

ARTICOLE ORIGINALE

GRADUL DE INFLUENȚĂ A COMPLICAȚIILOR POSTOPERATORII DE CĂTRE ALEGEREA UNUI ALGORITM DIAGNOSTIC ȘI A UNUI MANAGEMENT CHIRURGICAL CORECT ÎN PSEUDOCISTUL DE PANCREAS

THE RANGE OF INFLUENCE OF AN ALGORITHM OF DIAGNOSIS, TREATMENT AND AN OWN SURGICAL MANAGEMENT ON POSTOPERATIVE EVOLUTION IN PATIENTS WITH PANCREATIC PSEUDOCYST

Rezumat

Studiul a fost realizat pe un lot de 121 pacienți divizați în 2 loturi : primul lot a inclus 54 pacienți (lot martor) cu pseudochist pancreatic, al II-lea lot a inclus 67 pacienți cu pseudochist pancreatic. A fost elaborat și aplicat un algoritm de diagnostic și un management chirurgical propriu, care au avut influențe directe, pozitive asupra evoluției postoperatorii a acestor pacienți.

Carmen NEAMȚU¹

*Universitatea de Vest «Vasile Goldis»
din Arad – România*

¹medic primar chirurg, asistent universitar

Summary

The study was realized by examining 121 patients, who were divided into two groups: I-st - 54 patients with pancreatic pseudocyst (control group) and II-nd – 67 patients

with pancreatic pseudocyst. An algorithm of diagnosis, treatment and an own surgical management was elaborated, that had a positive influence on postoperative evolution in this patients.

Introducere

Criteriile de bază în aprecierea rezultatelor intervențiilor chirurgicale sunt analiza ratei morbidității și a mortalității postoperatorii. Majoritatea autorilor notează evoluția dificilă în perioada postoperatorie la pacienții cu pseudochist pancreatic. Operațiile organomenajante, de drenaj intern, au o letalitate mică comparativ cu operațiile de rezecție. Diverse clinici prezintă o statistică diferită despre mortalitatea postoperatorie; Puestow (1965) – 2%, Salimov A. (1986) - 3,9%-, Stoenemann (1977) – 9%-, Hesterenko M. (2000) – 5,3% - din cazuri [1, 2, 3, 5,6, 8, 9-18].

Fiind influențată de mulți factori nefavorabili, evoluția postoperatorie este agravată de numeroase probleme, o mare pondere având cele de ordin local. Rata complicațiilor postoperatorii, prezentată de diferite surse literare, variază între 12-23%. Pentru rezolvarea acestor situații, sunt întreprinse măsuri terapeutice conservatorii active, uneori fiind necesare manevre de terapie intensivă, iar în unele cazuri complicația impune efectuarea reintervenției chirurgicale. Prezența complicațiilor postoperatorii este, de fapt, responsabilă de prelungirea perioadei de spitalizare și este cauza majoră a invalidității postoperatorii [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8].

Complicațiile postoperatorii după intervențiile chirurgicale în pseudochistul pancreatic pot fi precoce sau tardive.

Material și metodă

Lucrarea a fost efectuată în Clinica de Chirurgie nr.2 a USMF “Nicolae Testemițanu”, șef clinică, dr.hab.șt.med., profesor universitar, Om Emerit, Laureat al Premiului Național, Vladimir Hotineanu, extinsă pe un lot de 121 pacienți, divizați în 2 loturi : primul lot a inclus 54 pacienți (lot martor) cu pseudochist pancreatic, al II-lea lot a inclus 67 pacienți cu pseudochist pancreatic cărora li s-a aplicat un algoritm diagnostic și un management chirurgical propriu.

Numărul total al pacienților cu complicații postoperatorii, apreciate la 121 (100%) pacienți cu pseudochist pancreatic operat, este de 22 (18,18% din 121) cazuri - lot I -17 (31,48% din 54), lot II -5 (7,46 % din 67), dintre care precoce 17 (14,05% din 121) - lot I -15 (27,77% din 54), lot II - 2 (2,98% din 67) care au atras o medie a zilelor de spitalizare de 15,73 zile –lot I (21,11 zile), lot II (11,40 zile) și tardive 5 (4,1% din 121)-lot I -2 (1,65% din 54), lot II -3 (2,5% din 67).

Complicațiile precoce au apărut la 17(14,05% din 121) cazuri -lot I -17(31,48% din 54), lot II -2(2,98% din 67) din totalul pacienților. Aceste dificultăți de evoluție postoperatorii au necesitat manevre terapeutice urgente conservatorii, iar la 9 (20,93% din 43) pacienți -lot I -7(20,6% din 34) cazuri, lot II - 2 (22,22% din 9) cazuri, situația clinică a determinat reintervenția chirurgicală.

Complicațiile tardive au apărut în 5(4,13% din 121) cazuri -lot I -2(3,7% din 54), lot II - 3(5,55% din 67) din totalul pacienților. Ele au necesitat reintervenția chirurgicală clasică la 2 pacienți și miniinvazivă la 3 pacienți .

Discuții

Se remarcă faptul că, din totalul de complicații 22(18,18% din 121) -lot I - 17(31,48% din 54), lot II -5(7,46% din 67), 12(24,49% din 49) au reprezentat complicații comune tuturor tipurilor de intervenții chirurgicale, în timp ce 10 (20,48% din 49)- I -8(14,81% din 54), lot II -2(3% din 67) au prezentat fistule postoperatorii. (Tabelul 1 si Tabelul 2).

În 2(1,7% din 121) cazuri - lot I -1(1,4% din 54), lot II -1(1,2% din 67) perioada postoperatorie precoce a fost marcată de apariția unui abces subaponevrotic care a necesitat drenarea sa chirurgicală.

Supurația plăgii postoperatorii a fost prezentată la 4(3,3% din 121) pacienți -lot I - 1(1,85% din 54), lot II -3(4,47% din 67). Efectuarea pansamentelor zilnice și antibioterapia a rezolvat situația ducând la cicatrizarea "per secundam" a plăgii.

La 5 pacienți (4,1% din 121) -lot I -3(5,5% din 54), lot II -2(3% din 67) s-a dezvoltat o pancreatită acută în perioada postoperatorie precoce care s-a remis prin administrare de tratament conservator.

Insuficiența hepatică a constituit-o complicație depistată în perioada precoce postoperatorie la 3(2,5% din 121)-lot I -2(3% din 54), lot II -1(1,5% din 67) pacienți cu pseudochist pancreatic asociat cu ciroză hepatică în 2 cazuri și insuficiență renală - 1 caz, adică într-o stare predispozantă alterării funcționale a hepatocitelor. Starea generală a pacienților s-a ameliorat sub tratament.

La 10(8,26% din 121) pacienți -lot I -8(14,81% din 54), lot II -2(3% din 67) s-a semnalat fistulă pancreatică cu un debit redus în 4 cazuri - lot I -3, lot II -1, ce se închide spontan sub tratamentul conservator cu Octreotid și cu debit însemnat în 6 cazuri lot I -5, lot II -1, care necesită reintervenție chirurgicală de drenaj extern.

Sandostatinul (Octreotidul), cel mai puternic inhibitor al secreției pancreatice, scade secreția amilazei, a tripsinei, chimotripsinei în medie cu 80 %, permițând aplicarea lui

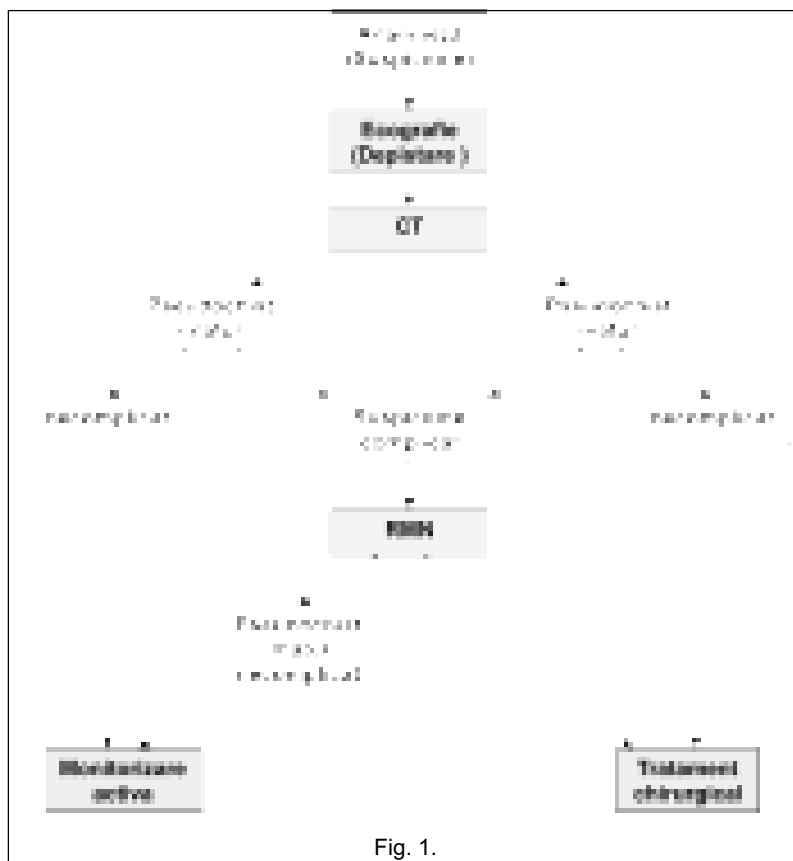


Fig. 1.
Algoritm diagnostic

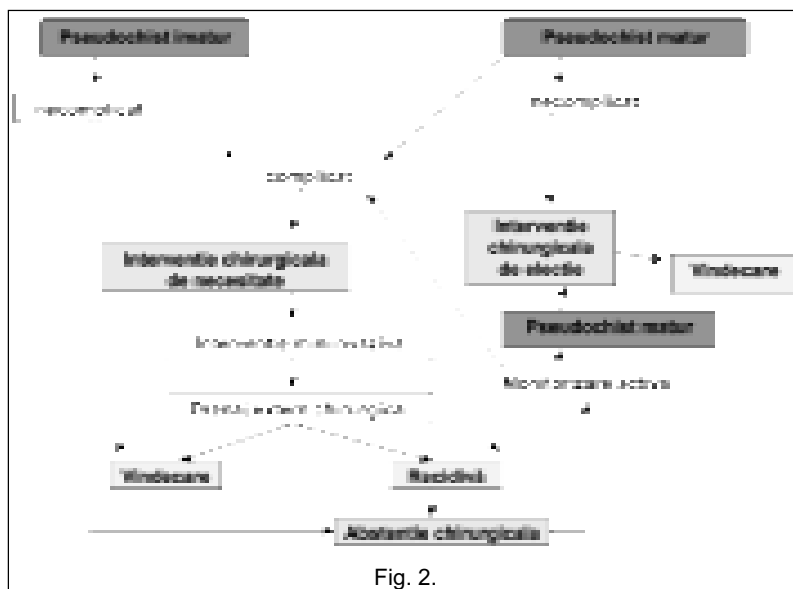


Fig. 2.
Management chirurgical

pentru profilaxia complicațiilor postoperatorii. Sandostatinul (Octreotidul) a fost indicat în doze de 100 mg, subcutanat, cu o oră înaintea intervenției chirurgicale. O alternativă a Octreotidului a constituit-o 5-fluorouracilul în doze zilnice de 3,5-3,9mg/kg corp.

Complicațiile tardive au apărut în 5(4,13% din 121) cazuri - lot I -2(3,7% din 54), lot II -3(5,55% din 67) din totalul pacienților. Ele au necesitat reintervenția chirurgicală clasică la 2 pacienți și miniinvazivă la 3 pacienți .

Tab. 1.
Complicațiile postoperatorii precoce

Tipul complicației postoperatorii	Total caz	Nr. caz	Mediu	Pseudochist necomplizat preoperator			Pseudochist complicat preoperator		
				Nr. caz	Tipul complicației	Reman	Nr. caz	Tipul complicației	Reman
Sepsisul postop.	1	1	1	0	0	0	1	0	0
Abcesul subdiafragmatic	3	3	3	0	0	0	3	0	0
Pneumonia	1	1	1	0	0	0	1	0	0
Insuficiența renală	1	1	1	0	0	0	1	0	0
Familia coagulabilă	1	1	1	0	0	0	1	0	0
TOTAL	7	7	7	0	0	0	6	0	0

Abcesul cavității abdominale a fost diagnosticat la 4(3,3% din 121) pacienți -lot I -2(3,7% din 54), lot II -2(3% din 67), fiind manifestat clinic prin semnele caracteristice unui focar septic cu evoluție cronică. S-a reușit puncția și drenarea ecoghidată a focarului septic subdiafragmatic la 3 pacienți. La 1(0,85% din 121) pacienți din lotul I abcesul a fost cu localizare dificilă, în spațiul subhepatic drept, inaccesibilă și riscantă pentru manevre neinvazive, și de aceea s-a recurs la reintervenția chirurgicală clasică – cu asanarea focarului septic, lavajul și drenajul cavității abdominale.

Din analiza numărului mediu de zile de spitalizare la lotul de studiu s-a demonstrat influența directă a prezenței fistulelor în creșterea acestuia și mai puțin a celorlalte complicații postoperatorii.

Durata medie de spitalizare postoperatorie a fost de 15,73 zile ; 21,11 zile la lotul I respectiv de 11,40 la lotul II ,variind în limite largi de la 6 la 61 zile și a fost mai puțin determinată de prezența patologiilor concomitente și a complicațiilor

preoperatorii, fiind însă direct influențată de complicațiile postoperatorii.

