivă, în dependență de localizare și grosimea septului, sunt folosite diferite aborduri pentru înlăturarea lui, inclusiv abordul vaginal, abdomino-perineal și laparoscopic [4, 8, 9, 16].

O întrebare discutabilă rămâne volumul intervenției

chirurgicale în cazul septurilor vaginale transversale complete [8, 16, 18]. Volumul intervenției include: excizia totală a septului cu suturarea circulară a părților distale și proximale ale mucoasei vaginului [1, 4, 8]; rezecția septului până la nivelul mucoasei vaginale (rezecție subtotală) [8]; plastie în formă de “Z” [25].

Cele mai dificile pentru reconstrucție sunt intervențiile după excizia septurilor groase, în legătură cu care se formează un defect destul de extins dintre părțile distale și proximale ale mucoasei vaginului [9]. Pentru înlocuirea acestor defecte sunt utilizate transplantate din piele, obținând excesului mucoasei vaginale prin aplicarea preoperatorie a unui balon-expander [26]. Experiența acumulată în aplicarea transplantelor din piele a demonstrat un procent înalt de stricturi vaginale [9]. La pacientele cu defecte mari ale mucoasei vaginale și în caz de intervenții repetate (stenozare) a fost propusă utilizarea segmentelor de intestine în calitate de inserție din partea proximală și distală a mucoasei vaginale [9].

În studiile unde se efectua excizia totală a septului și formarea anastomozei circulare a mucoasei vaginale, în 7% cazuri, în perioada îndepărtată după operație, se formau stenoze ale vaginului în regiunea mucoasei anastomozei, ce a necesitat dilatare progresivă sau intervenții reconstructive [9]. Despre necesitatea dilatării în perioada postoperatorie, după înlăturarea radicală a septului vaginal transversal este menționat și în alte lucrări [6]. Pentru prevenirea restenozei au fost propuse aplicarea preparatelor ce conțin acid hialuronic [27], însă experiența folosirii lor este destul de restrictivă.

Un șir de autori sunt de altă părere, considerând că luând în considerație vârsta pacientelor și lipsa vieții sexuale active, nu este necesară excizia totală a septului, ci se poate limita numai cu deschiderea și drenarea hematocolposului (cu aplicarea cateterului Foley) ce permite de a lichida sindromul dolo [16]. Pe parcursul ultimilor ani se schițează tendințe în folosirea tehnologiilor laparoscopice, în cazul septurilor vaginale transversal înalte [2, 10, 18].

În literatura de specialitate sunt prezente cazuri sporadice ale examinării morfologice a septurilor vaginale transversale și a fost stabilit că în partea proximală a septurilor se determină epitelii cilindric cu metaplazie și epitelii scuamos pluristratificat în porțiunea distală [4]. Datele morfologice primite de noi sunt identice cu unele devieri: (1) nici într-un caz nu s-a depistat metaplazie de epitelii și (2) prezența chisturilor cu mucus, ce poate fi o sursă de formare a mucocolposului.

După părerea majorității autorilor este necesară o studiere mai amplă a rezultatelor tratamentului chirurgical la distanță a septurilor vaginale transversale obstructive, deoarece o mare majoritate din aceste paciente suferă de tulburări sexuale ce țin de dispareunie, dereglări a ciclului menstrual, sterilitate (datorită endometriozei), iar în cazul anomaliilor combinate ale uterului – avorturi spontane, nașteri premature [8, 9]. Așa, după datele Williams CE. et al. (2014) în perioada postoperatorie la distanță 74% din paciente sunt sexual-active, 35% suferă de dispareunie și 36% au dismenoree [9].

### Concluzii

Septurile vaginale transversale complete se referă la anomalii congenitale desul de rare și se întâlnesc cu mult mai rar decât atrezia himenului. În structura acestei anomalii, în



majoritatea cazurilor se întâlnesc septuri vaginale transversale joase și subțiri, și sunt anomalii izolate. Rezectarea subtotală

a septului prin abord vaginal este metoda de elecție în tratamentul chirurgical al acestei anomalii.

### Bibliografie

1. Saks E.K., Vakili B., Steinberg A.C. Primary amenorrhea with an abdominal mass at the umbilicus. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* 2009;22(1):e1-3.
2. Al-Abdulhadi F., Diejomaoh M.F., El Biaa A., Jirous J., Al-Qenae M. Excision of high vaginal septum. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2010;281(5):955-7.
3. Aseeja V., Singh Dhingra V., Kaur T. Congenital vesicovaginal fistula with transverse vaginal septum presenting as menouria-a rare case report and brief review. *Int. Urogynecol. J.* 2011;22(1):115-7.
4. Beyth Y., Klein Z., Weinstein S., Tepper R. Thick transverse vaginal septum: expectant management followed by surgery. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* 2004;17(6):379-81.
5. Kumar N., Tayade S. Successful pregnancy outcome in an untreated case of concomitant transverse complete vaginal septum with unicornuate uterus. *J. Hum. Reprod. Sci.* 2014;7(4):276-8.
6. Lacy J., Correll G.R., Walmer D.K., Price T.M. Simple vaginal mold for use in the postoperative care of patients with a transverse vaginal septum. *Fertil. Steril.* 2007;87(5):1225-6.
7. González-Zárate A.C., Velásquez-Mamani J. Primary amenorrhea by transverse vaginal septum: a case report and review of the literature. *Gynecol. Obstet. Mex.* 2014;82(9):623-6.
8. Deligeoroglou E., Iavazzo C., Sofoudis C., Kalampokas T., Creatsas G. Management of hematocolpos in adolescents with transverse vaginal septum. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2012;285(4):1083-7.
9. Williams C.E., Nakhal R.S., Hall-Craggs M.A., Wood D., Cutner A., Pattison S.H., Creighton S.M. Transverse vaginal septae: management and long-term outcomes. *B.J.O.G.* 2014;121(13):1653-8.
10. Dennie J., Pillay S., Watson D., Grover S. Laparoscopic drainage of hematocolpos: a new treatment option for the acute management of a transverse vaginal septum. *Fertil. Steril.* 2010;94(5):1853-7.
11. Nazir Z., Rizvi R.M., Qureshi R.N., Khan Z.S., Khan Z. Congenital vaginal obstructions: varied presentation and outcome. *Pediatr. Surg. Int.* 2006;22(9):749-53.
12. Ruggeri G., Gargano T., Antonellini C., Carlini V., Randi B., Destro F., Lima M. Vaginal malformations: a proposed classification based on embryological, anatomical and clinical criteria and their surgical management (an analysis of 167 cases). *Pediatr. Surg. Int.* 2012;28(8):797-803.
13. Kaya C., Cengiz H., Ekin M., Yasar L. Transverse vaginal septum: a benign reason for elevated serum CA 19-9 and CA 125 levels. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2012;286(3):821-3.
14. Krafft C., Hartin C.W. Jr., Ozgediz D.E. Magnetic resonance as an aid in the diagnosis of a transverse vaginal septum. *J. Pediatr. Surg.* 2012;47(2):422-5.
15. Quint E.H., McCarthy J.D., Smith Y.R. Vaginal surgery for congenital anomalies. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2010;53(1):115-24.
16. Gezginç K., Yazici F., Karatayli R., Acar A. A new technique for the treatment of transverse vaginal septum by Foley catheter. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* 2011;24(5):322-5.
17. Grimbizis G.F., Gordts S., Di Spiezio Sardo A., Brucker S., De Angelis C., Gergolet M., Li T.C., Tanos V., Brölmann H., Gianaroli L., Campo R. The ESHRE-ESGE consensus on the classification of female genital tract congenital anomalies. *Gynecol. Surg.* 2013;10(3):199-212.
18. Jain N., Gupta A., Kumar R., Minj A. Complete imperforate transverse vaginal septum with septate uterus: A rare anomaly. *J. Hum. Reprod. Sci.* 2013;6(1):74-6.
19. Moawad N.S., Mahajan S.T., Moawad S.A., Greenfield M. Uterus didelphys and longitudinal vaginal septum coincident with an obstructive transverse vaginal septum. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* 2009;22(5):e163-5.
20. Kedikova S., Shivachev H., Brankov O., Filipov E., Vazarova R. Transversal vaginal septum in two months old patient-case report. *Akush. Ginekol (Sofia).* 2012;51(1):41-5.
21. Dilbaz B., Kiykac Altinbas S., Altinbas NK., Sengul O., Dilbaz S. Concomitant imperforate hymen and transverse vaginal septum complicated with pyocolpos and abdominovaginal fistula. *Case Rep. Obstet. Gynecol.* 2014;2014:406219.
22. Kashimura T., Takahashi S., Nakazawa H. Successful management of a thick transverse vaginal septum with a vesicovaginal fistula by vaginal expansion and surgery. *Int. Urogynecol. J.* 2012;23(6):797-9.
23. Deligeoroglou E., Deliveliotou A., Makrakis E., Creatsas G. Concurrent imperforate hymen, transverse vaginal septum, and unicornuate uterus: a case report. *J. Pediatr. Surg.* 2007;42(8):1446-8.
24. Tehrani H.G., Hashemi L., Ghasemi M. Complete bicornuate uterus with complete transverse vaginal septum. *J. Res. Med. Sci.* 2014;19(4):378-9.
25. Wierrani F., Bodner K., Spängler B., Grünberger W. "Z"-plasty of the transverse vaginal septum using Garcia's procedure and the Grünberger modification. *Fertil. Steril.* 2003;79(3):608-12.
26. Layman L.C., McDonough P.G. Management of transverse vaginal septum using the Olbert balloon catheter to mobilize the proximal vaginal mucosa and facilitate low anastomosis. *Fertil. Steril.* 2010;94(6):2316-8.
27. Salman M.C., Beksac S., Dogan N.U. Use of hyaluronic acid for vaginal stenosis in a woman with a history of imperforate hymen and transverse vaginal septum: a case report. *J. Reprod. Med.* 2009;54(6):397-400.

УДК: 618.14-006.363.03:612.13

# ПОКАЗАТЕЛИ РЕГИОНАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ ПРИ ЛЕЙОМИОМЕ МАТКИ

## INDICATORS OF REGIONAL HEMODYNAMICS IN UTERINE LEIOMYOMA

**Запорожченко М.Б.**, к.мед. н., докторант кафедры Акушерства и Гинекологии № 1

*Одесский Национальный Медицинский Университет, заведующая гинекологическим отделением Одесского Клинического Медицинского Центра*

### Резюме

Лейомиома матки у женщин репродуктивного возраста занимает более 60,0% в структуре всех гинекологических заболеваний. Цель исследования заключалась в проведении оценки состояния региональной гемодинамики матки у женщин с лейомиомой матки. Была проведена оценка состояния региональной гемодинамики у 120 женщин с лейомиомой матки, репродуктивного возраста. У женщин с лейомиомой матки выявлено снижение резистентности в обеих маточных артериях. Во внутриопуховом кровотоке индекс резистентности был достоверно ниже, чем в перитуморальный, в центральной части узла ниже, чем по периферии, чем больше узел, тем ниже индекс резистентности внутри узла. При лейомиоме, среднее значение индекса резистентности ниже на 4%, а внутриопуховый кровоток на 35% выше, чем при фиброме. Результаты проведенных исследований позволяют, в определенной степени, на основании доплерометрии маточного и внутриопухового кровотока, прогнозировать морфологическую структуру с риском «быстрого роста», для определения дальнейшей тактики. Допплерометрия имеет большое клиническое значение при оценке лейомиомы матки, поскольку позволяет оценивать особенности маточного и внутриопухового кровотока, как дополнительные показатели в диагностике морфофункционального состояния органа и опухоли, и обосновать вид лечения.

**Ключевые слова:** региональная гемодинамика, лейомиома матки, репродуктивный возраст.

### Summary

Uterine leiomyoma in women of reproductive age takes over 60,0% in the structure of gynecological diseases. The purpose of the study was to assess the state of regional uterus hemodynamics in women with uterine leiomyoma. We evaluated the state of the regional hemodynamics in 120 women with uterine leiomyoma, of reproductive age. The resistance was reduced in both uterine arteries, in women with uterine leiomyoma. The flow resistance index was significantly lower in intratumoral blood flow than in the peritumoral, in the central portion of the knot was lower than at the periphery, the larger the node, the lower resistance index within the node. The medium resistance index was below 4% in leiomyoma, and intratumoral blood flow 35% higher than in fibroma. The results of the study allow, in a certain degree, based on the dopplerometry of uterine and intratumoral blood flow, to predict the morphological structure with "rapid growth" risk, to define the further tactics. Dopplerometry is of a great clinical importance in the evaluation of uterine leiomyoma, because it allows to evaluate the characteristics of the uterine and intratumoral blood flow, as additional indicators in the diagnosis of morphofunctional state of the organ and the tumor, and to justify the type of treatment.

**Keywords:** regional hemodynamics, uterine leiomyoma, reproductive age.

### Введение

Лейомиома матки относится к болезням, заболеваемость которой постоянно растет. Лейомиома матки у женщин репродуктивного возраста занимает первое место в структуре всех гинекологических заболеваний. Частота этой патологии среди женщин репродуктивного возраста достигает более 60%. Последние годы отмечается увеличение частоты заболевания, особенно среди женщин молодого возраста, что приводит к снижению качества жизни и репродуктивной функции [2, 4].

Стандарты обследования и лечения лейомиомы матки требуют доработки. Это объясняется отсутствием стандартов обследования и лечения с учётом патогенетических механизмов развития лейомиомы матки, с точки зрения характеристики региональной гемодинамики, частоты её встречаемости, нарушений функций репродуктивной системы [3, 5]. Необходимость улучшения диагностики и лечения лейомиомы матки соответствует

современным требованиям и мировым стандартам.

Трёхмерная эхография предполагает многоплановую реконструкцию с послойным анализом тела матки и позволяет оценить величину, структурные особенности, топографию миоматозного узла, а также определить характер его васкуляризации и объёмного кровотока, повышает информативность стандартного ультразвукового исследования, что особенно актуально при выборе метода лечения миомы [1, 6].

Появление внутри опухоли зоны с повышенной эхогенностью и без чётких границ, визуализация анэхогенного образования, окруженного пояском с повышенным уровнем звукопроводимости, обнаружение по периферии опухоли феномена акустического усиления, происходит за счёт изменения микроциркуляции в кровеносных и лимфатических сосудах и отёка [4].

Система васкуляризации самой опухоли, как правило, представлена мелкими, тонкими, аномальными

по форме и расположению сосудами, хаотично разбросанных в пределах опухолевых тканей. Кровоток в этих сосудах характеризуется крайне низким сосудистым сопротивлением, высокой скоростью и разнообразным направлением. В различных отделах миоматозного узла отмечается наличие многочисленных вен [7].

**Цель исследования** заключалась в проведении оценки состояния региональной гемодинамики у женщин с лейомиомой матки.

**Материалы и методы**

Проведена оценка состояния региональной гемодинамики в сосудах матки у 120 женщин с лейомиомой и фибромой матки репродуктивного возраста. Исследовали кровоток в маточных, аркуатных, яичниковых артериях, в миометрии, внутриопухолевый и перитуморальный кровоток в зависимости от расположения узла (субмукозное, субсерозное, интерстициальное, в теле и дне матки), от васкуляризации узла (васкуляризованные, невакуляризованные), гистологической структуры (лейомиома, фиброма), от фазы менструального цикла (МЦ) (фолликулярная, лютеиновая).

Диагностика состояния региональной гемодинамики проводилась согласно протоколом, утвержденных приказом Министерства Здравоохранения Украины №503 от 28.12.2002 г. «Об усовершенствовании амбулаторной акушерско-гинекологической помощи в Украине», №676 от 31.12.2004 г. «Об утверждении клинических протоколов по акушерской и гинекологической помощи». Допплерографическое исследование кровотока проводилось на УЗ-сканере «Toshiba SSA» с использованием конвексного датчика 3,5 МГц в режиме «duplex - high pulse».

Состояние региональной гемодинамики в исследуемых женщинах проводили по общепринятой методике, путем регистрации кривых скоростей кровотока в исследуемых сосудах методом доплерографии. При исследовании учитывались качественный анализ спектральных кривых, поскольку качественная характеристика кровотока основывается на соотношении его скорости в различные фазы сердечного цикла. При качественном анализе кривых скоростей кровотока, основное внимание обращали на следующие параметры: максимальную скорость систолического кровотока, которая отражает сократительную функцию сердца и эластичность стенок сосуда, и конечной скорости диастолического кровотока, определяемой сопротивлением периферического сосудистого русла. Для количественной оценки кровотока, в исследуемых сосудах определяли скорость кровотока (см/сек), индекс резистентности (ИР), который отражает сопротивление периферической части сосудистого русла,  $ИР = (С - Д) / С$ , где С - максимальная систолическая скорость кровотока, Д - конечная диастолическая скорость кровотока. Увеличение ИР проявляется главным образом в уменьшении диастолического компонента доплеровского спектра кривой скорости кровотока, что приводит к повышению числовых значений.

**Результаты исследования и их обсуждение**

Минимальные значения ИР в миометрии составили  $0,50 \pm 0,11$ , в миоматозных узлах -  $0,34 \pm 0,06$  (таблица 1).

**Таблица 1**

*Индекс резистентности (ИР) в сосудах матки и миоматозных узлах в исследованных женщин (n=120)*

Место определения ИР	ИР
Минимальные значения в сосудах опухоли матки	$0,34 \pm 0,06$
Минимальные значения в сосудах миометрия	$0,50 \pm 0,11$
Размещение узла в дне матки	$0,54 \pm 0,01$
Размещение узла в теле матки	$0,69 \pm 0,014^*$
Маточные артерии	$0,73 \pm 0,07$
Аркуатные артерии	$0,81 \pm 0,02$
Яичниковые артерии	$0,80 \pm 0,04$
Субмукозные узлы	$0,48 \pm 0,06$
Субсерозные узлы	$0,49,8 \pm 0,04$
Внутриопухолевые кровотоки	$0,65 \pm 0,05$
Перитуморальный кровоток	$0,49 \pm 0,08^*$
Маточные артерии (васкуляризованные узлы)	$0,73 \pm 0,07$
Маточные артерии (невакуляризованные узлы)	$0,79 \pm 0,09$
Интерстициальная лейомиома матки, внутриопухолевый кровоток	$0,56 \pm 0,08$
Интерстициальная лейомиома матки, перипухолевый кровоток	$0,63 \pm 0,05^*$
Субмукозные узлы, внутриопухолевый кровоток	$0,48 \pm 0,07$
Субсерозные узлы, внутриопухолевый кровоток	$0,53 \pm 0,09^*$
Среднее значение индекса резистентности	$0,72 \pm 0,01$
Фиброма матки	$0,7 \pm 0,008$
Внутриопухолевые сосуды при лейомиоме	$0,51 \pm 0,02$
Внутриопухолевые сосуды при фиброме	$0,53 \pm 0,01$
Фолликулярная фаза МЦ, маточная артерия	$0,76 \pm 0,02$
Фолликулярная фаза МЦ, сосуды узла	$0,60 \pm 0,005^*$
Лютеиновая фаза МЦ, маточная артерия	$0,70 \pm 0,02$
Лютеиновая фаза МЦ, сосуды узла	$0,52 \pm 0,002^*$

Примечание: \* достоверная разница с группой сравнения ( $p < 0,05$ ).

Пониженную сосудистую резистентность можно объяснить увеличением концентрации эстрогенов, так как считается, что высокая концентрация эстрогенов и эстрогеновых рецепторов приводит к вазодилатации сосудистой системы матки. Показатели кровотока зависят от расположения лейоматозных узлов в матке. При изучении показателей кровотока обнаружено, что в узлах расположенных в дне матки отмечалось достоверно ниже ( $p < 0,05$ ) значение ИР ( $0,54 \pm 0,01$ ) по сравнению с ИР в лейоматозных узлах, расположенных в теле матки ( $0,69 \pm 0,014$ ).

Анализ кривых скоростей кровотока у женщин с лейомиомой матки выявил снижение резистентности в обеих маточных артериях, числовое значение ИР в которых составило  $0,73 \pm 0,07$ , в аркуатных -  $0,81 \pm 0,02$ , в яичниковой -  $0,80 \pm 0,04$ .

ИР зависит также от локализации узлов: наиболее выраженная васкуляризация отмечается в субмукозных узлах (по сравнению с интерстициальной и субсерозной локализацией). В лейоматозных узлах, которые распола-

гались субмукозно, ИР внутриузловых сосудов составил  $0,48 \pm 0,06$ , при субсерозном размещении лейоматозных узлов -  $0,49,8 \pm 0,04$ . Сравнение интенсивности внутриопухолевого и перитуморального кровотока показало достоверно ниже ИР ( $p < 0,05$ ) в внутриопухоловом кровотоке ( $0,65 \pm 0,05$ ), против  $0,49 \pm 0,08$  в перитуморальном. В центральной части узла ИР ниже, чем по периферии. При этом, чем больше узел, тем ниже ИР внутри узла.

Анализ кривых скоростей кровотока при лейомиоме матки позволил установить следующие особенности. У всех женщин с лейомиомой матки отмечалось более значительное снижение индекса резистентности в обеих маточных артериях.

Индекс резистентности в маточных артериях у женщин с лейомиомой матки отличался в зависимости от васкуляризации узла и в среднем составил  $0,73 \pm 0,07$  при васкуляризованных узлах и  $0,79 \pm 0,09$  при не васкуляризованных.

Интенсивность кровотока в маточных артериях коррелирует с размерами лейомиоматозных узлов: чем больше узел, тем ниже ИР в маточных артериях, что свидетельствует о большей интенсивности кровотока в сосудистом бассейне матки.

Сравнение интенсивности внутриопухолевого и перипухолевого кровотока, при интерстициальной лейомиоме матки показало достоверное снижение ИР ( $p < 0,05$ ) внутриопухолевого кровотока ( $0,56 \pm 0,08$ ) по отношению к перипухоловому ( $0,63 \pm 0,05$ ).

Наиболее выраженная васкуляризация отмечалась при субмукозном расположении лейоматозных узлов: индекс резистентности внутриопухолевых сосудов составил  $0,48 \pm 0,07$ , при субсерозной лейомиоме -  $0,53 \pm 0,09$  ( $p < 0,05$ ). Числовые значения ИР внутриопухолевых сосудов ниже, по сравнению со значениями в перипухоловом кровотоке.

При лейомиоме матки, среднее значение индекса резистентности в маточной артерии составило  $0,72 \pm 0,01$ , а при фиброме матки -  $0,7 \pm 0,008$ .

При анализе показателей внутриопухолевого кровотока было выявлено, что при лейомиоме среднее значение ИР ниже на 4%, чем при фиброме ( $0,51 \pm 0,02$  и  $0,53 \pm 0,01$ , соответственно). Как видно из представленных данных, перипухоловый кровоток при лейомиоматозе ниже, а внутриопухоловый кровоток выше, чем при фиброматозе.

В фолликулярную фазу МЦ средние значения ИР составили в маточной артерии  $0,76 \pm 0,02$ , в опухолевых сосудах -  $0,60 \pm 0,005$ , в лютеиновую фазу -  $0,70 \pm 0,02$  и  $0,52 \pm 0,002$  соответственно, и достоверно отличались как между собой, так и в зависимости от фазы МЦ ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, анализируя показатели кровотока в разные фазы менструального цикла, мы обнаружили снижение резистентности в лютеиновую фазу цикла как в сосудах матки, так и внутри опухоли.

При интерстициальной лейомиоме матки максимальная систолическая скорость внутриопухолевого кровотока достигала  $31,5 \pm 4,51$  см/с, что было достоверно выше ( $p < 0,05$ ), чем перипухолового кровотока ( $24,6 \pm 2,8$  см/с) (таблица 2).

**Таблица 2**

Скорость кровотока (см/сек) в сосудах матки и миоматозных узлах у обследованных женщин ( $n = 120$ )

Место определения скорости кровотока	Скорость кровотока
Интерстициальная лейомиома матки, внутриопухоловый кровоток	$31,5 \pm 4,51$
Интерстициальная лейомиома матки, перипухоловый кровоток	$24,6 \pm 2,8^*$
Средняя максимальная артериальная скорость в маточной артерии	$31,5 \pm 4,51$
Скорость в сосудах матки при фиброме матки	$44,2 \pm 3,1$
Скорость кровотока в внутриопухолевых сосудах при лейомиоме	$19,4 \pm 0,3$
Скорость кровотока в внутриопухолевых сосудах при фиброме	$12,6 \pm 0,4$
Скорость кровотока в фолликулярную фазу МЦ, маточная артерия	$44,0 \pm 3,2$
Скорость кровотока в фолликулярную фазу МЦ, сосуды узла	$14,5 \pm 3,9^*$
Скорость кровотока в лютеиновую фазу МЦ, маточная артерия	$50,2 \pm 3,2$
Скорость кровотока в лютеиновую фазу МЦ, сосуды узла	$17,9 \pm 5,2^*$

Примечание: \* достоверная разница с группой сравнения ( $p < 0,05$ ).

При лейомиоме матки средняя максимальная артериальная скорость в маточной артерии равна  $46,8 \pm 4,7$  см/с, а при фиброме матки -  $44,2 \pm 3,1$  см/с.