De remarcat faptul că din 10 (18,52% din 54) pacienți din lot I, care prezintă fistula postoperatorie, 5 pacienți (9,26% din 54) sunt diagnosticați preoperator cu pseudochist pancreatic necomplizat, ceea ce a condus la o creștere a numărului mediu de zile de spitalizare a pacienților cu pseudochist necomplizat de pancreas de la 10,86 în lotul II, la 20,33 zile în lotul I. La toți acești 14 (25,92% din 54) pacienți din lotul I s-a intervenit înainte de maturarea peretelui pseudochistic - mai repede de 6 luni de la debut, în timp ce în cadrul lotului II nu există nici un pacient cu diagnostic preoperator cu pseudochist pancreatic necomplizat la care să se fi intervenit înainte de 6 luni de la debut și, în consecință, numărul mediu de zile de spitalizare a acestor pacienți -10,86-este sub valoarea numărului mediu de zile de spitalizare corespunzătoare întregului lot II-11,40. Analiza statistică a ratei de risc relativ demonstrează că, riscul ca un pacient din

Tab. 2.
Complicații postoperatorii tardive după intervențiile chirurgicale în pseudochistul de pancreas

Tipul complicației postoperatorii	Total caz	Nr. caz	Mediu	Pseudochist necomplizat preoperator		Pseudochist complicat preoperator	
				Nr. caz	Tipul complicației	Nr. caz	Tipul complicației
Eficacitatea postoperatorie	5	5	5	5	0	0	
Abcesul retroperitoneal	1	1	1	0	1	1	
Abcesul retroperitoneal	1	1	1	0	1	1	
TOTAL	7	7	7	5	2	2	

lotul I la care s-a intervenit pe un chist nematurat, înainte de 6 luni de la debut, ce dezvoltă complicații postoperatorii este de cca.7 ori mai mare decât a unui pacient din lotul II la care s-a intervenit pe un pseudochist matur.

Dacă se analizează la lotul I numărul mediu de zile de spitalizare în cazurile cu pseudochist necomplicat preoperator, versus numărul mediu de zile de spitalizare, în cazurile cu pseudochist complicat preoperator, se remarcă o creștere semnificativă de la 20,33 zile la 42,63 zile; în timp ce în lotul II aceste cifre prezintă o relativă echivalență între 10,86 zile respectiv 11,81 zile. În cazurile în care s-au semnalat deci complicații preoperatorii 59 (48,76% din 121) – lotul I - 21 (38,88% din 54), lotul II -38 (56,71% din 67) se constată un număr mediu de zile de spitalizare de 15,55-lot I -42,63 zile, lotul II 11,81 zile.

Se poate aprecia că, deși numărul de cazuri complicate asupra cărora s-a intervenit chirurgical în lotul II a fost de 1,8 ori mai mare, numărul cazurilor complicate preoperator din lotul I, durata medie de spitalizare a fost de 3,6 ori mai mică la lotul II față de lotul I, fapt datorat alegerii unui moment optim operator, care ne-a permis și aplicarea unei tactici chirurgicale de elecție, reprezentată de chistopancreatojun-anastomoză pe ansa izolată a la Roux.

Din cele 10 fistule postoperatorii 8 (80% din 10) având un debit neînsemnat de suc pancreatic, s-au rezolvat spontan - lot I -3, lotul II -1, iar 6/10-lot I -5, lotul II-1 au necesitat reintervenție chirurgicală de drenaj.

Evoluția postoperatorie la distanță, urmărită la 98 pacienți, pe o perioadă de 12 ani, stabilită prin contact direct cu pacienții sau cu aparținătorii ai acestora, a arătat o evoluție favorabilă a pacienților, o necesitate a reintervențiilor în 25 cazuri și o mortalitate prezentă în 3 cazuri pacienți pluritarați, toți din lotul I, cu pseudochist de pancreas pe fundalul unei pancreatite cronice.

Reintervențiile chirurgicale tardive au fost necesare la 4 (4,08% din 98) pacienți - lot I -2 (5,26% din 38), lotul II -2 (3,33% din 60).

Indicația de reintervenție a fost reprezentată în 4 (4,08% din 98) cazuri - lot I -2 (5,26% din 38), lotul II -2 (3,33% din 60) cazuri de persistență a pseudochistului pancreatic din

cauza unui drenaj extern insuficient, efectuat clasic în 2 (2,04% din 98) cazuri-lot I -1 (1,85% din 54), lotul II -1 (1,49% din 67) sau miniinvazive în 3 (3,06% din 98) cazuri –lot I -0 (0% din 38), din lotul II -3 (5% din 60).

Din numărul total de reintervenții -14-, doar 3(3% din 98)-lot I -3 (7,9% din 38), lotul II -0(0% din 60) au beneficiat de drenaj extern, 1(1% din 98) -lot I-1 (2,63% din 38), lotul II -0(0% din 60), de drenaj miniinvaziv, restul de 10(10,24% din 98)-lot I -6 (6,12% din 98), lotul II -4 (4,08% din 98)-beneficiind de chistojunoanastomoză pe ansa "Y".

Nici una dintre cele 71 anastomoză pe ansa Roux, 50 inițiale și 21 reintervenții, nu a devenit nefuncțională în timp și nu a necesitat la rândul său reintervenție. Controlul la distanță, timp de 12 ani, prin ERCP și IRM demonstrând permeabilitatea acestui tip de anastomoză (fig.3 și fig.4).

Nu s-au semnalat fistule postoperatorii după operațiile reconstructive pe ansa "Y", iar numărul mediu de zile de spitalizare după reintervenții a fost de 7,3 zile.

În concluzie, se poate observa că numărul mediu de zile de spitalizare nu depinde de rata complicațiilor preoperatorii (la lotul I mai puțin de 3,45 ori față de lotul II) ci, în special, de alegerea momentului optim operator. Cazurile sub 6 luni de la debut, chiar și atunci când nu sunt complicate, determină o creștere a numărului mediu de zile de spitalizare de 1,87 (22,33 / 10,86) ori la lotul I față de lotul II; iar cazurilor complicate, dacă li se aplică un management corect terapeutic, pot prezenta o scădere a numărului mediu de zile de spitalizare de 3,6 ori la lotul monitorizat (lotul II) față de cel nemonitorizat (lotul I).

În urma acestor rezultate putem afirma că procedeul chirurgical de elecție care ne-a oferit cele mai bune rezultate, atât ca intervenție primară, cât și ca reintervenție, a fost reprezentat de cistopancreatoanastomoză pe ansa izolată Roux. Operațiile de necesitate, drenaj miniinvaziv sau chirurgical extern, se recomandă a fi efectuate în cazul apariției complicațiilor și au doar caracter temporar în așteptarea momentului optim operator.

Pe parcursul studiului s-a demonstrat că abstenția chirurgicală, considerată de unii autori drept o perioadă de hazard terapeutic, atunci când este monitorizată în mod activ,

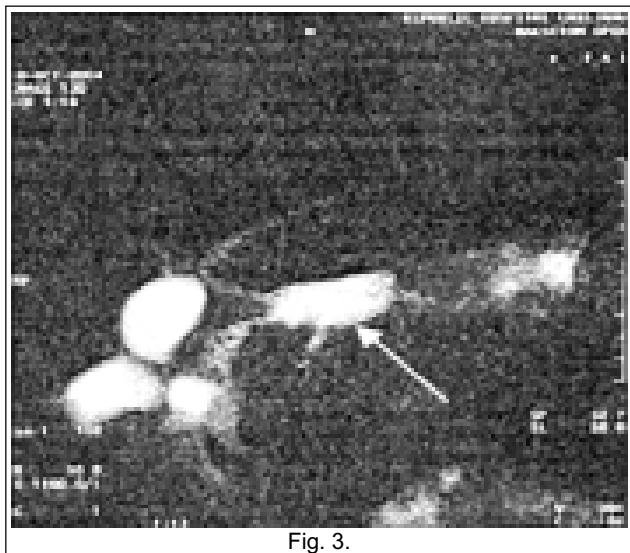


Fig. 3.
IRM. PJA funcțională

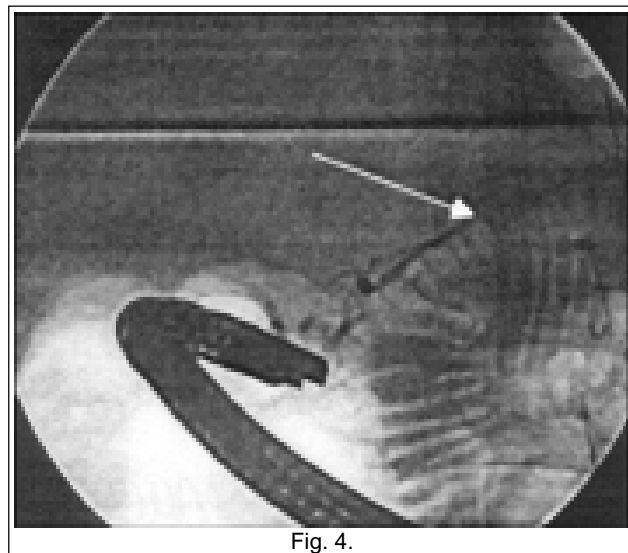


Fig. 4.
CPGRE. PJA funcțională

atrage după sine o evoluție mult mai favorabilă precoce și tardivă postoperatorie la pacienții cu pseudochist pancreatic. Numărul complicațiilor preoperatorii - lot I -21 (38,88% din 54) , lot II -38 (56,71% din 67), nu este direct proporțional cu numărul de complicații postoperatorii lotul I -36 față de lotul II -12, ci, din contra.

Mai mult evoluția favorabilă a pacienților cu pseudochist nu este influențată negativ nici măcar de numărul de

reintervenții chirurgicale, atunci când ele se fac deliberat după un management bine elaborat.

Din această analiză se poate observa influența asupra evoluției postoperatorii a aplicării unui algoritm diagnostic și a unui management chirurgical corect, corelate cu alegerea unui moment optim operator, apărut la minim 6 luni de la debutul pseudochistului pancreatic.

Bibliografie:

1. ANGELESCU N., Patologie chirurgicală pentru admiterea în rezidențiat. Ed.Celsius, Bucuresti, 1997, vol I, p.375-398
2. ANGELESCU N., Tratat de patologie chirurgicală. Editura Medicala, București, 2001, p.934-2009.
3. HOTINEANU, V., CAZAC A., RUSU S., CARAGAȚ Z., PRIPA V., COTONEȚ A. *Tratamentul chirurgical al pancreatitelor cronice*. Gastroenterologia: actualități și specific autohton. Chișinău, Moldova, 2001, p.112-117.
4. HOTINEANU, V., CAZAC A., CARAGAȚ Z. *Aspecte de tratament chirurgical a pancreatitelor cronice*. Anale Științifice ale U.S.M.F. „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, Moldova, 2000, vol.IV, p.2630.
5. HOTINEANU, V., CAZAC A., CAZACOV V., BRÎNZĂ GH. et al. *Anastomozele digestive cu ansa jejunală exclusă în Y, a la Roux în patologia biliară, pancreatică și gastroduodenală*. Materialele Congresului al IX-lea al Asociației Chirurgilor „N.Anestiadi” și I Congres de Endoscopie din Republica Moldova, Chișinău, Moldova, 2003, p.19.
6. HOTINEANU, V., CAZAC A., COREȚCAIA V., MARGA S., COTONEȚ A., PRIPA V. *Operațiile de drenaj intern în tratamentul litiazei pancreatice*. Anale Științifice ale U.S.M.F. „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Moldova, 2003, vol.IV, p.8-13.
7. HOTINEANU, V., CAZAC A., *Viziuni contemporane în diagnosticul imagistic și tratamentul chirurgical al litiazei pancreatice*. Materialele Congresului al XXII-lea Național de Chirurgie. Supliment al revistei „Chirurgia”, Tg.Mureș-Sovata, România, 2004 vol.99, Nr.2, p.223.
8. HOTINEANU, V., CAZAC A., CARAGAȚ Z., NEAMȚU C. *Managementul chirurgical al litiazei pancreatice*. Materialele Congresului al IX-lea al Asociației Chirurgilor „N.Anestiadi” și I Congres de Endoscopie din Republica Moldova. Chișinău, Moldova, 2003, p.49.
9. HOTINEANU, V., CAZAC A., COREȚCAIA V., MARGA S., COTONEȚ A., PRIPA V. *Managementul chirurgical al pancreatitei cronice. Actualități în gastrohepatologie: aspecte terapeutice și chirurgicale*. Chișinău, Moldova, 2003, p.336-343.
10. HOTINEANU, V., CAZAC A., FERDOHLEB A., MUSTEAȚĂ GH., TIRON V., COTONEȚ A., ABABII A. *Unele aspecte de diagnostic și tratament în icterul obstructiv benign*. Materialele Congresului al XX-lea de chirurgie. Constanța, România, 2000, Nr.25, p.63.
11. ДАЦЕНКО Б.М., ТАММ Т.И. Клинико-морфологическое обоснование выбора методики хирургического лечения хронического панкреатита. Вісник морської медицини №2, Одесса, Україна, 2003, стр 121-124.
12. ДЕГТЯРЕВА И.И. Панкреатит. Здоров'я, Киев, Україна, 1998, стр.248.
13. ЗЕМСКОВ В.А., ТКАЧЕНКО А.А., КОВАЛЬСКАЯ И.А. Стандарты (протоколы) диагностики и лечения заболеваний поджелудочной железы. Киев, Україна, 2000, стр.18-22.
14. КУЗНЕЦОВ В.А., АНИСИМОВ А.Ю. Хирургическое лечение хронического панкреатита. Хирургия поджелудочной железы на рубеже веков. Москва, Россия, 2000, стр.81-82.
15. ЛАТЫНОВ Р.З., ПЛЯГЕВ В.В. Алгоритм диагностики хронического панкреатита. Хирургия поджелудочной железы на рубеже веков. Москва, Россия, 2000, стр.88-89.
16. ХАЗАНОВ А.И. Хронический панкреатит, новое в этиологии, патогенезе, диагностике. Современная классификация, ос.журн.Гастроэнтерол., Гепатол., Колопроктол., 1997, № 1, стр.56-62.
17. ХОТИНЯНУ В.Ф., КАЗАК А.В., КАРАГАЦ З.Ф., КАЗАКОВ В.С., ПРИПА В.М., КОТОНЕЦ А.П. *Хронический кальцифицирующий панкреатит: Аспекты диагностики и лечения*. Хирургия поджелудочной железы на рубеже веков. Москва, Россия, 2000, стр.149-150.
18. ХОТИНЯНУ В.Ф., КАЗАК А.В., КАРАГАЦ З.Ф., ПРИПА В.М., КОТОНЕЦ А.П. *К вопросу диагностики и лечения хронического кальцифицирующего панкреатита*. „Вісник морської медицини”, Одесса, Україна, 2003, № 2, стр.325 – 329.

VALOAREA INFORMATIVĂ A HISTEROSALPINGOGRAFIEI ÎN DIAGNOSTICUL PATOLOGIEI TUBAR-PERITONEALE

THE INFORMATIVE VALUE OF HYSTEROSALPINGOGRAPHY IN THE DIAGNOSIS OF TUBO-PERITONEAL PATHOLOGY

Rezumat

Studiul dat a arătat că histerosalpingografia este o metodă cu informativitate redusă de diagnostic a infertilității tubar-peritoneale. Evaluarea permeabilității trompelor uterine și procesului aderențial pelvin cu ajutorul histerosalpingografiei a demonstrat o rată înaltă atât de rezultate fals-pozitive (21,9% și 46%), cât și fals-negative (26,5% și 30,5%) respectiv. S-a argumentat necesitatea folosirii mai largi a laparoscopiei în diagnosticul infertilității feminine.

Alina HOTINEANU

*Centrul Național de Sănătate
a Reproducerii și Genetică Medicală*

Summary

The study showed what histerosalpingography is an inaccuracy method for diagnosis of tubo-peritoneal infertility. Evaluation of tubal permeability and pelvic adhesion had demonstrated the high rate of false-positive (21, 9%; 46%) and false-negative (26, 5%; 30, 5%) results. This article had argument the necessity of more large application of the laparoscopy in the diagnostic of female infertility.

Introducere

Unul din factorii principali ai infertilității este patologia tubar-peritoneală. Actualmente pentru evaluarea stării trompelor uterine se folosesc mai multe metode: histerosalpingografia, ecohidrotubația, laparoscopia, faloscopia^(1,3). Histerosalpingografia însă rămâne metoda de primă alegere în diagnosticul cuplului infertil⁽⁴⁾. Mai multe studii au arătat divergențe între datele histerosalpingografiei și laparoscopiei atât în aprecierea permeabilității trompelor uterine, cât și excluderea procesului aderențial pelvin^(2,3,4). În legătură cu aceasta unii cercetători recomandă laparoscopia ca primă metodă de diagnostic a patologiei tubare. Până în prezent nu e clar în care circumstanțe e preferabil de început diagnosticul infertilității cu histerosalpingografia și în care cu laparoscopia.

Scopul lucrării

Evaluarea posibilităților diagnostice ale histerosalpingografiei în evaluarea permeabilității trompelor uterine și procesului aderențial pelvin.

Materiale și metode

Studiul s-a efectuat pe un eșantion de 246 paciente cu infertilitate în vârstă de 23-39 ani, care s-au adresat în Centrul Național de Sănătate a Reproducerii și Genetică Medicală pentru diagnosticul și tratamentul infertilității.

Complexul diagnostic de primă etapă alături de colectarea anamnezei, controlul ginecologic, testele de diagnostic funcțional, ultrasonografie pelvină, evaluarea spermogramei a inclus și efectuarea histerosalpingografiei. Procedura s-a

efectuat după a 2-5 zi de la terminarea sângerării menstruale (a 8-13-a zi a ciclului menstrual). Pregătirea către histerosalpingografie a inclus: frotiul vaginal, examenul genital bimanual și cu ajutorul speculelor. Dacă femeia avea semne de infecție urogenitală, se indica preventiv un tratament antibacterian. Înainte de procedură se recomanda folosirea unor tranchilizante, preparate analgetice și spasmolitice.

La un interval de 1-3 luni de la petrecerea histerosalpingografiei tuturor pacientelor li s-a efectuat laparoscopia diagnostic-chirurgicală. Intervenția laparoscopică era efectuată în perioada perioovulatorie sub anestezie peridurală cu seđație intravenoasă.

Rezultate

Conform datelor histerosalpingografiei din 246 paciente cu infertilitate la 133 (53,2%) paciente a fost stabilită permeabilitatea trompelor uterine, la 56 (22,8%) impermeabilitatea trompelor în regiunea istmică, la 57 (23,2%) impermeabilitatea în regiunea ampulară. Din 57 paciente cu impermeabilitate a trompelor în regiunea ampulară la 23 (9,3%) a fost stabilit diagnosticul de hidrosalpinx, Proces aderențial în cavitatea abdominală a fost suspectat la 89 din 246 paciente (36,2%). (Tab.1).

Rezultatele obținute au fost evaluate în raport cu cele obținute în timpul laparoscopiei. Din 133 paciente la care trompele uterine conform datelor histerosalpingografiei erau permeabile, în timpul laparoscopiei la 104 (78,1%) trompele erau permeabile, nici la una nu erau impermeabile în regiunea istmică, la 5 (3,8%) trompele erau impermeabile în regiunea

Trompele uterine sunt permeabile la 17,5%, iar probabilitatea de impermeabilitate a trompelor în regiunea istmică e minimă. Histerosalpingografia e o metodă foarte informativă (100%) în diagnosticul hidrosalpinxului. În același timp ea nu poate considerată o metodă potrivită de diagnostic a procesului aderențial pelvin.

Cercetările efectuate au demonstrat o rată înaltă de rezultate fals pozitive și fals negative a histerosalpingografiei în diagnosticul infertilității. Rezultatele fals pozitive în mare măsură sunt condiționate de incapacitatea histerosalpingografiei de a depista așa forme patologice ale trompelor uterine condiționate de inflamația pelvină ca fimoză fimbrială, care pot fi depistate numai prin laparoscopie. Rata înaltă a rezultatelor fals negative e determinată probabil de spasmul istmic tubar, cauzat de introducerea bruscă a substanței de contrast în timpul histerosalpingografiei. Procesul aderențial pelvin poate fi depistat efectiv numai prin aplicarea laparoscopiei.

Laparoscopia e o metoda cea mai precisă în diagnosticul patologiei tubare. De asemeni în timpul laparoscopiei pot fi evaluați și alți factori ai infertilității, ca patologia uterină și-sau ovariană, endometrioza genitală ș.a. Valoarea diagnostică a laparoscopiei e completată de posibilitatea efectuării unor intervenții chirurgicale.

Așadar, studiul dat argumentează necesitatea efectuării mai largi a laparoscopiei în diagnosticul infertilității, în special dacă e suspectată o patologie tubar-peritoneală la histerosalpingografie.

Concluzii

1. Histerosalpingografia are o valoare diagnostică redusă în diagnosticul permeabilității trompelor uterine: rata rezultatelor fals-pozitive e de 21,9%, iar celor fals-negative de 26,5%.
2. Histerosalpingografia nu poate fi considerată o metodă adecvată de diagnostic a procesului aderențial pelvin: rata rezultatelor fals-pozitive e de 46,0%, iar celor fals-negative de 30,5%.
3. Se cere o folosire mai largă a laparoscopiei în diagnosticul infertilității, în special la pacientele de vârstă reproductivă avansată (după 35 ani), cu o durată a infertilității mai mare de 5 ani, cu date patologice ale histerosalpingografiei, cu suspiciunea unui proces aderențial pelvin, când e suspectată o patologiei pelvină sau cauza infertilității nu e determinată.

Bibliografie

1. BACEVAC J, GANOVIC R. Diagnostic value of hysterosalpingography in examination of Fallopian tubes in infertile women (abstract). *Srp Arh Celok Lek* 2001;129(1-2):18-21
2. KHERA KR, DHALIWAL LK, GUPRA I. Hysterosalpingography in secondary infertility. *Asia Oceania J Obstet Gynecol* 1988;14(2):177.
3. OKONOFUA FE, ESSEN UI, NIMALURAGI T. Hysterosalpingography versus laparoscopy in tubal infertility: comparison based on findings at laparotomy. *Int J Gynaecol Obstet.* 1989;28(2):143-7.
4. ZUO W, WANG P. Comparative study on assessment of tubal patency among tubal insufflation, hydrotubation, hysterosalpingography and chromotubation under laparoscopy. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 1996 Jan;31(1):29-31.

DISCORDANȚE CLINICO-EVOLUTIVE ȘI MORFOLOGICE ÎN COMPLICAȚIILE RARE ALE PANCREATITEI CRONICE

DISCORDANCE OF CLINICAL AND MORPHOLOGICAL EVOLUTION IN RARE COMPLICATIONS OF CHRONIC PANCREATITIS

Rezumat

Pancreatita cronică (PC) poate evolua prin complicații de o gravitate severă, care necesită intervenții chirurgicale de amploare, rezultatele fiind incerte. Studiul retrospectiv efectuat într-o perioadă de 10 ani (1994-2005) în clinicile chirurgie SCM „Sf. Arh. Mihail” și SCMU denotă faptul că 23 de bolnavi au întrunit complicații rare ale PC: microabcese glandulare (8) sau/și cu răspândire peripancreatică (8); complicații hemoragice atât exteriorizate în tractul digestiv (3), cât și în cavitatea abdominală (4) sau asociate (1); ascită pancreatică (4); tromboză v. splenice și v. cava inferior (1); ulcer-necroză a peretelui duodenal (1). Caracteristicile grupului examinat au fost: mortalitate înaltă – 19 decese, 14 postoperator; intervenții chirurgicale inițiale de urgență (18), urmate de reintervenții multiple – în 10 cazuri de 2 ori, în 2 cazuri de 4 ori, în câte un caz de 5 și respectiv de 12 ori; prezența a mai multor complicații, depistate, de regulă, la necropsie: supurații pancreatice – hemoragii - 5 cazuri, ascită pancreatică – supurații pancreatice - 4 cazuri, tromboza v. splenice - abcese pancreatice - 1 caz., supurații – hemoragii – ascită pancreatică – 1 caz. Detectarea precoce a tuturor complicațiilor, urmate de intervenții chirurgicale de amploare, rezecții pancreatice, poate favoriza supraviețuirea.

Sergiu REVENCU¹, Gheorghe ROJNOVEANU¹,
Ala GROSSU, Radu GURGIȘ
Catedra Chirurgie nr.1 “N. Anestiadi”,
USMF “Nicolae Testemițanu”

¹ doctor în științe medicale

Summary

Chronic pancreatitis (CP) can lead to severe complications which need vast surgical operations with the uncertain results. A 10-year-period (1994-2005) retrospective study was made in the Municipal Surgical Clinic “St. Arch. Michail” and Emergency Hospital. A number of 23 patients

were studied with rare chronic pancreatitis complications such as: glandular microabscess (8 cases) with peripancreatic spread (8 cases), hemorrhage with exteriorization into digestive tract (3 cases), into abdomen (4 cases) into both of them (1 case), pancreatic ascites (4 cases), the splenic and cave inferior vein thrombosis (1 case), ulcer necrosis of the duodenal wall (1 case). The examined group characteristics were: - high mortality -19 deaths (14 postoperative), - urgent surgical operation -18 cases, - multiple reoperation – 10 cases were twice reoperated, 2 cases – 4 times reoperated, 1 case -5 times reoperated and a case of 12 reoperations, - different complication combinations were discovered at the necropsy: pancreatitis suppuration with hemorrhage -5 cases, pancreatic ascites with pancreatic suppuration- 5 cases, splenic vein thrombosis with suppuration -1 case, combination of suppuration with hemorrhage and pancreatic ascites- 1 cases. An early detecting of these complications with a large surgical operation such as pancreatic resection may be essential for surviving.

Keywords: chronic pancreatitis, pancreatic suppuration, pancreatic ascites, pancreatic hemorrhage, splenic vein thrombosis.

Introducere

Consecințele afecțiunii pancreatitei cronice (PC) denotă prezența anumitor aspecte rămase nerezolvate. Frecvența depistării formelor complicate ale PC este datorată perfecționării și introducerii pe scară largă a metodelor paraclinice: CT, ERCP, a duodenografiei hipotone, EUS, a scanografiei pancreasului; a sporirii numărului de operații efectuate atât pe pancreas, cât și pe organele adiacente zonei duodenopancreatice cu răsunset pancreatic. Arsenalul terapeutic și chirurgical vizează rezolvarea simptomatică a afecțiunii – calmarea durerii, operațiile de drenaj, denervările glandulare etc., evoluția bolii neputând fi stăpânită. Apariția complicațiilor condiționează, în final, o supraviețuire de peste 5 ani – 50 % (12). În acest context actul chirurgical pare a fi unica soluție. Se menține dificultatea diagnosticului diferențial cu cancerul cefalopancreatic, cu atât mai mult că ultimul survine într-o

proporție de 20%, pe fundal de PC (9,11). Principala problemă în tratamentul chirurgical al complicațiilor PC însă o constituie selecționarea strategiei operatorii celei mai adecvate particularităților morfo-funcționale ale cazului operat (1,5,7,9,10,14). Succesul operatoriu depinde în mod direct de intervențiile efectuate. Mulți medici și pacienți se eschivează de la investigațiile țintite și de la tratamentul chirurgical ulterior, mizând pe faptul că PC este o boală benignă, iar complicațiile evolutive sunt rare. În final survin situații ce impun indicații operatorii de urgență, complicații multiple ale PC, pacient neinvestigat, teren biologic debilitat. Depistarea tuturor complicațiilor, chiar intraoperator, este dificilă. Complicația însă impune intervenții chirurgicale de amploare: duodenopancreatectomia cefalică (DPEC), rezecțiile pancreatice extinse. Aceste operații necesită însă o asistență anestezico-reanimatologică calificată, o bună dotare materială

și instrumentală, performanțe pe care le pot atinge doar unele clinici universitare. În aceste cazuri extreme survine frecvent decesul.

Lucrarea de față, are **scopul** de a releva unele concluzii referitoare la aspectele menționate prin prisma studierii prospective și retrospective a cazurilor clinice și a datelor din literatură.