Внутриопухоловый кровоток при лейомиоме в среднем на 35% выше, чем при фиброме ( $19,4 \pm 0,3$  см/с против  $12,6 \pm 0,4$  см/с). Как видно из представленных данных, перипухоловый кровоток при лейомиоматозе ниже, а внутриопухоловый кровоток выше, чем при фиброматозе.

В фолликулярную фазу МЦ средние показатели скорости кровотока в маточной артерии и опухолевых сосудах составили  $44,0 \pm 3,2$  и  $14,5 \pm 3,9$  см/с соответственно, а в лютеиновую фазу -  $50,2 \pm 3,2$  и  $17,9 \pm 5,2$  см/с соответственно и достоверно отличались ( $p < 0,05$ ) как между собой, так и в зависимости от фазы МЦ.

Таким образом, анализируя показатели кровотока в разные фазы менструального цикла, мы выявили повышение скорости в лютеиновую фазу цикла, как в сосудах матки, так и внутри опухоли.

### Выводы

Таким образом, результаты проведенных исследований позволяют в определенной степени, на основании доплерометрии маточного и внутриопухолевого кровотока, прогнозировать морфологическую структуру с риском «быстрого роста» для определения дальнейшей тактики.

Результаты проведенных исследований убедительно свидетельствуют, что доплерометрия имеет большое клиническое значение при оценке лейомиомы матки, поскольку позволяет оценивать особенности маточного и внутриопухолевого кровотока, как дополнительного показателя в диагностике морфофункционального состояния органа и опухоли, и обосновании вида лечения.

Перспективой дальнейших разработок будет углубленное изучение патогенетических механизмов возникновения лейомиомы матки с применением ультразвуковой диагностики.

**Литература**

1. Каримов А. Х. Цветное доплеровское картирование в оценке осложнений миомы матки. Тез. Докл. 5-го съезда РАСУДМ / А. Х. Каримов, Г. А. Ахмедова // Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и перинатологии. – 2007. – С. 34.
2. Косей Н. В. Лейомиома матки (клініка, патогенез, діагностика та лікування) : автореф. дис. д-ра мед. наук : спец. 14.01.01 / Н.В. Косей. – К., 2009. – 36 с.
3. Оздоева М. С. Клинико–морфологические особенности различных вариантов лейомиомы матки / М. С. Оздоева // Автореферат кандидата медицинских наук, Москва – 2008 г. – 22 с.
4. Особенности морфогенеза и ангиогенеза лейомиомы матки / О. В. Зайратьяни, И. С. Сидорова, С. А. Леваков и др. // Архив патологии. – 2005. – Т. 67, № 3. – С. 29 – 31.
5. Яворський П. В. Доплерометричні аспекти діагностики фіброміоми матки при ожирінні / П. В. Яворський // Вісник морфології. – 2011. – № 17(1). – С. 175 – 180.
6. Letterie G.S. Ultrasound guidance during endoscopic procedure / G.S. Letterie // *Obstet. Gynec. Clin. North. Am.* – 2009. – Vol. 26, N 1. – P. 63 – 82.
7. Seiner P. Ultrasound evaluation of uterine wound healing following laparoscopic myomectomy: preliminary results. / P. Seiner, P. Gaglioti, E. Volpi // *Hum. Reprod.* – 2009. – Vol. 14, N 10. – P. 2460 – 2463.

# SUPRAVIEȚUIREA PACIENTELOR DUPĂ MASTECTOMIE URMATĂ DE RECONSTRUCȚIE MAMARĂ PENTRU CANCER AL GLANDEI MAMARE

## SURVIVAL OF PATIENTS AFTER MASTECTOMY FOLLOWED BY BREAST RECONSTRUCTION FOR BREAST CANCER

**Corneliu Ureche**

*IMSP Institutul Oncologic din Republica Moldova*

### Rezumat

Reconstrucția mamară (RM) nu reduce supraviețuirea pacientelor. La compararea indicatorilor supraviețuirii generale (SG) și supraviețuirii fără recidive (SFR) în grupele de bolnave după tratamentul radical al cancerului glandei mamare (CGM) cu și fără RM nu s-au observat diferențe statistice. RM nu este un impediment pentru efectuarea unui tratament radical adecvat al CGM. În 100% de cazuri s-a efectuat tratamentul combinat sau complex în volum deplin. Nici într-un caz nu s-a evidențiat reținerea inițierii terapiei adjuvante mai mult de 21 de zile. Reconstrucția mamară imediată (RMI) și reconstrucția mamară tardivă (RMT) cu lamboul TRAM nu înrăutățesc indicatorii SG pe o perioadă de 5 ani, de asemenea nu împiedică inițierea terapiei adjuvante nu mai târziu de 21 de zile. Analiza supraviețuirii pacienților după RM după tratamentul chirurgical radical pentru CGM nu a scos în evidență diferențe statistice în indicatorii SG și SFR.

### Summary

Breast reconstruction doesn't reduce the patients' survival. There is no difference in groups of patients after radical treatment of breast cancer, comparing by the general survival (GS) and survival without recidives (SWR). Breast reconstruction is not an impediment for adequate radical treatment. The immediate breast reconstruction and delayed breast reconstruction don't retain the beginning of the treatment, and don't reduce the GS in a 5-year period.

### Introducere

Reconstrucția mamară (RM) după mastectomie, pentru cancer al glandei mamare (CGM), trebuie în primul rând să se supună principiilor oncologice. Metoda chirurgicală aplicată și termenul de efectuare a acesteia sunt în dependență directă de tipul și răspândirea tumorii și în special de terapia specifică efectuată și planificată pentru viitor. Operațiile chirurgicale utilizate pentru RM sunt o etapă importantă în reabilitarea femeilor după tratamentul radical al CGM. După părerea cercetătorilor străini precum Choi M. 2013, Hölmich LR 2008, Jiang Y-Z., 2013, RM nu influențează rata de supraviețuire a acestui grup de pacienți bolnavi oncologic [1, 2, 3].

Într-o analiză comparativă a supraviețuirii pacientelor după tratamentul radical al CGM, a unui lot de 139 paciente supuse ulterior intervențiilor chirurgicale pentru RM și a altui lot de 204 paciente fără RM, Bezuhly M. și Temple C., în anul 2009, au obținut aceleași rezultate în ambele grupuri [4]. Agarwal S. și Liu JH., în anul 2010, analizând rezultatele pe termen lung a tratamentului chirurgical la 83 paciente care au fost supuse mastectomiei cu RMI cu lamboul TRAM și 153 paciente după mastectomie fără RM, au evidențiat efectul cosmetic bun în prima grupă și nu au depistat influența intervențiilor chirurgicale utilizate pentru RMI asupra recidivelor și a supraviețuirii generale [5]. Cercetătorul Jiang în anul 2013 a comunicat rezultatele a 185 de RMI ce s-au efectuat timp de 6 ani cu folosirea lambourilor musculo-cutanate și a endoprotezelor. La pacientele cu afectare regională a ganglionilor limfatici

li s-a efectuat chimioterapie sistemică. Pacientele au fost la evidență timp de 26 luni. În timpul investigațiilor de control a fost stabilit că RMI nu înrăutățește pronosticul și nu reduce radicalitatea intervenției chirurgicale. Complicații în timpul regenerării plăgii postoperatorii se întâlnesc mai rar, decât în timpul mastectomiei cu RM [3].

La analiza comparativă realizată de către Roje Z. în anul 2010, a rezultatelor RMI cu țesuturi proprii la 60 paciente după mastectomie cu prezervarea pielii, și 81 paciente cu RMI după mastectomie radicală, s-a evidențiat că în prima grupă rezultatele estetice sunt mult mai bune, fără creșterea riscului recidivelor și metastazelor la distanță [6].

Chirurgia plastică la ziua de azi ocupă primul loc în complexul de metode reabilitaționale a CGM. Diversitatea metodelor chirurgicale disponibile pentru RM produce dificultăți la alegerea metodei optime, fiind necesară conlucrarea cu pacienta pentru a lua decizia. Mulți specialiști renumiți care au o experiență practică colosală, de multe ori optează pentru un mod anumit de efectuare a intervenției chirurgicale. După opinia noastră, nu a fost implementat un mod individual de alegere a metodei de RM care să țină cont de toți factorii prognostici și a terapiei ulterioare planificate [7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15].

### Scopul

Analiza duratei de supraviețuire a pacientelor după RM.

### Material și metode

În cercetarea noastră am studiat supraviețuirea generală și absența recidivelor la pacientele cu CGM după intervențiile reconstructiv-plastice și am analizat aceste date în dependență de diversitatea interacțiunii celor mai importanți factori prognostici.

Studiul este bazat pe analiza evoluției bolii la 92 paciente cu CGM. La 46 dintre ele a fost efectuată RM cu ajutorul următoarelor metode:

1. 8 (17,4%) paciente - RMI cu utilizarea lamboului TRAM pe un singur mușchi după mastectomie radicală.
2. 22 (47,8%) paciente - RMT cu utilizarea lamboului TRAM pe un singur mușchi după mastectomie radicală.
3. 4 (8,7%) paciente - RMI cu utilizarea lamboului mușchiului latissimus dorsi.
4. 6 (13%) paciente - RMT cu utilizarea lamboului mușchiului latissimus dorsi.
5. 6 (13,1%) paciente - RM cu utilizarea expanderului tisular temporar și implantului mamar.

După datele literaturii numărul factorilor importanți pentru prognoza evoluției CGM sunt multipli. Dar pentru analiza mono- și polifactorială, am ales un șir de parametri clinici și biochimici care sunt mai accesibili și mai solicitați în practica cotidiană. Cei mai de bază sunt: caracteristica focarului tumoral primar, localizarea tumorii, forma histologică, afectarea ganglionilor limfatici regionali și vârsta pacientelor.

Durata de supraviețuire a pacientelor cu CGM după RM a fost determinată de la începutul tratamentului special pentru CGM, fără a se ține cont de momentul realizării RM.

Cei mai buni indicatori ai supraviețuirii fără recidive și a celei generale au fost demonstrați la grupul pacientelor cu stadiul I al procesului tumoral. Supraviețuirea pe 5 ani fără recidive și a celei generale a fost de 100% cazuri. Indicatorii analogi se reduceau progresiv cu creșterea stadiului procesului tumoral. În stadiul IIIA supraviețuirea fără recidive pe 5 ani a constituit 95,65% în lotul de bolnave cu RM și respectiv 93,45% în lotul de control, iar supraviețuirea generală pe 5 ani a constituit 97,5% în ambele grupuri.

Date importante au fost obținute la analiza duratei de supraviețuire în dependență de dimensiunile tumorii, nivelul și numărul de ganglioni limfatici regionali afectați. Date cu aceeași conotație s-au obținut și la analiza comparativă a duratei de supraviețuire fără recidivă și generale a pacientelor fără RM după tratamentul chirurgical radical al CGM (tabelul 2).

### Tabelul 2

Supraviețuirea pacientelor cu RM după tratament chirurgical radical al CGM în dependență de dimensiunile tumorii și nivelul afectării ganglionilor limfatici regionali

Stadiul procesului	Numărul de pacienți	L <sub>a</sub> =46		L <sub>b</sub> =46	
		SFR (%)	SG (%)	SFR (%)	SG (%)
T1N0M0	4 (20,3%)	-	-	-	-
T2N0M0	20 (18,1%)	100%	100%	95%	100%
T2N1M0	14 (17,3%)	90%	100%	90%	95%
T3N1M0	8 (4,1%)	90%	95%	85%	95%

Din datele tabelului, indicatorii duratei de supraviețuire fără recidive și a celei generale au valori mai mari la pacientele

cu dimensiunile tumorii pînă la 2 cm (T1) în comparație cu pacientele la care formațiunea tumorală este mai mare de 5 cm (T3) și afectarea ganglionilor limfatici regionali (N1). La pacientele cu afectarea ganglionilor limfatici (N2) influența dimensiunii tumorii asupra supraviețuirii este nesemnificativă.

Conform rezultatelor obținute din compararea indicatorilor SFR și SG pe 5 ani a pacientelor cu CGM după tratamentul radical cu și fără RM, diferențe statistice esențiale nu au fost identificate.

Rezultatele analizei corelaționale a stadiului procesului tumoral cu SFR și SG a pacientelor cu CGM după RM nu sunt în contradicție cu datele studiilor analogice în grupele de paciente fără RM.

În studiul nostru vârsta medie în lotul de studiu a constituit LA=39,1±1,8 și în lotul de control - LB=47,8±2,0, p<0.01. Pacientele cu CGM în dependență de vîrstă au fost grupate în următorul mod: pînă la 40 de ani - 41 femei (44,5%), 40 de ani și mai mult - 51 femei (55,5%). SFR și SG la pacientele din aceste grupe este ilustrată în figura 1.

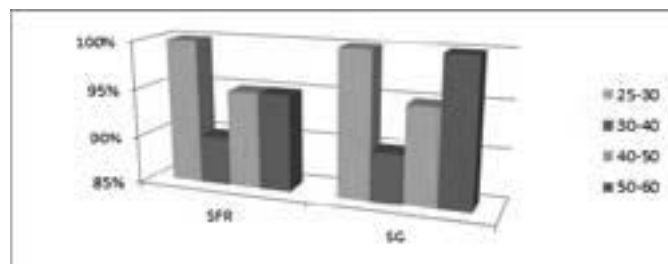


Fig. 1: Supraviețuirea fără recidivă și generală.

Din datele figurei 1, indicatorii SFR și SG sunt mai mari în grupa pacientelor de vîrstă 40 de ani și mai mult. Pentru pacientele pînă la 40 de ani SFR pe timp de 5 ani s-a dovedit a fi mai mică în comparație cu a doua grupă 92,5% ± 1,09 și 97,5% ± 1,7, deci (p≤0,05).

După datele investigațiilor clinice localizarea tumorii în cadranele exterioare s-a evidențiat la 29 paciente (63%) - I grupă, în cadranele interne la 9 femei (19,5%) - II grupă, în regiunea centrală la 6 persoane (17,4%) - III grupă, în regiunea mamelonului și areolei în 3 cazuri (13%) - IV grupă. SFR și SG pacientelor în dependență de localizarea tumorii primare sunt prezentate în tabelul 3.

La studierea duratei de supraviețuire a pacientelor din grupele date în dependență de localizarea tumorii nu s-au depistat diferențe statistice semnificative, dar s-a evidențiat o înrăutățire a indicatorilor SFR și SG pe 5 ani la localizarea centrală și internă a tumorii în comparație cu localizarea externă. La analiza indicatorilor asupra supraviețuirii pacientelor cu localizare exterioară și centrală s-au depistat tendințe către scăderea acestora: SFR 96,5 ± 4,07 și 83,3 ± 3,1 (p≤0,1), SG - 100% (p≤0,1).

Analiza importanței acestui parametru în studiile proprii a arătat că localizarea externă a tumorii este un factor prognostic mai favorabil asupra SFR și SG la pacientele cu CGM după RM comparativ cu localizarea centrală și internă a tumorii.

La 40 de paciente li s-au efectuat operații radicale standarte - Maden (86,9%), la a II-a grupă, mastectomia cu păstrarea pielii - 6 (13,1%), 4 din ele erau în Stadiul I, 2 din ele - în Stadiul IIA, nici una nu a prezentat recidivă pe parcurs la 5 ani. Toate mastectomie s-au efectuat cu înlăturarea ganglionilor

limfatici axilari la nivelul 1, 2, 3.

Efectul cosmetic al intervențiilor care păstrează organul este cu mult mai bun, decât după mastectomie cu păstrarea pielii. În cercetarea noastră la analiza SG în grupele cu volum diferit de intervenții chirurgicale s-au obținut practic aceleași rezultate. În opinia noastră acest lucru ne permite utilizarea intervențiilor economice în chirurgia CGM.

La studierea SG pe 5 ani în dependență de tehnica chirurgicală utilizată pentru RM nu s-au evidențiat diferențe statistice esențiale pe grupe.

Analiza comparativă efectuată ne dovedește absența influenței tipului de RM asupra supraviețuirii pacientelor incluse în studiu. Este important de subliniat că divizarea pe grupe după momentul efectuării RM: RMI și RMT, nu are importanță pentru indicatorii supraviețuirii, deci nu determină prognosticul ulterior al patologiei.

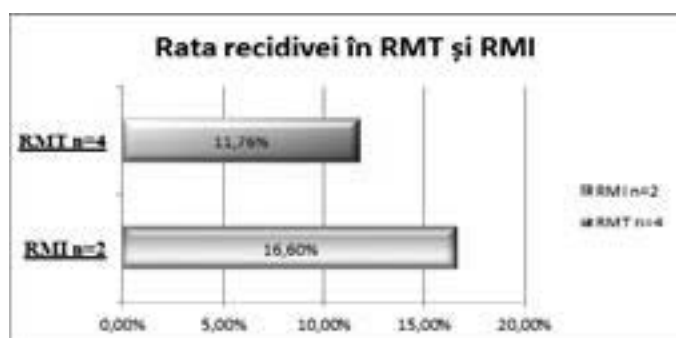


Fig. 2: Rata recidivei în RMT și RMI.

## Discuții

La analiza monofactorială a SG și a SFR a pacientelor cu CGM după RM am primit rezultate care, în general, coincid cu legitățile comune de evoluție a CGM.

În limite generale rezultatele primite de noi coincid cu rezultatele studiului pe cohorte de paciente după tratamentul radical al CGM, dar fără RM, corelând cu datele analizei monofactoriale proprii, deci rezultă că intervențiile chirurgicale pentru RM asupra indicatorilor SFR și SG la pacientele cu CGM, acesta permite de a recomanda utilizarea metodelor date în chirurgia CGM cu scopul reabilitării femeilor după efectuarea tratamentului radical.

## Concluzii

RM nu reduce supraviețuirea pacientelor. La analiza corelației stadiului procesului tumoral cu SG și SFR a pacientelor cu CGM după RM și fără RM, nu s-au depistat diferențe între indicatorii SG și a SFR.

Analiza importanței localizării tumorii a arătat că localizarea exterioară a tumorii reprezintă un factor mai bun pentru prognosticul SG și SFR la pacientele cu CGM după RM, în comparație cu localizarea centrală și interioară.

La analiza SG în grupele cu volume diferite a intervențiilor chirurgicale, s-au obținut rezultate practic egale. Comparând rezultatele pacientelor după mastectomie economă cu rezultatele obținute după mastectomie totală a GM (fără etapa plastică), s-a evidențiat o tendință mărită spre scăderea SFR în ultima grupă și absența diferențelor în indicatorii SG. În opinia noastră acest fapt ne permite utilizarea intervențiilor economice în chirurgia cancerului glandei mamare. Dar SFR mai mică după mastectomie necesită o monitorizare minuțioasă a pacientelor.

Analiza comparativă efectuată ne dovedește absența influenței tipului de RM la supraviețuirea pacientelor incluse în studiu. Este important de subliniat că divizarea pe grupe a pacientelor în dependență de RMI sau RMT, nu are importanță pentru indicatorii supraviețuirii, deci nu determină prognosticul ulterior al patologiei.

În așa mod, la analiza SG și SFR a pacientelor cu CGM după RM și corelarea acestora cu parametrii clinici, dar și compararea acestora cu indicatorii SG și SFR la pacientele după tratament radical dar fără RM, am primit rezultate care în general coincid cu legitățile comune de evoluție a CGM.

RM nu reduce supraviețuirea pacientelor. La compararea indicatorilor SG și SFR în grupele de bolnave după tratamentul radical al CGM cu și fără RM nu s-au observat diferențe statistice. RM nu este un impediment pentru efectuarea unui tratament radical adecvat al CGM, în 100% cazuri s-a efectuat tratamentul combinat sau complex în volum deplin. Nici într-un caz nu s-a evidențiat reținerea inițierii terapiei adjuvante mai mult de 21 de zile. RMI și RMT cu lamboul TRAM nu înrăutățesc indicatorii SG pe o perioadă de 5 ani, de asemenea nu împiedică inițierea terapiei adjuvante nu mai târziu de 21 de zile.

## Bibliografie

- Choi M, Small K, Levovitz C, Lee C, Fadl A, Karp NS. The volumetric analysis of fat graft survival in breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 2013 Feb;131(2):185-91. doi: 10.1097/PRS.0b013e3182789b13.
- Hölmich LR, Düring M, Henriksen TF, Krag C, Tange UB, Kjeller K, McLaughlin JK, Olsen JH, Friis S. Delayed breast reconstruction with implants after invasive breast cancer does not impair prognosis. *Ann Plast Surg.* 2008 Jul;61(1):11-8. doi: 10.1097/SAP.0b013e31814fba15.
- Jiang Y-Z, Liu Y-R, Yu K-D, Zuo W-J, Shao Z-M. Immediate Postmastectomy Breast Reconstruction Showed Limited Advantage in Patient Survival after Stratifying by Family Income. *Guan X-Y, ed. PLoS ONE* 2013;8(12):e82807. doi:10.1371/journal.pone.0082807.
- Bezuhly M, Temple C, Sigurdson LJ, Davis RB, Flowerdew G, Cook EF Jr. Immediate postmastectomy reconstruction is associated with improved breast cancer-specific survival: evidence and new challenges from the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Cancer.* 2009 Oct 15;115(20):4648-54. doi: 10.1002/cncr.24511
- Agarwal S, Liu JH, Crisera CA, Buys S, Agarwal JP. Survival in breast cancer patients undergoing immediate breast reconstruction. *Breast J.* 2010 Sep-Oct;16(5):503-9. doi: 10.1111/j.1524-4741.2010.00958.x. Epub 2010 Jun 29.
- Roje Z, Roje Z, Janković S, Ninković M. Breast reconstruction after mastectomy. *Coll Antropol.* 2010 Mar;34 Suppl 1:113-23.
- Howard-McNatt MM. Patients opting for breast reconstruction following mastectomy: an analysis of uptake rates and benefit. *Breast Cancer: Targets and Therapy* 2013;5:9-15. doi:10.2147/BCTT.S29142.
- Munhoz AM, Montag E, Filassi JR, Gemperli R. Immediate nipple-areola-sparing mastectomy reconstruction: An update on oncological and reconstruction techniques. *World J Clin Oncol.* 2014 Aug 10; 5(3):478-94.
- Barnes H.G. Breast malformation and new approach to the problem of small breast. *Plast. Reconstr. Surg.* 1950, v 5, p. 499-506.
- Uroskie TW, Colen LB. History of Breast Reconstruction. *Seminars in Plastic Surgery* 2004;18(2):65-69. doi:10.1055/s-2004-829040.
- Contant CM, van Geel AN, van der Holt B, Griep C, Tjong Joe Wai R, Wiggers T. Morbidity of immediate breast reconstruction (IBR) after mastectomy by a subpectorally placed silicone prosthesis: the adverse effect of radiotherapy. *Eur J Surg Oncol.* 2000 Jun;26(4):344-50.
- Saint-Cyr M, Nagarkar P, Schaverien M, Dauwe P, Wong C, Rohrich RJ. The pedicled descending branch muscle-sparing latissimus dorsi flap for breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 2009 Jan; 123(1):13-24. doi: 10.1097/PRS.0b013e3181934838.
- Cohen B. E., Cronin E.D. Breast reconstruction with the latissimus dorsi musculo-cutaneous flap. *Clin. Plast. Surg.*, 1984, 11, 287.
- Harris H. Automammoplasty. *J. Int. Coll. Surg.* 1949, v.12, 6, p.827-839.
- Lin KY, Blechman AB, Brenin DR. Implant-based, two-stage breast reconstruction in the setting of radiation injury: an outcome study. *Plast Reconstr Surg.* 2012 Apr;129(4):817-23. doi: 10.1097/PRS.0b013e31824421d0.



# ANALIZA COMPARATIVĂ A PARTICULARITĂȚILOR METABOLIS- MULUI AZOTAT LA COPIII CU SINDROM EPILEPTIC DE DIFERITĂ VÂRSTĂ

## THE COMPARATIVE ANALYSIS OF NITROGEN METABOLISM PECULIARITIES, OF CHILDREN WITH EPILEPTIC SYNDROME OF DIFFERENT AGES

Ghenadie Cărăușu<sup>3</sup>, Svetlana Garaeva<sup>1</sup>, Ana Leorda<sup>1</sup>, Vlada Furdui<sup>1</sup>, Galina Redcozubova<sup>1</sup>, Galina Postolati<sup>1</sup>,  
Nina Kovarschi<sup>1</sup>, Mihail Condrațchi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Laboratorul Interrelații Psihosomatice a Institutului de Fiziologie și Sanocreatologie al AȘM

<sup>2</sup>IMSP Spitalul Clinic de Psihiatrie

<sup>3</sup>Catedra Psihiatrie, Narcologie și Psihologie medicală, IP USMF „Nicolae Testemițanu”

### Rezumat

A fost efectuată analiza indicilor metabolismului azotat (IMA), în special ai aminoacizilor liberi (AAL), la copii cu epilepsie. Analiza materialului a fost realizată prin metoda cromatografiei lichide la analizorul de aminoacizi AAA 339 M. Datele au demonstrat o stare de hipoaminoacidemie pronunțată, cea mai redusă fiind concentrația aspartatului, treoninei, asparaginei, glutamatului, glutaminei, fenilalaninei, triptofanului, lizinei, argininei și a histidinei. Creșterea nivelului sumar al aminoacizilor cu conținut de sulf a fost însoțită de un dezechilibru al concentrațiilor lor individuale, printr-un nivel crescut de acid cistic și al cisteinei, și redus al metioninei și al taurinei. A fost depistată și o creștere constantă a conținutului de etanolamină și de amoniac liber în sânge, dar și o reducere a aminoacizilor liberi: esențiali, neesențiali, imunoactivi și cetogeni. A fost studiat profilul aminoacizilor în serul sanguin și urină ca indicatori ai metabolismului azotat la copiii diagnosticați cu epilepsie. Datele au demonstrat că în perioada de remisiune se observă creșterea nivelului de AAL de inhibiție, sporirea indicelui AAL de *inhibiție/excitație* și scăderea indicelui *serină/etanolamină*. Cel mai semnificativ s-au redus indicii *glutamină/amoniac* și *uree/amoniac*. Profilul de aminoacizi a fost însoțit de un dezechilibru pronunțat al aminoacizilor cu conținut de sulf și de scăderea indicelui aminoacizilor *esențiali/neesențiali*, ceea ce permite utilizarea lor în calitate de marker nespecific al nivelului de sănătate.