Material și metodă

Studiul de față a fost efectuat pe un lot de 23 de pacienți cu diagnostic clinic și necroptic de pancreatită cronică, în intervalul de timp 1994-2005 în clinicile chirurgie a SCM „Sf. Arh. Mihail” și SCMU. Lotul nostru consta din 20 bărbați și 3 femei (raport 6/1), cu vârste cuprinse între 21 și 65 ani, media de vârstă, constituind 47 ani. Diagnosticul clinic se definitivează anamnestic prin intermediul examenelor biologice și enzimatic, examinărilor radiologice simple sau prin substanțe de contrast, ultrasonografie, CT și, în ultimul rând, prin laparoscopie diagnostică, tabloul intraoperator și material necroptic. 18 bolnavi au fost tratați chirurgical, 5 pacienți au rămas neoperați, decesul survenind fie subit (3), fie prin diagnostic (2) necorespunzător.

Rezultate

Majoritatea observațiilor s-au prezentat cu un diagnostic ce prezenta o urgență medicală, axându-se, în special, pe cel de pancreatită acută (PA), hemoragii digestive superioare masive, peritonită acută. (tabelul nr. 1).

Tab. 1.
Diagnosticul la spitalizare

Diagnostic	Nr. de cazuri
1 Pancreatită acută	7
2 Pancreatită cronică	4
3 Ciroză hepatică +HDS	3
4 HDS	2
5 Icter mecanic	4
6 Ulcer perforat	1
7 Tumoră abdominală	1
8 Apendicită acută	1

Bolnavii ce prezentau PC au fost ținut sub observație ani de zile, unii (3 cazuri) au suportat operații derivative pentru alte complicații ale PC: icter, compresi duodenale. Durerile abdominale de o intensitate variată, prezente în toate cazurile, s-au asociat cu vome (9), vome hemoragice (5), icter intens (4). Operații în antecedente pentru pancreatită acută pe perioada ce a depășit un an au suportat 3 pacienți.

Diagnosticul urgenței medicale s-a stabilit prin examene imagistice:

- Radiografia abdominală pe gol s-a efectuat în toate cazurile, s-au evidențiat manifestări pulmonare, pneumonie acută în 3 cazuri, revărsat pleural într-un caz.
- Radiografia tubului digestiv cu substanțe de contrast a pus în evidență compresiuni extrinseci pe stomac și duoden (2), suspexie pentru cancer gastric (1), fistulă pancreatico-gastrică (1).
- Fibrogastroduodenoscopia (FGDS) în cazurile de HDS releva suspexie de ulcer-cancer gastric hemoragic (2),

ulcer duodenal (1), ulcer gastric acut hemoragic (3 caz.), fistulă chisto-gastrică hemoragică (1). Continuarea și recidiva hemoragică a constituit drept indicație pentru intervenție chirurgicală de urgență în 3 cazuri.

- Ecografia (20 cazuri) a facilitat considerabil stabilirea diagnosticului, furnizând informații despre pancreas, căile biliare, colecțiile lichidiene, precizându-le topografia, numărul, dimensiunile, urmărirea în evoluție. Metoda s-a impus prin accesibilitate, cost redus, neinvazivitate. Colecții lichidiene pancreatice și peripancreatice s-au depistat în 11 cazuri, lichid liber în cavitatea abdominală în 2 cazuri, suspexie la cancer cefalopancreatic în 2 cazuri, litiază biliară+CBP dilatată 2 cazuri.
- CT de care au beneficiat 5 pacienți a depistat colecții lichidiene pancreatice și peripancreatice în 3 cazuri, în alte 2 observații s-a suspexat cancer cefalopancreatic.
- ERCP efectuată în alte 2 cazuri relevă semne indirecte de cancer cefalopancreatic cu CBP dilatată într-un caz și duct Wirsung dilatat în altul.
- Laparoscopia diagnostică s-a întreprins în 7 cazuri, având următoarele rezultate: hemoperitoneum – 1 caz, lichid purulent – 4 cazuri, formațiuni de volum – 2 cazuri, cu un singur accident – perforație intestinală.

Rezumând datele clinice și rezultatele investigațiilor paraclinice, se stabilește indicația tratamentului chirurgical de urgență: pentru HDS continuă și masivă – 3 cazuri; pentru icter mecanic refractar, suspexie cr. de cefalopancreas – 2 cazuri; pentru abcse pancreatice – 4 cazuri; pentru pancreatită acută necroticopurulentă – 4 cazuri; pentru ascită-peritonită – 2 cazuri; suspexie ulcer perforat – 1 caz; pentru hemoperitoneum – 1 caz; suspexie apendicită acută – 1 caz. S-au realizat o gamă largă de operații, caracteristicile indicând discordanța dintre tabloul clinic, interpretarea modificărilor morfologice intraoperatorii și rezultatele prosecturii. Diversificarea fiind apreciabilă, o relatăm în totalitate în tabelul 2.

Reintervenții s-au întreprins în 14 cazuri, dintre care de 4 ori în 2 cazuri, într-un caz de 5 ori pentru procese purulente intraabdominale și pancreatice, iar într-un caz de 12 ori cu intenția de a stopa hemoragia din zona pancreasului.

Correspondența tabloului clinic cu rezultatele prosecturii la cei neoperați e prezentată în tabelul 3. Mortalitatea în întregul lot a fost de 19 cazuri, postoperator -14. În urma efectuării examenului morfologic, s-a stabilit coexistența a mai multor complicații: procesul supurativ pancreatic s-a asociat cu hemoragii pancreatice în 5 cazuri; ascita pancreatică în toate cazurile s-a asociat cu supurații pancreatice și peripancreatice; într-un caz s-a observat o triplă asociație: supurații, hemoragii, ascită pancreatică. Cancerul de cefalopancreas a fost infirmat în 7 cazuri. Diagnosticul de pancreatită acută necrotică, peripancreatită supurativă (4 cazuri), a demonstrat faptul că ea survine pe fundal de proces avansat de fibroscleroză pancreatică, propriu-zis de pancreatită cronică. Ca atare, includerea acestor pacienți în categoria pe care am analizat-o poate fi discutabilă.

Discuții

PC se atestă la pacienți relativ tineri, 40 ani, cu antecedente de alcoolism cronic, episoade de dureri abdominale, pierdere ponderală, diabet zaharat sau o curbă de hiperglicemie rapid ascendentă, indici evidenți ai unui sindrom de malabsorbție,

morfologic având hiperplazie de colagen, care fragmentează neuniform lobi pancreatici și focarele de scleroză care afectează parenchimul pancreatic; ducte lărgite cu produs proteic în lumen; depuneri calcare în parenchim sau în ductul principal, rareori dilatat; chisturi de retenție; proces de peripancreatită sclerogenă (9,10,11,12). Această definiție presupune apariția complicațiilor compresive – pe duoden, căi biliare, wirsung, pe axul venos, al leziunilor distrofice arteriale urmate de hemoragii, a pseudochistului de retenție. Astfel, nu se reflectă complicațiile, pseudochistul postnecrotic, supurațiile PC, ascita și pleurezia pancreatică. Suntem solidari cu cei care includ în șirul complicațiilor „episoade supraadăugate și repetate de pancreatită acută” pe fundalul PC (1,5,9,12). Aceasta contribuie la recunoașterea formei clinice de PC recurențială, recidivantă (7,13), morfologic duce la apariția pe insulele de parenchim nobil prins în platoșa de țesut fibros la pusee veritabile de PA. Ele sunt de amploare mică, circumscrise, consecința fiind pseudochisturile mici, intraglandulare sau/și abcese pancreatice, infestate *d'emble*. Persistența îndelungată a focarului infecțios, imposibilitatea detectării și stabilirii diagnosticului, absența unei tactici chirurgicale codificate, duc la apariția unor complicații septico-purulente și la deces. Este semnificativ că se suprapun pe alte complicații „clasice” ale PC – icterul, dereglări de pasaj duodenal. Au fost relatate 3 cazuri ce au suportat inițial operații derivate, ca mai apoi să fie drenate abcese pancreatice. Într-un caz s-a atestat și un ulcer – necroză a peretelui duodenal anterior, indicația operatorie fiind icterul. În cazurile de supurații a PC, există câteva puncte de vedere: a) sunt rare, circumscise și ar putea ceda sub antibioterapie complexă; b) cer o atitudine ca în supurațiile pancreatice survenite pe fundal de PA; c) ar necesita rezecție de pancreas, ce ar lichida și alte complicații ale PC cu care coexistă. În practica zilnică sunt aplicate toate metodele, numai că în cazurile de retrocedare nimeni nu le mai ia în seamă.

Cazurile de drenări externe sunt atribuite PA și doar sporadic se impun rezecțiile. Astfel 4 cazuri în studiul nostru au fost interpretate drept supurații consecutive PA necrotice, efectuându-se și operații în acest context – drenarea abceselor, bursoomentostomii ±drenajul căilor biliare. Morfologic s-a depistat proces de fibroscleroză avansat, diagnosticul de bază derivă spre PC. Acest concept – PC supurativă cu extindere peripancreatică, steatonecroză, continuă să fie discutabil. Însă având un astfel punct de vedere, se omit alte colecții supurative intraglandulare. Persistența îndelungată condiționează inevitabil decesul prin survenirea sindromului MSOF septic. Am realizat acest fapt în 5 cazuri, acestea din urmă, deși s-a intervenit operatoriu, au fost relevate la examenul necroptic. Depistarea abceselor pancreatice în cazurile de deces neoperat a constituit o surpriză neplăcută, deoarece clinico-paraclinic nu s-au manifestat și deci nu au fost suspectate. În cazuistica relatată (1,9) sunt descrise cazuri de deces unde persistă abcese pancreatice, rolul lor în evoluția bolii fiind subestimat sau atribuit evoluției PA. Se atestă, de asemenea, că colecțiile supurative ar fi o complicație tardivă a PA, suportată cu ani în urmă (10). Terapia recunoaște numai tratamentul chirurgical. Se optează pentru drenările externe (9,12). Am reușit vindecarea a 3 pacienți, în urma multiplelor reintervenții, retragerea îndelungată din viața socială în final invalidizarea.

Rezecțiile distale + splenectomie sunt motivate prin preîntâmpinarea complicațiilor secundare, a hemoragiilor, perforațiilor digestive (5,10). Supurațiile septico-purulente, angiocolita ar fi o cauză insuccesului tratamentului în PC, cifre, care ajung la 48,5% după unii autori (1).

Ascita pancreatică, de altfel ca și pleurezia pancreatică, este definită drept o exteriorizare a sucului pancreatic în cavitatea abdominală sau/și pleurală, prin intermediul unei fisurări de duct, de pseudochist sau al unei fistule cu deschidere pleurală (1,3,9,12). În cazuri mai rare este declanșată de blocajul chiliferilor limfatice, drept consecință a sindromului de maldigestie și malabsorbție (9), se menționează că ar fi consecință tardivă a PA, a sindromului de hipertensiune portală segmentară (10,15). Deși sunt descrise sporadic (4,5), mortalitatea este mare și doar în cazuri singulare survine însănătoșirea (3). Un aspect discutabil ar mai fi inactivitatea fermenților pancreatici intraperitoneal, cel puțin la început (primele 2-3 zile în cazurile noastre), ca mai apoi să se manifeste prin ascită - peritonită. Tratamentul este secvențial, accentul punându-se pe alimentare parenterală și antisecretoare, în special sandostatina. Insuccesul impune laparocenteze repetate, apoi operația (9, 12). Unii autori se pronunță categoric pentru intervenție chirurgicală din start, argumentul fiind că laparocentezele decompressive duc rapid la pierderea de lichide și de proteine a organismului, apariția complicațiilor secundare (10). În cazuistica noastră operațiile de drenaj imediat au fost urmate de scurgeri de suc pancreatic prin tubul de drenaj, de apariție a complicațiilor hemoragice (1 caz), de manifestări septice abdominale – peritonită, abcese intraabdominale ce au necesitat redrenări. Decesul a fost condiționat în final de multiple abcese pancreatice, nedectate și netratate chirurgical. Ultimul caz, cu ascită pancreatică, prin mecanism de blocaj a chiliferilor limfatice, fiind sugestiv, prezentăm observația.

Obs. A. V., F.O nr.6039/908, b., 49 ani s-a internat în clinica la 04.08.05 acuzând o suferință dureroasă epigastrică moderată, mărirea în volum a abdomenului, edeme răspândite. Anamnezic a suportat la 02.06.05 operația Puestow. Ulterior este invalidizat pentru cr. cefalopancreatic la Institutul Oncologic. Respitalizări multiple fără ameliorare. Obiectiv pacient cașectic, imobilizat la pat, edeme la membrele inferioare, în locurile declive, hipotensiv. Abdomen enorm, conține lichid liber. Proteina generală 28g/l. Se instituie terapie antisecretorie și hrănire parenterală, urmată de laparocenteza la 08.08.05, s-a eliminat 9,2 litri de lichid lăptos. După o perioadă de ameliorare minimă, se intensifică sindromul dureros, apare sindromul MSOF cu deces la 28.08.05. Morfologic pancreatită cronică pseudotumorală, calcifiantă, abces subdiafragmal drept, abces în cefalopancreas 1,2×1,2 cm. Anastomoza pancreatico-jejunală în ansă Roux pe o distanță de 1,8 cm, infirmându-se cancerul de cefalopancreas și ciroza hepatică.

De regulă cazurile de ascită necesită examen laparoscopic diagnostic.

În cazul complicațiilor PC, intră în discuție înglobarea – tromboza venelor sistemului port – v. lienalis, v. portae, v. mesenterică sup. de procesul de fibroscleroză pancreatică. Ulterior se dezvoltă sindromul de hipertensiune portală segmentară. Apariția varicelor esofagiene și gastrice, complicate sau nu cu hemoragie, determină stabilirea la acești

pacienți a diagnosticului de ciroză hepatică. Abuzul de alcool, ascita concomitentă favorizează și mai mult mimicria simptomatică. Cazuistica noastră conține un caz revelator.

Obs. C.M., F, 50 ani, F.O. nr. 1250/161 internată în secția terapie 16.05.2001 acuzând dureri moderate în abdomenul superior, edeme ale membrelor inferioare cu limitarea mișcărilor, ce se mențin pe parcursul a 60 zile. Antecedente de băutoare cronică. Obiectiv stare gravă, cașexie, hipotensivă, tahicardie, lichid liber în cavitatea abdominală, hepato- și splenomegalie. Diagnostic inițial – ciroză hepatică în st. de decompensare. Investigații: modificări biochimice nesemnificative, amilaza sanguină 48 g.l/h, Hb 73g/l, Er. $2,7 \times 10^9$ /l, leucocite $5,8 \times 10^9$ /l, nes. 15%, VSH 30 mm/h. Terapie conservatoare fără ameliorare. Evoluție trenantă spre escari, tetrapareză, sindrom de compresie a v. cava inf. Ecografie fără modificări. Peste 20 zile survine decesul. Morfologic se infirmă ciroza și cr. de origine nelocalizată. Se depistează PC cu multiple abcese cefalice, tromboza v. cava inf. cu recanalizare parțială, tromboza v. splenice, pneumonie bilaterală. Escare. (obs. 2 din tab. 2)

Tratamentul chirurgical se întreprinde, de obicei, în cazul apariției hemoragiei prin ruptura varicelor. Se optează inițial pentru terapie medicamentoasă, sondă compresivă. Operația trebuie să fie minimal traumatică – gastrotomie + sutura varicelor, ± ligatura a. gastrica sin., a. lienalis (15). Majoritatea autorilor însă pledează pentru rezecție pancreatică distală + splenectomie (5,9,10,12).

Hemoragia, în afară de cauza menționată, poate rezulta din necroza peretelui vascular în zona necrozei supurate sau a pseudochistului, mai frecvent, supurat. Sursa directă sunt arterele mari, erupte nemijlocit sau prin intermediul pseudochistului în ductul Wirsung, în tractul digestiv, în cavitatea peritoneală și în spațiul retroperitoneal. De asemenea, pot fi și arterele mici modificate anevrismal de procesul de PC, uneori de negăsit intraoperator (10). Observațiile noastre conțin 8 cazuri: hemoragii în tractul digestiv -3, unul în ductul Wirsung; intraabdominale - 4; și un caz de hemoragie atât intraabdominală, cât și intraluminală. Cazul de hemoragie Wirsungiană, fiind ilustrativ sub aspectul tematicii propuse, îl prezentăm mai jos.

Obs. P.V., 65 ani, b., F.O. 8656/1286 se spitalizează la 22.11.02 pentru HDS, melenă. Anamnezic în 2000 și 2002 s-a tratat pentru HDS având sursă neidentificată. Obiectiv, stare generală grad mediu, Hb. 62g/l, Er. $2,2 \times 10^9$ /l, Ps. 90 bătăi min., TA 90/60 mm Hg. FGDS relevă gastroduodenită erozivă. Tratament antiulceros, hemotransfuzii. Irigoscopia fără modificări. Examenе endoscopice repetate suspectează un ulcer duodenal, motiv pentru care la 12.12.02 se intervine chirurgical și se efectuează VT. anterioară, excizie Judd și piloroplastie. Evoluție postoperatorie trenantă, stază gastrică îndelungată, atonie gastrică. Histologic – mucoasă duodenală. La 27.12.05 apare icter intens, AlAT 224,8 u/l, AsAT 169,4 u/l, bilirubina totală 124, dir. 106, ind. 18 mkmoli/l. Consultă infecționistul cu rezultatul hepatită cronică. HBsAg și HCV negative. EUS repetate la 11.01.03 – căi biliare intrahepatice dilatate, colecistul deformat, conține sediment hiperecogen, CBP 11mm. În cefalopancreas formațiune de volum cu R 52mm, contur neregulat, hiperecogen cu un chist adiacent cu R 32mm. La 17.01.03 are loc operația microcolecistostomie. La 28.01.03

fistulografia indică CBP amputată de cauză cr. cefalopancreas? Pancreatită? Pe acest fundal melena se menține, cu Hb 68g/l, Er. $2,3 \times 10^9$ /l, ureea 17,4 mmoli/l indexul protrombinc 51%, bilirubina tot. 96, liantă 26, liberă 70 mkmoli/l. CT la 01.02.03. Concluzie – tumoră de cefal și corp pancreatic. PC calcifiantă. Decesul survine la 04. 02.03. Morfologic se infirmă cancerul de pancreas și se confirmă PC calcifiantă. Se mai depistează chist de retenție în cefalopancreas cu hemoragii repetate și exteriorizate prin ductul Wirsung. (cazul 1.3 din tab. 2) .

În contextul PA se atestă survenirea hemoragiilor până la 7,8% (16), în evoluția PC, complicația este mai puțin expusă. În PC tratamentul hemoragiilor se axează spre efectuarea rezecțiilor largi de pancreas – distale, cu ligatura a. lienalis la origine, când sursa este amplasată pe pancreasul corporeocaudal. Hemoragiile ce au origine cefalopancreatică necesită DPEC sau chiar duodenopancreatectomie totală (10,17). Hemostaza în focar, deschiderea PSC cu sutura vasului hemoragic și drenaj extern sunt rezervate cazurilor dificile, cu procese de peripancreatită scleroase, tare concomitente (10). Unii autori susțin că aceasta din urmă ar constitui operația de elecție (15); se mai poate folosi embolizarea angiografică a sursei (12). Chirurgia PC este bine codificată (1,5,7,8,9,10,11,12,13). Indicația principală a operației o prezintă complicațiile PC, durerea singulară nu mai persistă în arsenalul indicațiilor operatorii, deși continuă să fie citată. Rezecțiile pancreatice distale, DPEC, mai recent rezecțiile segmentare cu preservarea duodenului s-au soldat cu rezultate bune atât imediate, cât și la distanță (2,6,7,18). Neefectuarea unei operații rezecționale în cazuistica noastră, neînlăturarea complicației PC, a condiționat multiple reintervenții și rezultat nefast. În același timp polimorfismul evolutiv al afecțiunii, tarele grave concomitente, mediul socioeconomic, condiționează dificultăți în stabilirea diagnosticului și în aplicarea intervenției chirurgicale adecvate.

Concluzii:

1. Complicațiile supurative în PC sunt o realitate clinică. Survin în urma unei succesiuni a unor pusee noi de pancreatită acută pe fundal de PC, necroze, abcedare. De obicei, au localizare pancreatică greu detectabilă, mai rar cu răspândire peripancreatică. Drenările externe sunt urmate de mortalitate înaltă, rezecțiile pancreatice au rezultate incerte.
2. Hemoragiile digestive și intraabdominale survin pe fundal de PC, sunt rezultatul unui sindrom de HTP segmentară; în urma evoluției și erupției unor procese necrotico-supurative în tractul digestiv, în ductul Wirsung; în urma erupției arterelor modificate anevrismal, uneori de calibrul mic și nedetectabile. Rezecția pancreatică, cu eradicarea sursei hemoragice, reprezintă operația de elecție.
3. Ascita pancreatică este cauzată de eruperea unui duct pancreatic în cavitatea abdominală fie direct, fie prin intermediul unui pseudochist; de blocajul chiliferilor limfatice pe fundal de sindrom de malabsorbție și maldigestie, disproteinemie. Insuccesul hrănirii parenterale, al drenajului extern, suprimării funcției excretorii pancreatice impune intervenția chirurgicală de rezecție pancreatică.
4. Sindromul de HTP segmentară cauzat de PC, se asociază cu alte complicații ale PC, evoluează progresiv

spre complicații hemoragice. Prezintă indicație de rezecție pancreatică și splenectomie din momentul detectării sau suspiciunii.

5. Stabilirea diagnosticului de „pancreatită cronică” impune investigații de amploare – EUS, CT, ERCP, în vederea depistării precoce a complicațiilor și a aplicării tratamentului chirurgical adecvat.

Tab.2

Discrepanțe între tabloul clinic, aspectul intraoperator și cel necroptic.

1	2	3	4
1	1	1	1
2	2	2	2
3	3	3	3
4	4	4	4
5	5	5	5
6	6	6	6
7	7	7	7
8	8	8	8
9	9	9	9
10	10	10	10
11	11	11	11
12	12	12	12
13	13	13	13
14	14	14	14
15	15	15	15
16	16	16	16
17	17	17	17
18	18	18	18
19	19	19	19
20	20	20	20
21	21	21	21
22	22	22	22
23	23	23	23
24	24	24	24
25	25	25	25
26	26	26	26
27	27	27	27
28	28	28	28
29	29	29	29
30	30	30	30
31	31	31	31
32	32	32	32
33	33	33	33
34	34	34	34
35	35	35	35
36	36	36	36
37	37	37	37
38	38	38	38
39	39	39	39
40	40	40	40
41	41	41	41
42	42	42	42
43	43	43	43
44	44	44	44
45	45	45	45
46	46	46	46
47	47	47	47
48	48	48	48
49	49	49	49
50	50	50	50
51	51	51	51
52	52	52	52
53	53	53	53
54	54	54	54
55	55	55	55
56	56	56	56
57	57	57	57
58	58	58	58
59	59	59	59
60	60	60	60
61	61	61	61
62	62	62	62
63	63	63	63
64	64	64	64
65	65	65	65
66	66	66	66
67	67	67	67
68	68	68	68
69	69	69	69
70	70	70	70
71	71	71	71
72	72	72	72
73	73	73	73
74	74	74	74
75	75	75	75
76	76	76	76
77	77	77	77
78	78	78	78
79	79	79	79
80	80	80	80
81	81	81	81
82	82	82	82
83	83	83	83
84	84	84	84
85	85	85	85
86	86	86	86
87	87	87	87
88	88	88	88
89	89	89	89
90	90	90	90
91	91	91	91
92	92	92	92
93	93	93	93
94	94	94	94
95	95	95	95
96	96	96	96
97	97	97	97
98	98	98	98
99	99	99	99
100	100	100	100

PARTICULARITĂȚILE TRATAMENTULUI CATARACTEI SENILE MATURE ÎN ASPECTUL TEHNOLOGIILOR CHIRURGICALE MODERNE

PARTICULARITIES OF SENILE MATURE CATARACT SURGERY. MODERN POINTS OF VIEW

Rezumat

Studiul dat a urmărit scopul de a evalua avantajele și dezavantajele a două metode chirurgicale de tratament al cataractei senile mature – facoemulsificarea prin incizie corneană cu suturare și extracția extracapsulară prin incizie sclerală „în tunel” fără aplicare de suturi în cazul implantării pseudofacului nefoldabil (PMMA). S-a constatat că cea de a doua metodă oferă avantaje în reabilitarea timpurie a acestor pacienți.

Eugen BENDELIC

*Catedra oftalmologie USMF „N. Testemițanu”
Profesor Universitar, dr.hab.șt.med.*

Summary

This study evaluated the advantages and disadvantages of two methods of senile mature cataract surgery – phacoemulsification using corneal enlarged incision with suture fixation and extracapsular extraction using “tunnel” scleral incision without sutures in cases of implantation of nonfoldable (PMMA) intraocular lens. The last one offer advantages in earlier rehabilitation of patients.

Actualitatea

Cataracta senilă este cauza principală a cecității și a handicapului vizual în lume. Odată cu tendința mondială de majorare a longevității vieții crește și prevalența dereglării vederii ca consecință a tulburării de transparență a cristalinului. Astfel prevalența cataractei senile la persoanele cu vârsta 52 – 64 ani constituie 4,5%, 65 – 74 ani – 18% și 75 – 85 ani - 45,8%. Astăzi în aspect global cataracta senilă este cauza cecității la peste 15 milioane de pacienți și această cifră, fiind în continuă ascensiune, poate să atingă cifra de 40 milioane spre anul 2025 [1, 3, 4].

Tratamentul de bază al cataractei senile rămâne să fie cel chirurgical, tot odată făcându-se eforturi majore în căutarea unui tratament medicamentos efektiv, care ar putea preveni, stopa sau retarda evoluția unei cataracte. Chirurgia cataractei este unicul tratament posibil în cazul cataractei senile mature, care apare în progresul evoluției cataractei când întreg cortexul este opacifiat, cristalinul este opac, alb – cenușiu și se însoțește de o scădere marcantă a acuității vizuale până la nivel de fotosensibilitate [1, 2, 3].

Cea mai frecventă metodă chirurgicală este extracția extracapsulară a cataractei (EECC), care constă în înlăturarea parțială a capsulei anterioare, evacuarea nucleului cristalinian, aspirația cortexului cu păstrarea integrității capsulei posterioare. Modernizarea acestei metode clasice de chirurgie a cataractei a dus la utilizarea astăzi a inciziei sclerale „în tunel” și a inciziei corneene, ambele de tip valvă, care nu necesită suturarea plăgii, astfel fiind redus gradul astigmatismului postoperator. De

regulă prima din aceste două este folosită atunci când nucleul cristalinian este evacuat integru, iar cea de a doua incizie, fiind mai mică (2-4 mm), se aplică în cazul înlăturării nucleului după dezintegrarea lui cu ajutorul energiei ultrasonore (facoemulsificare). Incizia corneană condiționează implantarea unui cristalin artificial foldabil, deoarece folosirea unui pseudofac nefoldabil (spre exemplu din PMMA, semnificativ mai ieftin decât pseudofacul foldabil) necesită lărgirea inciziei cu suturarea ulterioară a acesteia. Extracția cataractei prin facoemulsificare astăzi a devenit metoda de bază în țările cu nivel înalt de dezvoltare economică și este cu atât mai avantajoasă, cu cât nucleul cristalinian este mai puțin dur, pentru înlăturarea acestuia fiind utilizată energie ultrasonoră minimă [1, 2, 3, 4].

Scopul

De a evalua avantajele și dezavantajele chirurgiei cataractei senile mature prin facoemulsificare cu incizie corneană și prin extracție extracapsulară cu incizie “în tunel” în cazul implantării pseudofacului nefoldabil cu diametrul părții optice 6,0 mm.