### Summary

There was performed the analysis of nitrogen metabolism indices (MI), particularly of free amino acids (ALA) in children with epilepsy. Analysis of the material was performed by liquid chromatography with Amino Acid Analyzer AAA 339 M. The data showed a marked hypoaminoacidemia state, the lowest being the concentration of aspartate, threonine, asparagine, glutamate, glutamine, phenylalanine, tryptophan, lysine, arginine and histidine. Increased summary level of sulphur-containing amino acids was accompanied by an imbalance of their individual concentrations, through high levels of cysteic acid and cysteine, and reduced methionine and taurine. It was found an increase of ethanolamine and free ammonia content in the blood, and a reduction of some free amino acids: essential, nonessential, immunoactive and ketogenic. It was researched the amino acid profile in serum and urine, as indicators of nitrogen metabolism, in children with epilepsy. The data showed that during remission there was observed an increase of inhibition ALA, increase of ALA *inhibition/excitation* index and decrease of *serine/ethanolamine* index. Most significantly were decreased *glutamine/ammonia* and *urea/ammonia* indexes. Amino acid profile was accompanied by a marked imbalance of sulphur-containing amino acids and a decrease of *essential/nonessential* amino acid index that allows their usage as a nonspecific marker of the health level.

### Actualitatea

Sănătatea psihică, ca o stare complexă relativ stabilă a activității nervoase superioare este realizată de substratul morfologic, de sistema neurofiziologică și neurochimică a creierului, determinată de programul genetic de dezvoltare a organismului expus la factorii mediului ambiant [24]. Cu alte cuvinte, formarea și dezvoltarea sănătății mentale depinde de interacțiunea organismului cu mediul, gradul și durata expunerii, de factorii ecologici și sociali, de perioada de vârstă în care aceștia au acționat [24].

Ca model al impactului factorilor exogeni asupra substratului morfologic, sistemelor neurofiziologic și neurochimic ale creierului, poate servi epilepsia. Aceasta este o maladie polietologică, la apariția căreia contribuie o varietate de factori nocivi care acționează atât intrauterin, cât și în timpul travaliului, așa și postnatal, în special în primii ani de viață (traumatisme,

infecții, intoxicații) [18]. La etapa actuală de dezvoltare a medicinei, epilepsia deseori este definită ca o boală cronică a creierului, caracterizată prin accese recurente de dereglări ale funcțiilor motorii, senzoriale, vegetative, cognitive sau mentale, rezultate din descărcările neuronale excesive, la combinarea predisunerii ereditare cu factorii exogeni morbigeni [17]. Crizele de epilepsie apar la orice vârstă, atât la femei, cât și la bărbați. Incidența epilepsiei este de 20-70 la 100 mii de oameni pe an, și până în prezent încă mai duce la o creștere semnificativă a invalidității și a riscului sporit de mortalitate [32]. Aproximativ 5% din oameni pe plan mondial, au pe durata vieții cel puțin o criză epileptică și aproximativ 10% sunt implicați în probleme de epilepsie. Liga Internațională antiepileptică indică la faptul că numărul de pacienți cu epilepsie este de 0,6-0,7% din populația din țările dezvoltate, și acest procentaj crește invers proporțional cu nivelul de dezvoltare economică al țărilor [16].

Epilepsia ocupă al treilea loc printre bolile sistemului nervos la copii și adolescenți, în 70% de cazuri debutează în copilărie, datorită faptului că creierul imatur se caracterizează printr-o predispoziție convulsivă înaltă [19]. Pe de altă parte, plasticitatea proceselor mentale la copii condiționează posibilitatea compensatorie a dereglărilor odată cu corecția direcționată [9]. Particularitatea epilepsiei la copii o constituie impactul crizelor epileptice asupra dezvoltării structurilor sistemului nervos central (SNC) și asupra formării funcțiilor mentale superioare, care asigură adaptarea organismului copilului la condițiile de mediu [3]. Acest lucru se reflectă în modificări mai accentuate în sfera personală și a funcțiilor, care stau la baza performanțelor cognitive (atenția, memoria, gândirea). Anamneza îndelungată a maladiei, leziunea structurilor cerebrale difuze sau locale și alți factori ar putea duce la tulburări intelectual-mnestice, precum și la tulburări mentale severe [12, 13]. La adolescenții cu epilepsie, există o diferență semnificativă în ceea ce privește nivelul de agresivitate, depresie și anxietate, comparativ cu semenii lor sănătoși, în funcție de localizarea focarului epileptic [17]. Recent, este examinat pe larg conceptul encefalopatiilor epileptice [1, 12, 31].

Sunt evidențiate trei tipuri de predispoziție la epilepsie: ereditară, congenitală și dobândită [6]. Predispoziția ereditară este legată aparent cu modul poligenic de moștenire, în acest caz se moștenește nu maladia, ci anumite caracteristici ale ratei metabolice (dereglări ale echilibrului mineral-hidric, echilibrului acido-bazic, metabolismului glucidelor, grăsimilor, proteinelor).

Predispoziția înăscută include diferite efecte nocive asupra fătului în timpul sarcinii și la naștere, ceea ce duce la leziuni focale sau difuze severe ale creierului care se manifestă clinic prin forme grave de epilepsie la copiii de vârstă fragedă. Aceste focare sporesc excitabilitatea celulelor nervoase alăturate și la îndepărtarea chirurgicală a unor astfel de focare, epilepsia uneori complet este eliminată sau mersul ei se îmbunătățește în timp [9]. Leziunile prenatale, perinatale, postnatale sunt cele mai frecvente cauze de epilepsie la sugari și la copii mici. Predispoziția dobândită, în general, este o consecință a bolilor cerebrale precedente, suportate în ontogeneză, care sunt urmate de formarea focarului epileptogen. În mecanismele fiziopatologice ale crizelor epileptice un rol major îl joacă creșterea ratei de excitație a neuronilor și hipersincronizării, precum și hiperexcitabilității lor [7], care la rândul său este cauzată de schimbări în metabolismul celular, tulburări metabolice și enzimatice [9].

Numeroase studii au evidențiat modificări în metabolismul proteic, lipidic, al carbohidraților, echilibrului mineral-hidric, acido-bazic (înainte de criză – alcaloză, iar după ea – acidoză), în legătură cu ce s-au propus o serie de teorii – autointoxicația, perturbarea funcției glandelor endocrine, în mod special al cortexului suprarenal [2, 5, 7, 21]. Cu toate acestea, rezultatele cercetărilor contradictorii, iar uneori și lipsa modificărilor evidente ale metabolismului la o parte din pacienții cu epilepsie, pune la îndoială această teorie [29]. A fost perspectiv de a studia metabolismul direct în țesutul cerebral [30]. Datele obținute mărturisesc despre modificările în metabolismul creierului la pacienții cu epilepsie, care determină în primul rând dereglări în transmiterea impulsurilor nervoase. A fost depistată o creștere a permeabilității membranei celulare, care duce la perturbarea echilibrului ionic și, în consecință, la depolarizarea relativă a celulelor nervoase [1]. Această depolarizare, cel mai

probabil, este o cauză nemijlocită a descărcării epileptice [9]. Se indică în special la pierderea de potasiu de către celule și la retenția de sodiu și apă în celule. O importanță deosebită în epilepsie o are, de asemenea, dereglarea metabolismului unor substanțe, cum ar fi acetilcolina și acidul  $\gamma$ -aminobutiric (GABA) [7]. Într-adevăr, numeroase date sugerează, ca aminoacizii neuromediatori și receptorii lor sunt implicați în formarea unor procese fundamentale ale activității nervoase, așa ca: plasticitatea sinaptică, potența pe termen lung, care stă la baza reglementării memoriei neuronale, reglarea sistemelor senzoriale multimodale ale creierului, menținerea pragului convulsivant; reglarea tonusului muscular, mecanismele fiziologice ale somnului, anxietatea și agresivitatea; sensibilitatea SNC la hipoxie și hipoglicemie [5, 6, 20, 21].

Actualitatea problemei epilepsiei la copii a determinat oportunitatea investigării profilului aminoacizilor în serul sanguin și urină, ca indicatori ai metabolismului azotat la copiii diagnosticați cu epilepsie.

### Materiale și metode

Au fost analizați indicii metabolismului azotului (IMA), în special ai aminoacizilor liberi (AAL) în serul sanguin și în urina colectată dimineața la copiii diagnosticați cu epilepsie în perioada de remisie. Copiii au fost împărțiți în două grupe: grupa I – copii de până la 2 ani și grupa II – copiii de la 3 la 8 ani. Indicatorii IMA ai copiilor sănătoși de aceeași vârstă practic nu se deosebeau, ceea ce a permis combinarea lor într-un grup – de control. Analiza materialului a fost realizată prin metoda cromatografiei lichide la analizorul de aminoacizi AAA 339 M. Datele obținute au fost prelucrate cu ajutorul criteriului Student.

### Rezultate și discuții

Rezultatele obținute la analiza probelor de ser sanguin al copiilor din grupa de control și a celor cu epilepsie sunt prezentate în tabelul 1.

**Tabelul 1**

*Conținutul comparativ al indicilor metabolismului azotat în serul sanguin al copiilor din grupa de control și a celor cu sindrom epileptic (mkmol/100ml)*

Indicii metabolismului azotat	Grupa de control	Copii cu vârsta până la 2 ani	Copii cu vârsta 3-8 ani
Acid cistic	0,79±0,22	2,14±0,43*	4,39±0,65*
Taurină	11,81±1,69	12,66±3,05	7,48±1,69*
Acid aspartic	4,52±1,20	2,18±0,52*	2,40±0,62*
Treonină	12,63±1,39	4,82±1,06*	7,86±1,40*
Serină	11,57±2,90	7,76±1,21*	14,78±3,82*
Asparagină	11,10±1,63	5,75±0,85*	6,86±1,31*
Acid glutamic	19,53±5,25	12,62±2,39*	11,10±2,64*
Glutamină	44,49±4,57	37,63±8,10*	16,29±3,88*
Acid $\alpha$ -aminoadipic	0,37±0,09	0,49±0,11*	0,41±0,10
Prolină	18,01±3,49	14,20±3,63*	14,64±2,78*
Glicină	18,48±5,06	15,19±3,01	25,88±5,18*
Alanină	28,35±7,05	24,50±5,44	30,14±7,46
Citrulină	2,12±0,43	1,60±0,30*	3,04±0,64*
Acid $\alpha$ -aminobutiric	1,11±0,32	1,11±0,27	2,84±0,67*
Valină	17,50±3,19	11,57±2,11*	20,58±4,42*
Cisteină	2,54±0,62	7,28±1,63*	6,45±1,60*

Homocisteină	0,59±0,14	0,39±0,05*	0,90±0,13*
Metionină	1,86±0,37	1,33±0,32*	1,25±0,23*
Izoleucină	8,50±1,35	3,24±0,70*	5,06±1,02*
Leucină	17,50±2,32	5,56±1,35*	10,46±2,51*
Tirozină	6,02±1,40	5,83±1,49	6,86±1,25
Fenilalanină	6,25±1,39	3,73±0,61*	3,81±0,85*
Acid γ-aminobutiric (GABA)	0,28±0,06	0,23±0,05*	0,58±0,13*
Etanolamină	1,83±0,36	2,59±0,60*	3,47±0,81*
Triptofan	3,19±0,58	2,84±0,69	1,78±0,39*
Ornitină	6,60±1,13	4,09±0,60*	5,05±0,90*
Lizină	20,55±3,63	6,96±1,62*	11,97±1,83*
Histidină	18,24±1,24	4,89±1,19*	6,82±1,54*
Arginină	11,37±1,31	5,63±0,98*	6,33±1,53*
Uree	455,28±54,16	117,47±24,97*	121,02±29,39*
Amoniac	20,51±4,43	48,64±10,79*	49,94±11,85*
ΣAAL	307,66±41,38	208,78±23,69*	238,69±24,90*
ΣIMA	783,45±107,66	368,90±34,65*	409,65±44,52*

\* P ≤ 0,05

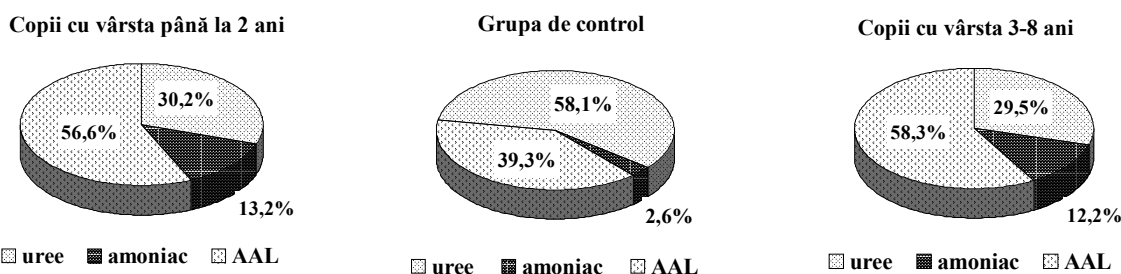


Fig. 1: Raportul procentual al produselor metabolismului azotat în volumul total al IMA.