Material și metodă

S-a efectuat un studiu comparativ între 2 loturi de pacienți cu cataracta senilă matură (foto 1). I lot a cuprins 35 pacienți în vârsta de 63-81 ani, din ei 19 (54,29%) bărbați (tabelul 1). La acești bolnavi s-a recurs la extracția cataractei prin facoemulsificare cu incizie corneană, lărgită după înlăturarea

Tab 1.
Repartiția pacienților incluși în studiu după vârstă și sex.

		Vârsta (ani)			Total
		50-60	60-70	70-84	
Lot I	Bărbați	1 (2,0%)	1 (2,0%)	1 (2,0%)	3 (6,0%)
	Femei	1 (2,0%)	1 (2,0%)	1 (2,0%)	3 (6,0%)
Total Lotul I		2 (4,0%)	2 (4,0%)	2 (4,0%)	6 (10,0%)
Lot II	Bărbați	1 (2,7%)	1 (2,7%)	1 (2,7%)	3 (8,1%)
	Femei	1 (2,7%)	1 (2,7%)	1 (2,7%)	3 (8,1%)
Total Lotul II		2 (5,4%)	2 (5,4%)	2 (5,4%)	6 (16,2%)

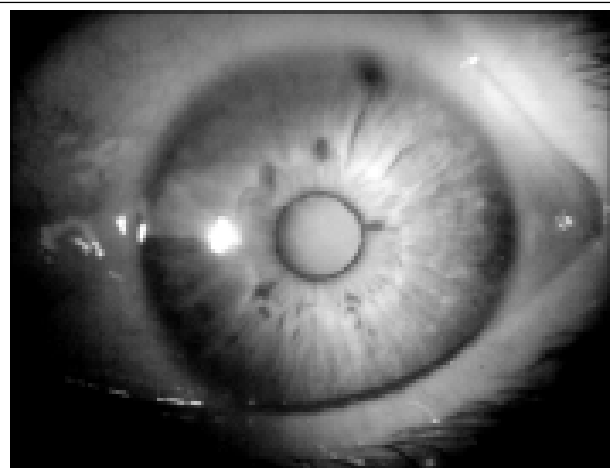


Foto 1.
Cataractă senilă matură („albă”)

nucleului și cortexului pentru a face posibil implantarea pseudofacului nefoldabil din PMMA cu diametrul părții optice de 6,0 mm (Hanita). A fost aplicată tehnica de facoemulsificare „crac and flip” cu ajutorul echipamentului „Phaco Plus”, Allergan. Ermetizarea plăgii operatorie s-a realizat prin suturare cu fir 10 (0) nylon, înlăturat la 3 luni postoperator (foto 2).

Lotul II l-au constituit 37 pacienți cu vârsta cuprinsă între 61-75 ani, din ei 22 (59,46%) bărbați (tabelul 1), managementul chirurgical constând în EECC prin incizie sclerală “in tunel” (de tip valvă) de 7-9 mm, implant de

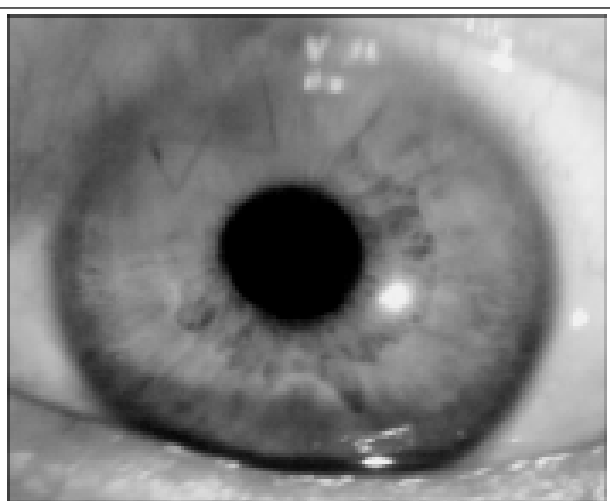


Foto 2.
Incizia corneană fixată cu sutură 10 (0) nylon la 1 lună postoperator

Tab. 2.
Dinamica acuității vizuale și gradul de astigmatism la pacienții incluși în studiu.

		Postoperator		
		1 zi	1 lună	3 luni
Acuitatea vizuală	Lotul I	0,18±0,02	0,4±0,03	0,68±0,03
	Lotul II	0,22±0,02	0,62±0,04	0,64±0,03
Astigmatism [D]	Lotul I	p>0,05 nu s-a nvestigat	p<0,0*	p>0,05
	Lotul II	p>0,05 nu s-a nvestigat	1,64±0,1*	0,99±0,07
			p<0,0*	p>0,05

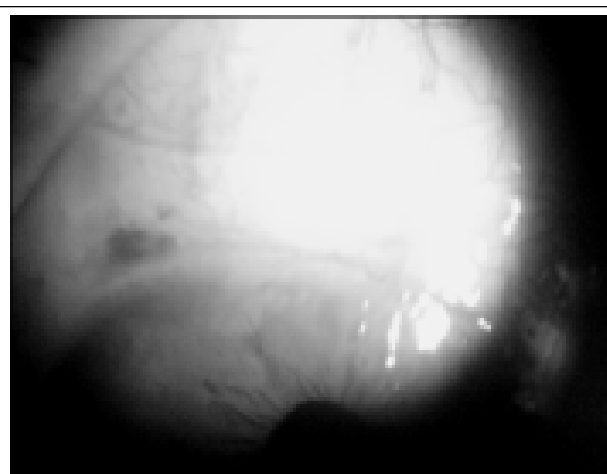


Foto 3.
Incizia sclerală „în tunel”, adaptată fără aplicare de suturi la 1 lună postoperator

pseudofac din PMMA (similar cu cel utilizat la pacienții lotului I) fără suturarea plăgii („no – stich surgery”) din considerente de autoermetizare și cu fixarea conjunctivei prin diatermocoagulare (foto 3) [2, 3].

Preoperator în toate cazurile clinice ale ambelor loturi acuitatea vizuală se afla la nivel de fotosensibilitate cu aprecierea corectă a direcției fluxului de lumină (1/” pr. luci certa).

S-au evaluat starea oculară postoperatorie precoce și rezultatele funcționale și refractometrice tardive. În acest scop a fost utilizat autokeratorefractometrul, Zeiss.

Rezultate și discuții

În perioada postoperatorie precoce la toți pacienții lotului I s-a menționat edem cornean moderat sau pronunțat, asociat în 29 (82,86%) cazuri cu descemetită. Acuitatea vizuală

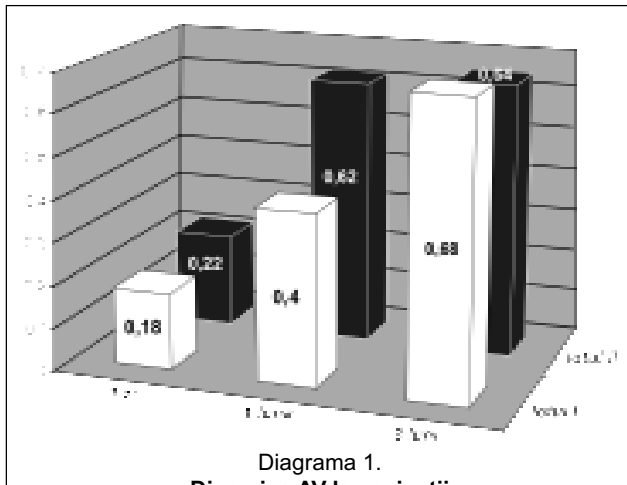


Diagrama 1.
Dinamica AV la pacienții
lotului I și lotului II

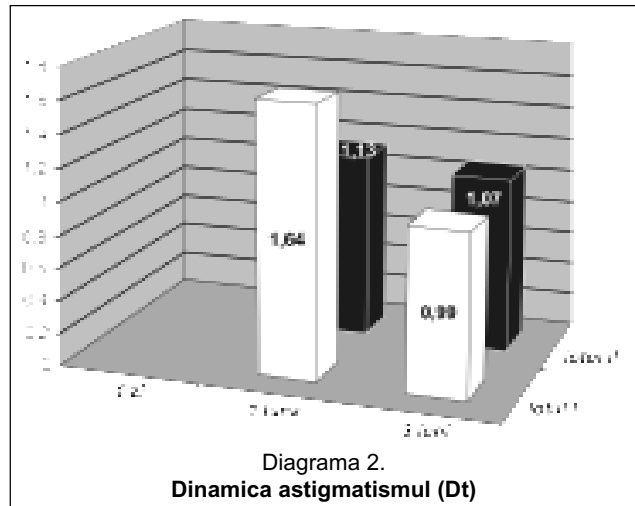


Diagrama 2.
Dinamica astigmatismul (Dt)
postoperator la pacienții
lotului I și lotului II

($M \pm m$) în prima zi postoperator în mediu a constituit $0,18 \pm 0,02$. La pacienții lotului II edemul cornean în asociere cu descemetită nepronunțată s-a menționat în 21 (56,76%) cazuri. Acuitatea vizuală la acești bolnavi în prima zi a constituit $0,22 \pm 0,02$ (tabelul 2 și diagramele 1 și 2).

Astfel s-a constatat că în prima zi postoperator AV medie ($0,22 \pm 0,02$) la pacienții operați prin EECC cu incizie sclerală „în tunel” (lotul II) ușor depășea același indice ($0,18 \pm 0,02$) la pacienții lotului I operați prin facoemulsificare fără a avea o confirmare statistică ($p > 0,05$).

Investigații refractometrice ale ochiului operat în prima zi postoperator nu s-au efectuat din considerente de tulburări tranzitorii ale transparenței corneene.

La 1 lună postoperator examenul keratrefractometric a evidențiat prezența unui astigmatism cornean în mediu de $1,64 \pm 0,11$ Dt în lotul I și de $1,13 \pm 0,08$ Dt în lotul II (vezi tabelul și diagrama 3), această diferență fiind statistic confirmată ($p < 0,01$). Acuitatea vizuală în acest termen de evaluare a constituit $0,4 \pm 0,03$ în lotul I și $0,62 \pm 0,04$ în lotul II, de asemenea fiind prezentă o diferență statistic veridică ($p < 0,01$).

Înlăturarea suturilor corneene (lotul I) la 3 luni postoperator în majoritatea cazurilor a condus la micșorarea gradului de astigmatism. La a treia zi după înlăturarea suturilor la pacienții lotului I AV a constituit $0,68 \pm 0,03$ în asociere cu un astigmatism de $0,99 \pm 0,07$ Dt. La pacienții lotului II la 3 luni postoperator s-a înregistrat o AV de $0,64 \pm 0,03$ și astigmatism de $1,07 \pm 0,07$ Dt, nefiind prezentă o deosebire semnificativă între parametrii respectivi ai ambelor loturi (tabelul 2 și diagramele 1 și 2).

Tot odată în 27 cazuri clinice (16 din lotul I și 21 din lotul II) oftalmoscopic au fost depistate modificări patologice,

care au fost cauza unei reabilitări funcționale incomplete.

Astfel rezultatele studiului au arătat că în cazul cataractei senile mature, sau cataractei „albe”, care se manifestă prin opacifiere omogenă a cristalinului cu diminuarea importantă a funcțiilor vizuale la nivel de fotosensibilitate extracapsulară a acesteia prin incizie sclerală „în tunel” cu autoermetizare (no stich - surgery) poate fi considerată mai avantajoasă comparativ cu facoemulsificarea atunci când se condiționează implantarea unui cristalin nefoldabil PMMA cu diametrul părții optice de 6,0 mm. La pacienții lotului II, supuși unei EECC, s-a înregistrat o reabilitare mai precoce din 2 considerente:

1. absența acțiunii nocive a energiei ultrasonore asupra endoteliului cornean, prezente în excesivitate în cazul facoemulsificării la pacienții lotului I din cauza unui nucleu cristalinian dur, caracteristic cataractei senile mature;
2. lipsa unui astigmatism postoperator indus de aplicarea suturilor, prezent și evident la pacienții operați prin facoemulsificare (lotul I) până la înlăturarea suturii corneene (3 luni postoperator).

Concluzii

În cazul cataractei senile mature când este implantat pseudofacul nefoldabil cu diametrul părții optice de 6,0 mm extracapsulară a cataractei prin incizie “în tunel” fără aplicarea suturilor oferă avantaje în reabilitarea timpurie a pacienților comparativ cu tratamentul chirurgical al acestora prin facoemulsificare cu incizie corneană și suturarea plăgii operatorii.

Bibliografie:

1. Basic and clinical science course. Lens and cataract. Section 11. The foundation of American Academy of Ophthalmology. 2001 – 2002. P. 66 – 68.
2. Basic and clinical science course. Lens and cataract. Section 11. The foundation of American Academy of Ophthalmology. 2001 – 2002. P. 100 – 136.
3. CHISELIȚĂ D. Oftalmologie generală. Editura Dosoitei. Iași, România. 1997. p. 174 – 191.
4. Strategies for the prevention of blindness in national programmes. A primary health care approach. Second edition. WHO. Geneva. 1997. p. 67 – 74.

REFERATE GENERALE

PLASTIA ESOFAGULUI. NIVELUL DE CUNOAȘTERE A PROBLEMEI ÎN DIACRONIE ȘI SINCRONIE (revista literaturii)

THE ESOPHAGOPLASTY: STATE OF THE ART IN THIS DOMAIN. REVIEW OF LITERATURE

Rezumat

Articolul este o trecere în revistă a literaturii referitoare la plastiile de esofag. Sunt elucidate în ordine cronologică evoluția și realizările în acest domeniu. Autorul arată avantajele și dezavantajele variantelor moderne de plastie a esofagului: plastia cu colon, jejun și stomac, relevând nivelul cunoașterii problemei la ziua de azi.

Nicolae GLADUN*
USMF „N. Testemițanu”,
Catedra Chirurgie FPM

*- Doctor în medicină, conferențiar universitar

Summary

The article presents a literature review regarding esophagoplasty procedures. The evolution of esophagoplasty techniques is shown in chronological order. The author demonstrates advantages and disadvantages of modern variants of

esophagoplasty: with colon, jejunum and stomach and reveal the state of the problem in this domain.

Istoric

Chirurgii au început relativ târziu intervențiile pe esofag, din cauza localizării acestei părți a traiectului digestiv în adâncimea organelor vitale, pericolului provocării complicațiilor grave. F.Zenker în 1877 scria următoarele: „Intervențiile radicale pe esofag rămân dorințe evlavioase, virtuale, cu speranța ca pe viitor să devină reale, neprimejdioase”.

Debuturile chirurgiei de exereză esofagiană au vizat segmentul cervical ca fiind cel mai ușor accesibil. Prima esofagectomie este realizată de A. Czerny la 2 mai 1887 la Heidelberg – esofagectomie pentru cancer de esofag cervical fără reconstrucție la o femeie de 51 ani. Prima esofagectomie cu reconstrucție este realizată în 1884 de Von Mikulicz la Cracovia – esofagectomie pentru cancer de esofag cervical, urmată de reconstrucția cu tub cutanat confecționat din tegumentele regiunii. Paradoxal este că acest segment s-a dovedit a fi și cel mai dificil pentru reconstrucția esofagului care și actualmente creează probleme deosebite în substituția adecvată.

De la primele intervenții pe esofag chirurgii s-au confruntat cu unele complicații severe ce au relevat particularitățile anatomo-funcționale ale esofagului. Unul dintre momentele principale ale chirurgiei esofagului este acela că refacerea esofagului este imposibilă fără substituția lui cu alte țesuturi, adică rezecțiile de esofag conțin două coordonate majore: problemele rezecției propriu-zise și, respectiv, problemele refacerii continuității traiectului digestiv. Acest postulat a stat la baza începutului chirurgiei reconstructive. Crearea unui nou esofag îi aparține lui H. Bircher, care în 1894 a făcut tentativa de substituție totală a esofagului din pielea tubulizată a peretelui

toracic anterior. Timp îndelungat mulți chirurghi (1,5) operau după metoda lui H. Bircher, modificând-o din totală în parțială, combinând-o cu cele viscerale (jejunale, gastrice, colice). Rezultatele fiind deplorabile prin complicații incomodante dehiscentă cu fistule cronice, macerații, dermatite, stricturi ale lumenului tubului format, funcționarea proastă a tubului în calitate de conduct, nemaivorbind de aspectul estetic mutilant și de posibilitatea malignizării, metoda a fost abandonată, rămânând în istorie, și are rol de intervenție de rezervă, în caz de impas al actului electiv operator de substituție viscerală.

În 1904 L. Wullstein studiază pe cadavre și în experiențe ideea de creare a esofagului din intestin subțire. Începutul erei de plastie a esofagului din ansa jejunală în practică a pus-o chirurgul din Lozana Cezar Roux (1857-1934), care, pentru prima dată în 1906, a operat un pacient (copil de 6 ani) cu stenoza postcaustică de esofag, croind grefă din jejun pe arcadă lungă vasculară de nutriție pe care a plasat-o în tunel subcutan presternal. Operația a reușit s-o finiseze numai peste 5 ani de zile, când după multe intervenții a racordat grefa cu esofagul cervical. Fostul discipol a lui C.Roux, chirurgul moscovit П.А.Гершен, în 1907 (peste 9 luni), repetă cu succes această operație, modernizând-o original, intervenind la o fată de 20 de ani cu stenoza a esofagului după ingerarea acidului sulfuric, finisând-o în trei luni. Acest succes mult timp a rămas nedepășit, chirurgii suportând eșec din cauza dificultăților de disecție a segmentului lung de intestin și a apariției necrozei la grefa prelevată. Astfel Tuffier în 1907 a ratat în 5 cazuri, Lambotte în 1910 avea 12 pacienți, dintre care 8 au decedat în primele zile, la alții 3 a fost nevoit să înlătore grefa pierită și numai într-un caz operația s-a

terminat cu succes. Nereușite s-au înregistrat și la Koher, Lexer, Frangheim.

Succese impresionante în practicarea substituției esofagului cu jejunul au avut chirurgii din anii 30-50 ai secolului XX, grație contribuției școlii sovietice de chirurgie și, în primul rând, remarcabilului chirurg rus С.С.Юдин, care, în perioada anilor 1928-1948, deținea un fișier personal de 318 operații de plastie pe esofag cu jejunul cu letalitatea de 9%. Ulterior, în următorii 10 ani, succesorii lui (44), perfecționând tehnica plastiilor, au efectuat încă 443 operații și au reușit să ridice rata de finisare a intervenției prin anastomoză cervicală a transplantului cu esofagul de la 43,5% la 60% și să micșoreze letalitatea la 3,8%. Rămânând dezamăgiți de rezultatele obținute prin substituția totală a esofagului cu intestinul subțire, chirurgii, în căutarea metodelor mai eficiente, au încercat să folosească alte viscere. Mai întâi Kelling din Dresda, în 1911, deoarece grefa din intestinul subțire nu putea fi mobilizată, a încercat să utilizeze în locul ei grefa din colonul transvers luat în sens isoperistaltic. În același timp Vuillet, chirurg din Lozana (Elveția), studiază pe cadavre posibilitățile realizării colonului transvers în sens antiperistaltic.

Roith, în 1919, utilizează pentru plastia esofagului colonul drept ascendent anastomozând cecul cu esofagul cervical. Adepții acestor metode au avut rezultate destul de reușite. Însă frica față de microflora colonului, complicațiile anastomotice, fistulele frecvente, impedimentele de tranzit al bolului alimentar, toleranța neclară a colonului față de conținutul gastric menține un oarecare scepticism în aplicarea acestei metode pe larg, cea ce a dus chiar la abandonarea ei timp de 20 de ani. În același timp, chirurgii acumulând experiența intervențiilor pe abdomen, au trecut cu mai multă îndrăzneală la încercările de a utiliza stomacul ca substituent în plastiile de esofag. La început Kirsch, folosind ideea gastrostomei tubulare, a croit un tub mai lung din peretele anterior al stomacului pentru grefa de substituție pe care l-a ascensionat subcutan pe torace. În 1912 chirurgul român Amza Jianu propune și efectuează pe cadavre și experimentează pe animale procedul de formare a tubului de substituție din curbura mare a stomacului prelevat anizoperistaltic cu nutriție sanguină din contul arterei gastroepiploice stângi. În 1913 Fink propune folosirea întregului stomac mobilizat anisoperistaltic. În 1920 Kirschner utilizează stomacul integral, ascensionat cervical isoperistaltic subcutan, iar capătul disecat al esofagului racordat cu ansa jejunală Roux. În 1923 Rutkovski elaborează în experiment tub preparat din curbura mare, poziționat isoperistaltic: metoda implementată în practică de Lortat-Jacob (1949), Turner, Oshawa, Lewis. Însă și cu ajutorul acestor procedee operația destul de rar se finisa cu plastia esofagului, fără să fie necesară formarea suplimentară a tubului cutanat. De aceea adepții acestor metode erau puțini și nu au avut o aplicare largă în practica chirurgicală.

În anii 50 ai secolului precedent, datorită realizărilor în anestezologie și în terapia intensivă, rolului implementării antibioticelor în practica chirurgicală, s-au obținut schimbări cardinale în domeniul plastiei de esofag.

Chirurgii francezi Orsoni, Christophe (1951), Dor, Dalmos (1953) au readus folosirea colonului în plastia esofagului ridicând-o până la operația de elecție.

Substituția esofagului cu stomacul, grație aportului marelui chirurg român Dan Gavriliu (1951), și-a menținut

prestigiul, iar prin lucrările lui Boerema (1951) a devenit operația prioritară (3,25).

Progresele actuale țin atât de ameliorarea tehnicilor inițiale, cât și de factorii adiționali, cum ar fi: sistematizarea indicațiilor pentru efectuarea acestor intervenții, o mai bună pregătire a pacienților, progresele anesteziei și ale terapiei intensive și perfecționarea achizițiilor chirurgicale moderne (sutura mecanice, folosirea mai multor echipe chirurgicale, aplicarea chirurgiei endoscopice etc.)

Indicații pentru plastia de esofag. Necesitatea rezecției și volumul exerezei esofagiene.

Din descrierea istoricului problemei abordate se vede clar că un șir de patologii necesită substituția esofagului, începând cu cancerul esofagului și a joncțiunii esofago-gastrice, stenoze postcaustice și peptice, esofagul Barrett, continuând cu achalaziile decompensate, traumatismele extinse, diverticulele gigante, tumorile benigne extinse etc. S.S. Iudin în 1954 în monografia sa celebră „Chirurgia de restabilire în obstrucția esofagului”, foarte corect a apreciat indicația comună ce întrunește toate maladiile ce necesită substituția esofagului. Pe parcursul secolului, cercetările și explorările în acest domeniu într-atât s-au specificat și sofisticat, încât fiecare nozologie este tratată individual, în funcție de desfășurarea tabloului clinic, de stadiile și de perioadele progresării maladiei, până ajung la condiții ce necesită corecție chirurgicală. Varietatea patologiilor întâlnite necesită creativitate și alegerea operației nu poate fi stabilită în mod dogmatic. Una dintre cele mai studiate patologii ce necesită de la 10,6% până la 45,9 % plastiile de esofag e stenoza postcaustică (4,9,10,16,26).

Indicațiile acceptate astăzi pentru corecția chirurgicală sunt:

- stenoza fibroasă densă, strânsă, în care toate încercările conservative de restabilire a lumenului au eșuat;
- iregularitatea marcată a lumenului esofagian și a aspectului diverticular la examenul baritat ;
- prezența complicațiilor, cum ar fi dezvoltarea periesofagitei severe, perforații și mediastenite în cursul tratamentului dilatator, stenoza piloroantrală a stomacului, fistula esofago-traheală/bronșică;
- incapacitatea de a menține prin bujare lumenul esofagului de peste 40Fr;
- inabilitatea și necooperarea pacientului în cursul tratamentului de lungă durată;
- malignizarea stricturii esofagiene (12,13,19,).

Indicațiile directe și absolute pentru tratamentul chirurgical îl are neoplasmul esofagian. Conduita chirurgicală, alegerea tipului de intervenție se decide în funcție de evaluarea stării preoperatorii a suferindului, de stadiul afecțiunii, formele histologice ale neoplasmului, aspectele de localizare topografică și extensia locală a patologiei, invazia ganglionilor regionali și de prezența metastazelor la distanță.

Conduita chirurgicală necesară de ales, rămâne un domeniu greu de codificat, din cauza atât a diferențelor de concepție în tactica tratamentului cancerului esofagian specifică diferitor școli și servicii chirurgicale, cât și a divergențelor în experiența proprie acumulată în dotarea tehnică individuală. În linii generale s-a cristalizat conduita chirurgicală ce optează pentru rezecții de esofag cu viză

oncologică. Acestea sunt rezecții standard, ca procedeul Lewis, procedeul Sweet, rezecții abdomeno-cervicale Orringer (1988), rezecții în bloc Skinner (1983), Akiyama (1988), Siewert (1988), McKeown (1988) prin trei accese în cancerul stadiilor I-II.

Operațiile cu intenție de radicalitate în stadiul III și operațiile paleative pentru oferirea unui confort acceptabil suferindului în stadiul IV (3,8,25,45).

Boala de reflux gastro-esofagian are indicații pentru corecția chirurgicală în stadiile avansate în formele complicate ca:

- esofagita cronică cu stenoză strânsă a lumenului;
- stenoze cauzate de inflamații asociate cu ulcerări penetrante;
- brahiesofag, esofag Barrett;
- suspjecția transformării maligne;
- insuccesul operațiilor antireflux efectuate anterior (15,21).

De asemenea necesită plastie de esofag și patologii ce țin de tulburările de motilitate a organului ca:

- achalazia esofagului de gr. IV, cu tablou clinicoradiologic de megaesofag;
- recidivarea insuccesului operațiilor efectuate pentru corecția achalaziei în stadiile incipiente;
- în diverticuliul giganti și complicații cu perforații/malignizări;
- esofag afectat în procese cu caracter sistemic colagenos (sclerodermia, etc.) (29);
- unele cazuri de traumatism extins a esofagului, care necesită extirpare de urgență sau excludere cu substituția lui ulterioară;
- urmările traumatiche când se dezvoltă stenozele posttraumatice strânse (20).

Problema indicației pentru extirpare a esofagului necesită o discuție aparte. Dacă în cancerul esofagian unanim este acceptată rezecția – extirpare, atunci în stricturile cicatriciale postcombustionale există controverse. Și totuși, conform datelor furnizate de Черноусов А.Ф. (45), drept indicație de rezecție a esofagului modificat cicatricial la bolnavii cu stricturi combustionale sunt:

I. Suspiciu de malignizare în strictura combustională a esofagului. Frecvența cancerizării stricturilor combustionale a esofagului oscilează de la 0,1 la 16,4%. Termenul de dezvoltare a tumorii de esofag oscilează de la 15 la 65 de ani din momentul producerii combustiunii. Perioada de pericol maxim se consideră 20 de ani după combustie (16).

II. Diverticuloza falsă de esofag.

Prezența unor prolăbări diverticulare, a unor ulcerări rebele sunt manifestările modificărilor trofice brutale în peretele esofagian și se consideră precancer. Iată de ce în astfel de cazuri, mai ales la pacienții tineri extirparea esofagului este imperativă (29). În acest cadru, în caz de bujare a esofagului, riscul de perforare este foarte înalt.

III. În efracția extinsă a esofagului deformat cicatricial, diagnosticată în primele ore după producerea perforației, la pacienții tineri este posibilă extirparea lui cu esofagoplastica unimomentană.

În asemenea cazuri drept material plastic se folosește tubul gastric sau, în situații de urgență extemporanee, se cere o disecție prea laborioasă, cum ar fi cea cu colonul.