Prezintă interes analiza raportului uree/amoniac: dacă în grupa de control el constituie  $22,20 \pm 3,54$ , atunci la copiii bolnavi din ambele grupe de vârstă a scăzut, în medie de 2,5 ori, ceea ce indică la o scădere a capacității hepatocitelor de a sintetiza uree, precum și la o creștere semnificativă a conținutului de amoniac liber în sânge (de 2,4 ori în ambele grupe). Acest lucru are efecte nocive asupra celulelor creierului și poate provoca convulsii la copii [14, 33]. Mai mult decât atât, un astfel de conținut sporit de amoniac poate iniția dezvoltarea encefalopatiei, ceea ce confirmă conceptul encefalopatiilor epileptice [11, 12, 31].

În continuare a fost determinat conținutul sumar al IMA al diferitor grupe funcționale în serul sanguin al copiilor sănătoși și al celor cu sindrom epileptic (tabelul 2).

Tabelul 2

Conținutul sumar al IMA al diferitor grupe funcționale în serul sanguin al copiilor sănătoși și al celor cu sindrom epileptic (mmol/100ml).

Grupele funcționale de aminoacizi	Grupa de control	Copii cu vârsta până la 2 ani	Copii cu vârsta 3-8 ani
Neesențiali	164,60±24,68	133,93±15,81*	135,41±17,30*
Esențiali	117,58±11,20	50,56±5,68*	75,92±10,0*
Imunoactivi	111,21±19,45	79,52±9,39*	102,53±13,61*
Glicogeni	93,05±25,21	66,01±9,88*	101,65±15,55
Cetogeni	62,01±10,62	28,16±3,55*	39,94±5,15*
Aminoacizi cu conținut de sulf	17,57±4,67	23,79±4,07*	19,68±2,37

\* P ≤ 0,05

Analiza rezultatelor obținute a arătat, că la copiii cu epilepsie se observă starea de hipoaminoacidemie exprimată – conținutul total de AAL în serul sanguin al copiilor din ambele grupe de vârstă a scăzut de 1,5 și respectiv 1,3 ori. Conținutul total de IMA este de asemenea redus în comparație cu controlul de 2,1 și 1,9 ori, respectiv, însoțit de o epuizare generală a produselor metabolismului azotului la copiii cu epilepsie.

Conform datelor tabelului se observă că partea AAL la copiii epileptici cu vârsta până la 2 ani este sporită de 1,4 ori, din contul reducerii conținutului de uree în sânge de 1,9 ori. În sângele copiilor din grupa cu vârsta 3-8 ani procentul de AAL, de asemenea, este sporit – de 1,5 ori, iar al ureei a scăzut de 1,9 ori. Pe fondalul unei hipoaminoacidemii severe aceasta poate indica la prezența proceselor de adaptare a stării de păstrare a statutului AAL în serul sanguin. În același timp, cota parte a amoniacului în IMA a crescut în mod semnificativ în comparație cu grupa de control de 5,0 și 4,7 ori, respectiv. Concentrația ureei este redusă de 4,1 și 3,8 ori, respectiv în grupele de vârstă studiate.

În continuare, a fost efectuată analiza repartizării cotei parte a produselor metabolismului azotat (AAL, amoniac, uree) în volumul total al IMA (Fig. 1).

Reieșind din datele tabelului 2 la copiii cu epilepsie, de asemenea, este redus veridic conținutul aminoacizilor liberi: esențiali (de 2,3 și 1,5 ori, respectiv), neesențiali (de 1,2 ori în ambele grupe de vârstă), imunoactivi (de 1,4 și 1,1 ori), cetogeni (de 2,2 și 1,6 ori).

Analiza profilului de aminoacizi în sânge la copiii cu epilepsie (tabelul 1), indică la faptul, că cel mai redus este concentrația aspartatului (de 2,1 și 1,9 ori, respectiv), treoninei (de 2,6 și 1,6 ori), asparaginei (de 1,9 și 1,6 ori), glutamatului (de 1,5 și 1,8 ori), glutaminei (de 1,2 și 2,7 ori), fenilalaninei (de 1,7 și 1,6 ori), triptofanei (de 1,1 și 1,8 ori) lizinei (de 3,0 și 1,7 ori), argininei (de 2,0 și 1,8 ori), și în special a histidinei (de 3,7 și 2,7 ori). Histidina în organism se transformă în histamină, care are funcția de neuromediator. Creșterea conținutului de histamină în sângele pacienților cu epilepsie și în lichidul cefalorahidian, mai ales în epilepsia de lob temporal [31], poate explica scăderea conținutului de histidină în sângele acestor copii, identificat de noi.

Conținutul redus de aminoacizi dicarboxilici (tabelul 1), care a fost depistat în rezultatul investigației, corelează cu datele obținute de Starovoitova T.E. (2011). Aspartatul și glutamatul sunt implicați în descompunerea amoniacului [16], facilitând conversia amoniacului în uree netoxică, care este apoi eliminată din organism. Acești aminoacizi fac parte din grupul de neuromedatori excitatori într-un șir de structuri ale creierului și măduvei spinării și împreună cu glucoza servesc ca sursă de hrană pentru creier. Acest lucru se datorează capacității lor de a fi oxidați în mitocondrii, trecând prin etapa formării acidului

cetoglutaric la un randament de energie stocată sub formă de ATP. Necesitatea organismului în acești aminoacizi, într-o astfel de situație, crește considerabil, deoarece în acest caz ei servesc în calitate de adaptogen specific [21].

Astfel, concentrația scăzută de aminoacizi dicarboxilici în serul copiilor bolnavi poate indica, în primul rând, la o lipsă de alimentare cu energie a creierului, iar în al doilea rând, la o prezență posibilă a encefalopatiei, identificată în această patologie de mai mulți autori [11, 12, 31]. Acest lucru este confirmat în studiul nostru, deoarece a fost observată o creștere veridică a conținutului de amoniac în sânge și o scădere a indicelui *glutamină/amoniac* de la valoarea  $2,17 \pm 0,41$  la copiii sănătoși, până la  $0,85 \pm 0,41$  pentru copii cu vârsta până la 2 ani și  $0,34 \pm 0,11$  la copiii de 3-8 ani. În prezent, nu există nici o îndoială, că procesele energetice și mediatoare în țesuturile creierului sunt strâns legate. Astfel, ATP fiind principala sursă de energie, de rând cu aceasta, interacționează cu sistemul glutamic, elemente ale căruia la rândul său sunt glutamatul (mediator de excitare) și GABA (de inhibiție).

Prezintă interes faptul, că odată cu vârsta la copiii cu sindrom epileptic scade nivelul de aminoacizi liberi cu conținut de sulf – dacă în grupul de control conținutul acestora este în medie de  $17,57 \pm 4,67$  mkm/100 ml, atunci la copiii de până la 2 ani –  $23,79 \pm 4,07$  mkm/100 ml, iar la copii de 3-8 ani –  $19,68 \pm 2,37$  mkm/100 ml. Compararea fluctuațiilor grupurilor sulfhidrilice cu modificările structurale în celule a permis să se concluzioneze, că ele sunt întotdeauna precedate de modificări distructive ale celulelor nervoase [8]. În experiența noastră, creșterea conținutului total de aminoacizi cu conținut de sulf este însoțită de un dezechilibru al concentrațiilor lor individuale. Astfel, dacă nivelul de acid cistic a crescut semnificativ (de 2,7 și 5,6 ori) și a cisteinei (de 2,9 și 2,5 ori), atunci a metioninei este redus semnificativ (de 1,4 și 1,5 ori), iar a taurinei este redus de 1,6 ori la copiii din grupa de vârstă mai mare, comparativ cu cea de control. Un astfel de deficit de taurină este destul de esențial, dacă luăm în considerație că taurina are un efect inhibitor asupra activității neuronilor bulbului rahidian [21]. Recent, problema participării taurinei la dezvoltarea epilepsiei este discutată în mod activ. Este remarcat rolul său în menținerea tonului citoplasmei și în posibila mișcare transmembranară a ionilor de  $Ca^{2+}$  și a altor cationi. Deficitul de taurină duce la inhibarea activității ATP-azei  $Na^{+}$ ,  $K^{+}$ ,  $Mg^{2+}$ -dependente, agravând astfel condițiile pentru polarizarea membranei, ceea ce creează oportunități pentru epileptogeneză [26].

Este remarcabil, că concentrația de homocisteină, care este un produs al metabolismului aminoacizilor liberi cu conținut de sulf, la copiii cu vârstă mai mare diagnosticați cu epilepsie, depășește norma de 1,5 ori. Cu vârsta, defectele reacției de remetilare a homocisteinei duc la homocisteinemie și homocisteinurie, ceea ce poate fi exprimată la copii prin prezența convulsiilor și prin dezvoltarea de numeroase dereglări, inclusiv a vederii, sistemului cardiovascular, retardarea în statură și în dezvoltare, etc [25]. În final, nivelul sporit de homocisteină în plasmă este un marker al stresului oxidativ [28]. Într-adevăr, în conformitate cu datele literaturii, stresul oxidativ joacă un rol important în procesele de epileptogeneză [16]. Dezvoltarea stresului oxidativ în epilepsie este argumentat, în primul rând, de faptul că pe fondul hipoxiei tisulare locale în focarul epileptic apare o activare a catabolismului adenzinotriofosfat și a altor compuși ai fosforului. Aceasta duce la o acumulare excesivă a formelor active de oxigen, la activarea peroxidării lipidice

și a ionilor  $NH^{4+}$ , care amplifică procesele de depolarizare a membranelor. Stresul oxidativ agravează semnificativ supraexcitarea receptorilor glutamatului și poate contribui la deteriorarea acestora [16].

Posibilitatea de a utiliza aminoacizii cu conținut de sulf ca markeri ai nivelului de sănătate a fost demonstrată în investigațiile Ciochină V.K. și coautorii (2011). Conținutul și raportul de aminoacizi cu conținut de sulf joacă un rol crucial în menținerea stării funcționale a tuturor sistemelor de bază a corpului. Putem presupune, că dezechilibrul de aminoacizi cu conținut de sulf identificat de noi, are un efect deteriorant asupra structurilor cerebrale, participând la formarea sindromului epileptic.

Conținutul GABA în sângele pacienților cu epilepsie, de asemenea, a crescut cu vârsta, comparativ cu grupul de control de 2,1 ori (tabelul 1). GABA este considerat cel mai important neuromediator cu acțiune de inhibiție, care se elimină în 50% din celulele nervoase din creier. În prezent, pe scară largă este răspândită "GABA – teoria" epileptogenezei, conform căreia insuficiența acțiunii GABA-ergice contribuie la hiperstimularea neuronilor, precum și la formarea focarului de epilepsie și a sistemelor epileptice. Metabolismul GABA este strâns asociat cu piridoxina și acidul glutamic, din care se formează prin decarboxilarea acestuia [7]. Trebuie remarcat faptul că GABA contribuie în energetica creierului prin punerea în aplicare a șuntului GABA. Deci, în cortexul cerebral, raportul reacțiilor GABA–șunt și a ciclului acizilor tricarboxilici este de aproximativ 1:1. Aceasta este o modalitate de generare a energiei în condițiile deficitului ei în SNC, precum și de protecție împotriva deteriorărilor hipoxice în condiții extreme. Este demonstrat, că dereglarea asigurării cu energie provoacă epileptogeneza [15].

Un interes sporit prezintă posibila implicare a glicinei în epileptogeneză. Ca și GABA, ea inhibă activitatea neuronală la toate nivelurile de SNC, dar maximal – în măduva spinării și trunchiul cerebral. Concentrația glicinei la copiii cu epilepsie crește odată cu vârsta (de la 1,2 ori la copiii din grupa celor mici, la 1,4 ori la copiii din grupa celor mai mari de vârstă). Funcția sa constă în activarea receptorilor glicinei localizați pe membrana postsinaptică. După interacțiunea cu glicina, membrana receptorilor glicinei se hiperpolarizează, ceea ce provoacă efectul de frânare [1]. În plus față de efectele inhibitorii nemijlocite, glicina poate afecta activitatea neuronală printr-o legătură strânsă cu metabolismul de glutamină, deoarece ea inhibă glutaminsintetaza. Posibil, reducerea de glutamină, identificată de către M.Bulak (2005) în timpul paroxismului epileptic, poate fi explicată anume prin acest fapt. Mai mult decât atât, glicina este precursorul multor compuși importanți: triptofan, histidină, carbamoilfosfat, glucozamina-6-fosfat [20, 21].

În continuare, a fost depistată o creștere constantă a conținutului de etanolamină (de 1,4 și 1,9 ori, respectiv), care este un precursor al acetilcolinei și fosfatidelor, care sunt implicate în procesele metabolice ca substraturi ale respirației tisulare, pe fondul schimbărilor alternative ale serinei (în scădere de 1,5 ori la copiii cu vârsta până la 2 ani și în creștere de 1,3 ori la copiii de 3-8 ani). Acumularea în sânge a etanolaminei se poate datora sintezei deficitare de fosfatidiletanolamină ca rezultat al scăderii activității etanolaminkinazei, care realizează această reacție [33]. La tulburările metabolice ale serinei sunt marcate unele manifestări clinice ale leziunilor neurologice, în special,

retardare psihomotorie [33], caracteristică epilepsiei [12, 13, 17]. Acest fapt este în concordanță cu scăderea raportului *serină/etanolamină* de la  $6,32 \pm 0,75$  în grupul de control la  $3,11 \pm 0,71$  la copiii cu epilepsie în grupul de până la 2 ani și  $4,35 \pm 1,13$  în grupul de 3-8 ani.

Este, în general, recunoscut faptul că la baza fenomenelor patologice din creier stau dereglările biochimice, printre care un loc aparte îi aparține metabolismului neuromediatorilor. Interacțiunea dintre neuromediatorii excitatori cu receptorii lor duce la creșterea permeabilității membranei postsinaptice pentru ionii de  $Na^+$  din contul deschiderii canalelor de  $Na^+$ -hemodependente. Se dezvoltă depolarizarea membranei postsinaptice și generarea potențialului postsinaptic de excitare. Neuromediatorii de inhibiție, interacționând cu receptorii lor, provoacă creșterea permeabilității membranei postsinaptice pentru ionii de  $Cl^-$  și  $K^+$ , rezultând hiperpolarizarea membranei postsinaptice și generarea potențialului postsinaptic de inhibiție. Odată cu aceasta, formarea focarului epileptic și a activității epileptice generalizate este asociată cu fenomenul de dezinhibiție al neuronilor, care se caracterizează printr-o tendință a acestora de a genera și răspândi potențial postsinaptic excitator. Acest fapt este cauzat de un dezechilibru între neuromediarea de excitare și cea de inhibiție [13]. În experimentele noastre, a fost studiat raportul concentrațiilor a AAL de *inhibiție/excitare* în serul sanguin al copiilor sănătoși și celor cu epilepsie de vârste diferite. În cazul copiilor sănătoși el constituia  $1,12 \pm 0,29$ , iar la cei cu vârsta de până la 2 ani –  $1,61 \pm 0,31$ , crescând în mod semnificativ cu vârsta, până la  $2,30 \pm 0,68$ . La baza acestui fenomen în cazul epilepsiei se pot afla următoarele procese [1]:

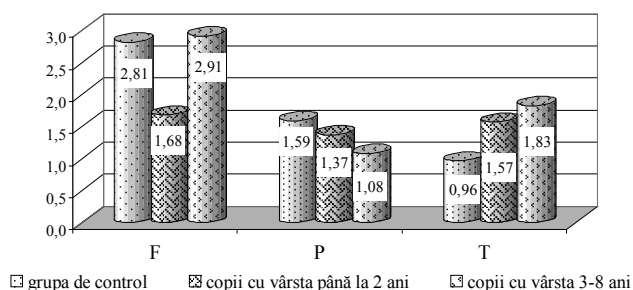
- dereglarea sintezei neuromediatorilor – supraproducția de neuromediatorii excitatori sau micșorarea sintezei celor de inhibiție;
- eliberarea necorespunzătoare a neuromediatorilor în fanta sinaptică;
- modificarea sensibilității receptorilor – sensibilitate crescută la mediatorii excitatori și reducerea sensibilității receptorilor la mediatorii de inhibiție;
- deteriorarea receptorilor mediatorilor excitatori și de inhibiție (receptorii glutamatului);
- dereglarea eliminării neuromediatorilor din fanta sinaptică.

În orice caz, formarea focarului epileptogen este asociată cu metabolismul neuromediatorilor AAL, iar raportul aminoacizilor liberi de inhibiție/excitare în serul sanguin poate îndeplini funcția de semnal al formării lui în creier. În lucrările mai multor cercetători [5, 6] se indică la o creștere a conținutului de AAL excitatori în momentul crizei de epilepsie. A fost elucidată o reducere a conținutului de aminoacizi excitatori, care poate fi explicată prin faptul că investigațiile profilului de aminoacizi în serul sanguin, la copii, au fost efectuate în perioada de remisie. Aminoacizii stimulatori sunt necesari pentru toate funcțiile vitale ale creierului, inclusiv menținerea tonului lui, stării de veghe, activității fizice și psihice, în reglementarea comportamentului, învățării, memoriei, de aceea micșorarea constantă a lor în sânge, identificată în investigațiile noastre, poate condiționa prezența depresiei, a tulburărilor cognitive [17].

Variația conținutului lor indică la faptul că există, de fapt, toate aceste afecțiuni, însă proporția fiecăreia dintre ele variază de la caz la caz.

În continuare au fost determinați indicii comparativi care caracterizează starea funcțională a ficatului, pancreasului și a

glandei tiroide (Fig. 2).



**Fig.2:** Indicii comparativi care caracterizează starea funcțională a ficatului, pancreasului și a glandei tiroide, la copiii cu epilepsie.

Analiza aprofundată a spectrelor AAL a arătat că în cazul în care indicele Fisher (F), care reflectă activitatea ficatului, este redus în mod veridic numai la copiii cu epilepsie, în vârstă de până la 2 ani (de 1,7 ori), apoi indicele P, care caracterizează activitatea pancreasului, este redus în ambele grupuri de 1,2 și, de 1,5 ori, respectiv, iar indicele T, care indică la activitatea funcțională a glandei tiroide, respectiv, a crescut de 1,6 și de 1,9 ori. Deci, cu vârsta, schimbările indicilor P și T se agravează. În investigațiile proprii anterioare [4], a fost arătat că indicele T în regiunea noastră a crescut semnificativ ( $1,20 \pm 0,12$ ), fiind o particularitate regională în Republica Moldova. Dar chiar și în acest sens, acest indice, la copiii cu epilepsie, este sporit veridic, ceea ce poate indica și la o modificare endocrinologică a nivelului de hormoni tiroidieni și catecolamine.

Prezintă interes faptul că indicele aminoacizi *esențiali/neesențiali* este veridic redus în epilepsie, respectiv de 1,9 și 1,3 ori. A. Gorina (1997), urmărind declinul acestui indice și într-o serie de alte patologii, a sugerat că acest lucru este un indicator nespecific pentru maladiile neurologice.

Astfel, modificările multidirecționale ale profilului de AAL în serul sanguin la epilepsie, identificate în investigațiile noastre, indică la dezechilibrul lor. Rezultatele studiilor noastre anterioare și actuale [4, 27], precum și datele literaturii de specialitate [22], fac probabilă presupunerea că dereglările metabolismului AAL, în special a celor dicarboxilici, cu conținut de sulf, aminoacizilor neuromediatorii, precum și AAL ai ciclului de ornitină, influențează dezvoltarea disfuncțiilor structurilor creierului.

În continuare, a fost efectuată determinarea IMA în urina de dimineață a copiilor de diferite vârste, sănătoși și celor cu epilepsie (tabelul 3).

**Tabelul 3**

Conținutul comparativ al indicilor metabolismului azotat în urina copiilor de diferite vârste, a grupei de control și celor cu sindrom epileptic (mg/100 ml).

Indicii metabolismului azotat	Grupa de control	Copii cu vârsta până la 2 ani	Copii cu vârsta 3-8 ani
Acid cistic	$2,06 \pm 0,19$	$2,20 \pm 0,54$	$1,48 \pm 0,30^*$
Taurină	$5,25 \pm 0,58$	$3,21 \pm 0,59^*$	$6,97 \pm 1,58^*$
Acid aspartic	$1,15 \pm 0,21$	$0,51 \pm 0,08^*$	$0,89 \pm 0,08^*$
Hidroxiprolină	$2,65 \pm 0,37$	$3,84 \pm 0,49^*$	$1,77 \pm 0,43^*$
Treonină	$1,25 \pm 0,14$	$0,69 \pm 0,10^*$	$0,86 \pm 0,16^*$
Serină	$4,50 \pm 0,41$	$1,70 \pm 0,43^*$	$3,43 \pm 0,84^*$
Asparagină	$0,88 \pm 0,13$	$0,47 \pm 0,09^*$	$1,07 \pm 0,22^*$

Acid glutamic	0,80±0,08	0,26±0,05*	1,17±0,23*
Glutamină	7,50±1,05	3,58±0,52*	6,08±1,48*
Acid α-aminoadipic	0,40±0,05	0,16±0,04*	0,19±0,05*
Prolină	1,60±0,24	1,40±0,26	1,73±0,28
Glicină	8,25±1,40	8,74±1,65	15,86±3,40*
Alanină	3,60±0,40	3,65±0,69	4,07±0,94
Citrulină	0,30±0,05	0,22±0,04*	0,28±0,05
Acid α-aminobutiric	0,28±0,05	0,18±0,04*	0,19±0,02*
Valină	1,90±0,14	0,17±0,03*	0,35±0,08*
Cisteină	4,00±0,52	0,84±0,14*	1,23±0,30*
Homocisteină	0,28±0,02	0,29±0,04	0,39±0,06*
Metionină	0,43±0,06	0,19±0,03*	0,50±0,13*
Cistationină	0,30±0,05	0,48±0,10*	0,55±0,12*
Izoleucină	0,65±0,05	0,22±0,04*	0,53±0,14*
Leucină	1,05±0,14	0,21±0,04*	0,46±0,09*
Tirozină	1,05±0,12	1,10±0,13	2,26±0,56*
Fenilalanină	0,65±0,10	0,45±0,09*	0,93±0,17*
β-alanină	0,55±0,08	0,24±0,06*	0,83±0,19*
Acid β-aminobutiric	0,65±0,09	0,42±0,05*	0,82±0,18*
Acid γ-aminobutiric (GABA)	0,28±0,03	0,08±0,02*	0,14±0,02*
Etanolamină	1,25±0,21	0,88±0,21*	0,46±0,05*
Triptofan	0,80±0,09	0,56±0,12*	0,51±0,03*
Ornitină	0,58±0,05	0,33±0,08*	0,44±0,11*
Lizină	1,70±0,22	0,99±0,21*	2,02±0,46*
Histidină	6,50±0,98	4,23±0,45*	12,77±2,28*
1-metilhistidină	2,00±0,24	0,54±0,13*	4,97±0,80*
3-metilhistidină	1,50±0,24	0,72±0,10*	2,01±0,43*
Arginină	1,25±0,18	0,41±0,08*	0,71±0,14*
Uree	1075,00±96,75	169,40±42,30*	313,81±56,14*
Amoniac	32,50±2,28	14,88±3,26*	8,72±1,97*
ΣAAL	65,04±7,15	43,90±2,87*	78,95±5,37*
ΣIMA	1172,54±152,43	228,19±43,57*	401,47±55,83*
ΣNeesențiali	33,33±5,33	22,25±1,95*	37,80±4,37*
ΣEsențiali	15,18±1,37	8,10±0,59*	19,65±2,39*
ΣImunoactivi	18,15±1,82	8,92±1,05*	13,72±1,79
ΣGlicogeni	19,65±2,75	15,45±1,62*	25,46±4,38
ΣCetogeni	5,90±0,71	3,53±0,39*	6,72±0,71*
ΣAminoacizi cu conținut de sulf	12,04±1,32	6,96±0,88*	11,14±2,06

\* P ≤ 0,05

Analiza indicilor metabolismului azotat ai urinei de dimineață a relevat faptul, ca la copiii cu epilepsie are loc hipoaminoaciduria, la cei până la 2 ani (conținutul redus de AAL de 1,5 ori) și o hipoaminoacidurie neînsemnată la cei de 3-8 ani (de 1,2 ori). Nivelul produselor finale ai IMA sunt reduși semnificativ, comparativ cu grupa de control la toți pacienții cu epilepsie: ureea, respectiv, de 3,4 și 6,3 ori, amoniacul de 2,2 și 3,7 ori.

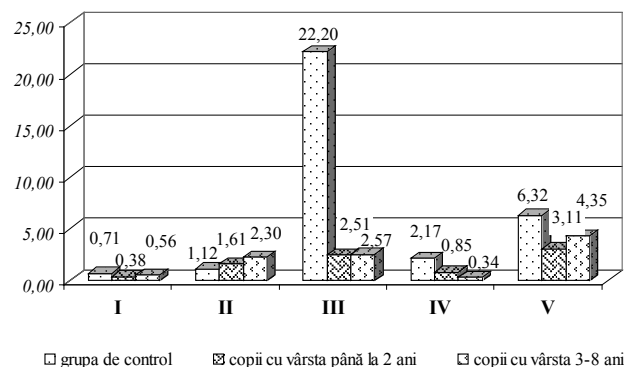
În urina copiilor până la 2 ani, concentrațiile totale ale aminoacizilor grupelor funcționale de bază sunt reduse: celor neesențiali de 1,5, esențiali de 1,9, imunoactivi de 2,0, ketogeni

și celor cu conținut de sulf – de 1,7 ori. La copiii din grupa de vârstă mai mare este scăzut numai conținutul aminoacizilor imunoactivi de 1,3 ori, în timp ce concentrația de aminoacizi esențiali și glicogeni a crescut de 1,3 ori, celelalte grupe de aminoacizi erau în intervalul de valori ale grupului de control. La copiii din grupul cu cea mai mică vârstă, hipoaminoaciduria este exprimată în mod mai semnificativ, o tendință similară a conținutului total al grupelor funcționale de bază de AAL, poate fi, de asemenea, observată în serul copiilor cu epilepsie, din grupul de până la 2 ani. Analiza literaturii și datele proprii permit de a concluziona următoarele:

Compararea spectrelor de aminoacizi în serul sanguin și urină indică la faptul, că în ambele cazuri, la copiii cu epilepsie, este redus conținutul unor aminoacizi, cum ar fi aspartatul, treonina, glutamina, leucina și izoleucina, triptofanul, ornitina, arginina. De asemenea, este redus nivelul de uree, IMA și concentrației totale de AAL imunoactivi. În același timp, în ambele grupe de vârstă este scăzută excreția acizilor α-aminoadipic și α-aminobutiric, cisteinei, etanolaminei, amoniacului, iar în serul sanguin se produce acumularea lor.

Astfel, în grupul de copii cu vârsta până la 2 ani, modificări caracteristice pentru epilepsie le constituie hipoaminoacidemia, combinată cu hipoaminoaciduria (de 1,5 ori, în fiecare caz). În ambele grupe de vârstă este observat un dezechilibru în sânge al aminoacizilor cu conținut de sulf.

Coefficientul AAL de *inhibiție/excitare*, care crește la epilepsie, precum și coeficienții *serină/etanolamină*, *glutamină/amoniac* și *uree/amoniac*, aminoacizi *esențiali/neesențiali*, care se micșorează – pot servi ca markeri ai acestei patologii (Fig. 3).



**Fig. 3:** Indicii comparativi ai raporturilor unor AAL și produși finali, care caracterizează particularitățile metabolismului azotat la copiii cu epilepsie. I – esențiali/neesențiali; II – de inhibiție/excitație; III – uree/amoniac; IV – glutamină/amoniac, V – serină/etanolamină

În final, o analiză comparativă a modificărilor în profilul de AAL în serul sanguin, indică la faptul, că acestea sunt mai semnificative la copiii cu vârsta de 3-8 ani. Acest fapt confirmă acumularea de tulburări metabolice în organismul copiilor din grupa de vârstă mai mare, ceea ce condiționează statistica cunoscută a creșterii procentului de manifestare a simptomelor clinice ale epilepsiei cu vârstă.

Se poate concluziona că descărcările epileptice provocate de hiperpolarizarea neuronilor, ca urmare a dereglării metabolismului lor și puse în aplicare sub formă de crize, duc treptat la schimbări profunde în metabolismul celulelor creierului. Se formează un sistem închis epileptic, cu multe niveluri, care include tulburări metabolice și neuromediatoare, a proceselor de microcirculație în creier, dezvoltarea stresului

oxidativ în celulele nervoase. Dereglările bioenergetice și ale homeostaziei ionice duc la schimbări semnificative ale metabolismului neuromediator, la sporirea nivelului de neuromediatori excitatori, care au efect excitotoxic ce stă la baza formării generatorilor excitației patologice sporite și formării sistemelor cerebrale patologice stabile [16]. Astfel, la baza acestor dereglări stau modificări patologice asociate ale diverselor mecanisme biochimice – electrolitice, energetice, mediatore [9, 10]. Este confirmat conceptul academicianului T.Furdui (2012), conform căruia sănătatea mentală este realizată de sistemele neurofiziologic integrat și neurochimic al creierului, determinate de programul genetic de dezvoltare a organismului, precum și de sistemele psihofuncționale și de evaluare-executare, care se formează în ontogeneză, sub influența factorilor mediului înconjurător.

### Concluzii

1. Formarea focarului epileptic și a activității epileptice generalizate este asociată cu fenomenul de dezinhibiție al

neuronilor, care se caracterizează prin tendința acestor neuroni spre generarea și răspândirea potențialului postsinaptic excitator. Dereglările bioenergetice și ale homeostaziei ionice duc la schimbări semnificative în metabolismul neuromediator, precum și la dezvoltarea stresului oxidativ al celulelor.

2. În perioada de remisie se observă creșterea nivelului de AAL de inhibiție, sporirea indicelui AAL de *inhibiție/excitație*, scăderea indicelui *serină/etanolamină*. Cel mai semnificativ sunt reduși indicii *glutamină/amoniac* și *uree/amoniac*. Modificările acestor indici se agravează cu vârsta, iar ei pot fi utilizați în diagnosticul acestei patologii.

3. Profilul de aminoacizi al copiilor diagnosticați cu epilepsie este însoțit de un dezechilibru pronunțat al aminiacizilor cu conținut de sulf și de scăderea indicelui aminoacizilor esențiali/neesențiali, ceea ce permite utilizarea lor în calitate de marker nespecific al nivelului de sănătate.

4. La copiii diagnosticați cu epilepsie, odată cu vârsta, are loc o acumulare de tulburări metabolice ai aminoacizilor liberi.

### Bibliografie

1. Булак М. Эпилепсия, ионные каналы и гены. // Невролог. и психиат. 2005; 105:12: 59-61.
2. Буланов Ю.Б. Анаболические средства. М.: Советский спорт, 2007. – 240 с.
3. Воронкова К.В. Фокальные формы эпилепсии у детей: интеллектуальное развитие и варианты нарушений высших психических функций: Автореф. дис. канд. мед. наук. М. 2002. – 27 с.
4. Гараева С.Н., Редкозубова Г.В., Постолати Г.В. Аминокислоты в живом организме. Кишинев, 2009. – 550 с.
5. Горина А.С. Аминокислоты и их метаболиты при неврологических заболеваниях у детей Дисс. канд. биол. наук, Иркутск, 1997.
6. Горина А.С., Колесниченко Л.С., Осокин В.В. Особенности обмена аминокислот у детей, страдающих эпилепсией. // Тезисы докладов международного симпозиума "Восстановительная неврология - 3". Иркутск, 1995. – С. 23 – 24.
7. Дроздов В.А., Дроздова М.В. Справочник психотерапевта. М., 2005.
8. Дудина Ю.В. Структурная реорганизация слуховой коры при височной эпилепсии. Дисс. докт. мед. наук. Владивосток, 2008.
9. Зенков Л. Р. Клиническая эпилептология (с элементами нейрофизиологии). М.: ООО Медицинское Информационное Агентство, 2002. – 415 с.
10. Зенков Л.Р. Бессудорожные эпилептические энцефалопатии с психиатрическими, коммуникативным и поведенческими расстройствами. // Вестник эпилептологии. М., 2004. – 1(02). – С. 7–11.
11. Калинин В.В и др. Психические расстройства при эпилепсии. Пособие для врачей. М.: ООО «Печатный город», 2006. – 27 с.
12. Калинин В.В. Психиатрические проблемы эпилептологии и нейропсихиатрии. // Соц. и клин. психиат. М., 2003. – 3. – С. 5–11.
13. Королева Н.Ю., Воронкова К.В., Тарабрин П.А. Нарушения когнитивных функций у больных с эпилепсией, влияние антиэпилептической терапии и коррекция нарушений. // Consilium Medicum., 2010. - №4 - С. 12-18.
14. Косенко Е.А. Внутриклеточные механизмы токсичности аммиака. Дисс. докт. биол. наук. Пущино, 1999. – 217 с.
15. Лелевич В.В., Виницкая А.Г., Лелевич С.В. Современные представления об обмене гамма-аминомасляной кислоты в головном мозге // Нейрохимия, 2009. - №4. - С.275-281.
16. Литовченко Т.А. Эпилепсия: терминология, эпидемиология, классификация, этиология, патогенез // Нейро News, 2010. - № 2. - С. 27-33.
17. Машилов К.В., Жигарева Е.Б., Коган Б.М. Психологические особенности подростков, страдающих эпилепсией // Системная психология и социология, 2011. - №4. - С. 9-13.
18. Петрухин А.С. Эпилептология детского возраста. М.: Медицина, 2000. – 624 с.
19. Прусаков В.Ф. Клинико-эпидемиологическая характеристика детской эпилепсии в г. Казани // Казанский медицинский журнал, 2006. – Т.87. - №2. – С. 111-114.
20. Раевский К.С., Георгиев В.П. Медиаторные аминокислоты. М., 1986. – 184 с.
21. Раевский К.С. Возбуждающие аминокислоты, патология ЦНС и пути ее фармакологической коррекции. В: Итоги науки и техники. Сер. физиология чел-ка и ж-х. Т.36. «Возбуждающие аминокислоты как нейромедиаторы». М., 1989, - С. 148-176.
22. Старовойтова Т.Е. Закономерности изменения пула свободных аминокислот в биологических жидкостях у детей с аутизмом. Дисс. канд. мед. наук, Иркутск, 2011.
23. Чокинэ В.К., Гараева С.Н., Невоя А.В. и др. Серосодержащие аминокислоты в диагностике, целенаправленном поддержании и формировании здоровья. В: Известия Академии Наук Молдовы. Науки о жизни, 2011. - №3(315). - С.15-35.
24. Фурдуй Ф.И. Чокинэ В.К. Психосанокреатологическая концепция. Генетически и онтогенетически обусловленные системы, участвующие в формировании и поддержании психического здоровья. В: Известия Академии Наук Молдовы. Науки о жизни, 2012. - №3(318) - С.4-23.
25. Шевченко О.П. Гомоцистеин. М.: Реафарм, 2005. – 87 с.
26. Шомахова М.М., Лебедева А.В., Ершов А.В. и др. Предикторы нарушений когнитивных функций при эпилепсии // Журн. неврол. психиат., 2011. - Т.111. - № 5, вып. 2. - С. 65-71.
27. Leorda A., Garaeva S., Furdui V., Redcozubova G., Postolati G. Particularitățile metabolismului azotat la persoanele cu excluziune socială ca factor morbidogen asupra sănătății psihice // Studia Universitatis. Științe reale. 2013. - Nr. 1(61). – P. 38-42.
28. Aukrust P., Berge R., Muller F. a.oth. Elevated plasma levels of reduced homocysteine in common variable immunodeficiency – a marker of enhanced oxidative stress // Eur.J.Clin.Invest., 1997. - 27, - №9. – P. 723-730.
29. Bourgeois V.F. Antiepileptic drugs, learning and behavior in childhood epilepsy. *Epilepsia*, 1998. - 39(9). – P. 913–922.
30. Bromfield E.B. Cerebral metabolism and depression in patients with complex partial seizures // *Epilepsia*, 1990. – 31. – P. 625–626.
31. Coulter D.L. Epilepsy and mental retardation: an overview // *Am. J. Ment. Retard.*, 1993. – 98. – P. 1–11.
32. Fisher R.S., van Emde Boas W., Elger W. C. et al. Epileptic seizures and epilepsy definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE) // *Epilepsia*, 2005. – V.46. – P. 470–472.
33. Zschocke J., Hoffmann G. *Vademecum Metabolicum Manual of Metabolic Paediatrics*. Germany, Milupa GmbH, 2004.