La 15 pacienți, cu perforarea de esofag produsă în timpul dilatării sau al bujării stricturii combustionale au efectuat în extemporaneu rezecția de esofag cu plastie simultană de tub gastric cu rezultate bune.

IV „Punga oarbă” a esofagului propriu.

Uneori în cadrul executării esofagoplastiei șuntate între strictura combustională și capătul superior al esofagului se formează o pungă „cecă” oarbă. Această complicație este însoțită de senzații deranjate: algi, pirozis, prezente retrosternal după prânz. În scopul profilaxiei „pungii oarbe” Янгиев А.Х. (1985), secționează esofagul la gât și la capătul distal nesuturat aplică un dren, (9) recomandă rezecerea necondiționată a esofagului modificat cicatricial.

Plastia esofagului cu jejun

După cum am menționat mai sus, jejunul se folosea pe larg pentru crearea esofagului artificial la pacienții cu stenoze postcaustice ale esofagului clasând-o ca operație de elecție în anii 40-60 ai secolului trecut (11,22,31,36). În numeroase lucrări plastiei esofagului cu jejunul i se dădea o înaltă apreciere prin rezultatele căpătate în plan funcțional, urmărite la depărtare și considerate ca fiind excelente (7,18,36).

Momentele pozitive ale metodei sunt considerate simplitatea tehnică de executare a intervenției chirurgicale, facilitatea traumatismului operator, inofensivitatea relativă a aplicării anastomozelor digestive, rezistența peretelui jejunal, microflora anodină a intestinului subțire.

În același timp în plastia cu jejun, rar se pot forma grefe de lungimi necesare și ne confruntăm des cu necroza substituentului, această metodă este escortată de complicații precoce, ce se întâlnesc în 13-50% (23,43) cum ar fi: necroza transplantului, dehiscența anastomozelor, hemoragii, peritonită, ileus intestinal, pneumotorax, empiema. Cel mai frecvent apare dehiscența anastomozelor cervicale a esofagului cu transplant 26-70% (23).

Factorii principali ce provoacă această complicație sunt ischemia organelor anastomozate, tensionarea țesuturilor racordate, tehnica chirurgicală brutală aplicată (22,31).

Această complicație este primejdioasă mai ales în varianta plastiei pleurale, care constituie cauza principală a deceselor postoperatorii 6,5 – 44,0% (22).

Cât privește rezultatele la depărtare în plastia cu jejunul se întâlnesc 20-30% complicații tardive de ordin general ca dereglările funcționale, spasmele transplantului, hipomotricitatea lui, antiperistaltica, dumping sindrom (7,18) și schimbări organice: stenoza anastomozelor esofago-jejunale, ulcer al anastomozelor gastro-jejunale (18,36).

Cam 15% din această grupă de pacienți au nevoie de intervenții iterative (31). Aceste impedimente au fost și sunt bariere serioase, care diminuează aplicarea pe larg a acestei metode de plastie. Deci cercetarea metodelor noi de plastie și perfectarea lor este continuă.

Pentru a lungi grefa din intestinul subțire, au fost propuse o mulțime de procedee:

- circumcizia seromusculare de pe capătul oral a transplantului lăsând numai tunica mucoasă (27) ce lungea transplantul, însă agrava circulația sanguină, incizia circulară a tunicii seroase lungeste grefa cu 3-5 cm mobilizarea radixului mezoului intestinului subțire

prin incizia peritoneului parietal și prin prepararea unghiului ileocecal (37), grație căreia a putut să aplice anastomoza directă esofago-grefală la 60% din cazuri; - antrenarea vascularizației grefei prin ligaturarea preventivă a ramurilor radiale ale arcadelor intestinale (17).

Pentru ameliorarea irigației sanguine a grefei se propuneau procedee care, în fond, se reduceau la două principii: de micșorare a dimensiunii transplantului sau de asigurare a nutriției prin sursă adăugătoare de vascularizare.

Experimental și practic s-a demonstrat că micșorând dimensiunea organului, menținând aceeași sursă de irigare, măriți potența viabilității lui. Ballivet (1950) recomandă a înlătura partea distală de anse neformative de grefă, fără a influența asupra lungimii pediculului vascular.

Metodica ameliorării vascularizării transplantului jejunal, prin aplicarea anastomozelor vasculare a unei artere proximale din mezoul grefei cu artera mamară sau una din arterele cervicale a elaborat-o experimental E.Ю. Кроменко (1921), în clinică a implementat-o în 1946 Longmire.

П.И. Андросов în 1952 a aplicat cu aparate anastomoze vasculare a ramurii 2-a a. mezenterice cu artera gastroepiploică dreaptă înregistrând rezultate pozitive în 15 cazuri. Esofagoplastica cu grefă din jejun vascularizat din două surse (2,7) au aplicat Т.А. Суворова, Р.А. Тоцаков (1962).

În 1959 B.Seidenberg, S.Roseak, E.Hurwitt (1959) au comunicat despre transplantarea cu succes segmentului de intestin subțire liber prin revascularizarea cu anastomoze vasculare între o ramură a arterei radiale din mezou și artera tiroidă inferioară pe stânga, între vena din mezou și vena facialis. В.И. Попов, В.И. Римин (1961, 1965) au folosit transplantarea de intestin liber pe anastomoze vasculare în reconstrucția defectelor faringo-esofagiene cervicale. Nakayama în 1970 comunică despre efectuarea a 50 operații prin transplantarea liberă de segment intestinal folosind și segment din sigma în 22 cazuri. Transplantarea de segmente intestinale libere a fost studiată de mai mulți autori (23,28,38,43).

În timp metodele nou apărute de substituție a esofagului (cu colonul, cu stomacul), având avantajele vizibile față de cele jejunale le-au restrâns aplicarea lăsându-le în umbră, făcându-le tot mai puțin populare. Aplicarea jejunului rămâne indicată în special la pacienții la care stomacul este implicat în procesul patologic ori la care colonul nu poate fi folosit. La interpoziție jejunală se recurge și când a eșuat încercarea de plastie cu colonul ori stomacul. Puțini autori folosesc plastia primară cu jejunul și în substituția esofagului, când leziunile lui sunt limitate. Își menține aplicarea grefonul jejunal, liber transplantat și revascularizat, care capătă un imbold nou în implementarea tehnicilor microchirurgicale sofisticate și este mai solicitat realizând rezultatele foarte bune (7,11,18,22,31,32,36).

Plastia de esofag cu colon

Actualmente această variantă de esofagoplastie se utilizează la 40-85% de bolnavi cu stricturi combustionale ale esofagului. Alegerea colonului pentru esofagoplastie nu e deloc întâmplătoare. Lungimea acestui segment de intestin variază între 2-3 metri. Sustragerea chiar a unei părți importante de colon nu cauzează disfuncții relevante în sistemul digestiv (17,35).

Conform datelor existente, avantajele principale ale autogrefei cu colon față de cea cu jejun le constituie (2,6,9,10,11,14,23,28) :

- 1) tipul magistral constant și fiabil al perfuziei sanguine;
- 2) influența minimă asupra digestiei, în caz de sustragere a unor segmente de lungime importantă de colon;
- 3) forma rectilinie a grefei, care, de obicei, nu formează anse nedorite;
- 4) rezistența mai bună la agresiunea sucului gastric și a hipoxiei;
- 5) posibilitatea de a diseca o grefă de orice lungime pertinentă cu o perfuzie sanguină stabilă.

Actualmente majoritatea chirurgilor execută plastia de esofag cu colon într-un singur timp, utilizând variate metode și procedee, tehnici originale (38).

Pentru formarea unui esofag artificial se utilizează atât colonul ascendent, cât și descendent, precum și colonul transvers în poziționare iso- sau anisoperistaltică. Alegerea segmentului de colon pentru esofagoplastie și modul de amplasare a grefei rămân obiectul unei discuții interminabile.

Astfel o serie de autori optează pentru plastia cu segmentul drept al colonului, cu o porțiune de ileon în poziționare isoperistaltică (14). În opinia lor conservarea valvei ileocecale ar asigura profilaxia regurgitării din grefa de colon. Astfel se facilitează formarea și a anastomozei digestive la gât cu ileonul sub aspect pur chirurgical (2).

Alți autori preferă esofagoplastia cu jumătatea dreaptă a colonului, incluzând un segment de ileon, formând o anastomoză ileocecală longitudinală pentru a suprima valvula ileocecală și a preveni balonarea cecului (37).

Împotriva utilizării colonului ascendent cu valvulă ileocecală se pronunță Bassiouny (6). Cercetările multiple ale autorilor menționați susțin că formarea transplantului din hemicolonul drept cu utilizarea celei mai active părți din punct de vedere fiziologic, cum este valvula Baughn, dereglează esențial funcția tractului digestiv. Rezecția unghiului ileocecal duce la intensificarea motoricii intestinului gros, la dereglarea absorbției substanțelor nutritive și în cazuri grave, la sindromul de malabsorbție. În afară de aceasta, hemicolonul drept are o vascularizare cu caracter ramificat, ceea ce împiedică formarea transplantului de lungimea necesară, contribuind la dereglări ischemice (32).

Литвиненко Л.М în cercetarea anatomică despre vascularizare demonstrează că numai în 76% se poate forma transplant de lungimea necesară. Iar Черноусов А.Ф., Андрианов В.А., 1987, 1991 menționează că rezultatele la distanță în plastia cu colonul drept s-au dovedit a fi mai puțin reușite.

Alți autori utilizează pentru efectuarea esofagoplastiei colonul transvers și hemicolonul stâng, plasându-l în poziția antiperistaltică (10).

Unii autori preferă esofagoplastia cu colonul transvers și segment de colon descendent în așezarea isoperistaltică – procedeele R. Christophe (1951) В.И. Попов (1957) (23). După părerea acestor autori, hemicolonul stâng se bucură de mai multe avantaje:

- este mai lung de cât colonul drept;
- are diametrul mai mic decât diametrul cecului, care este

în mediu cu 3-4 cm mai mare decât a colonului descendent și sigmoid;

- fisura aperturii superioare a toracelui, delimitată de trahee, de manubriu, precum și de pediculi mușchilor sternocleidomastoidieni e destul de îngustă;

- rolul lui digestiv este relativ mic;

- esențial este specificul vascularizării lui – arcadele vasculare sunt de tip magistral, ceea ce în majoritatea cazurilor permite formarea transplantului de lungimea necesară cu irigația fermă.

Din acest motiv protecția grefei formate din colonul ascendent spre gât, prin tunelul retrosternal, poate fi periclitată (14).

Anume din cauza inconvenientelor enumerate o parte din chirurghi, care odinioară aplicau plastia de esofag cu colon ascendent, incluzând un segment de ileon, au abandonat metoda și au trecut la formarea esofagului artificial din colonul transvers sau descendent (2,10,23,34,37).

Numeroase investigații efectuate la diferite termene de catamneză postcolo-esofagoplastică asupra bolnavilor cu amplasare iso și anisoperistaltică a grefei nu au surprins deosebiri esențiale în funcționarea esofagului reconstituit (42). Colonul se adaptează bine la noile condiții de funcționare în calitate de esofag substituent. Din acest motiv ni se pare puțin argumentată tendința de a executa doar un singur tip de plastie de esofag cu colon.

Alegerea metodei de plastie cu colon a esofagului depinde, în primul rând de extinderea și de localizarea stricturii, de prezența și de gradul leziunilor asociate a faringelui, de particularitățile arhitectonicii vasculare a transversului și de integritatea tuturor segmentelor colonului.

Unii autori recomandă anastomoze cologastrice cu corpul stomacului sau mai sus, la cardiac (37). Alții relatează tangențial despre varianta aplicării anastomozei cologastrice pe peretele posterior al stomacului (6).

Anastomoza grefei cu esofagul în cavitatea pleurală sau la gât se modelează diferit. Astfel numeroși autori preferă anastomoza „T-T”, cu cest scop segmentul cervical al esofagului se rezeacă, iar capătul aboral se suturează transfixiant (41).

Inconsistența anastomozelor digestive în plastie de esofag cu colon are o frecvență de la 10,2-35,5% și constituie cauza principală a letalității postesofagoplastie cu colon – de la 10,4-57,0 % (3,35,38). Dintre cauzele principale ale acestor complicații fac parte particularitățile anatomo-fiziologice nefavorabile ale esofagului: absența seroasei a repaosului fiziologic la nivelul anastomozei, defectele tehnice, diminuarea proprietăților regenerative ale organismului de pe urma disfagiei îndelungate, infectarea țesuturilor pe linia racordării grefei (34,14,42).

Funcția esofagului reconstruit cu colon în termenele îndepărtate de observație în majoritatea cazurilor este satisfăcătoare, deși uneori apar diferite simptome și sindroame patologice (37,41). În literatura de specialitate a fost descrisă așa-numita „tahikinezia grefei” manifestată prin reținerea bolului alimentar în esofagul reconstruit până la 2 ore și mai mult (23,35).

O complicație mult mai redutabilă a plastiei de esofag cu colon o constituie regurgitația deosebit de caracteristică

pentru amplasarea anisoperistaltică a grefei, mai ales în perioada postoperatorie imediată (10,14,45). Una dintre cele mai frecvente complicații în catamneza îndelungată o constituie stenoza anastomozei esofagocolice, care se instalează frecvent pe fundalul dehiscentei ei în perioada postoperatorie precoce (25).

Stricturile cicatriceale ale anastomozei esofagiene în majoritatea cazurilor se tratează cu succes aplicând bujarea și dilatarea cu balon hidrostatic (26).

Rareori, în caz de eșec al acestui tratament, se impune o reintervenție reconstructivă sau corecția endoscopică a anastomozei (33).

Una dintre cele mai redutabile și severe complicații ale plastiei de esofag cu colon o constituie ulcerele peptice ale grefei situate în regiunea anastomozei cologastrice și care evoluează, de obicei, pe un fundal de reflux colita gravă, din cauza propulsării în esofagul reconstituit a conținutului gastric agresiv (6,23,37).

Ulcerul peptic poate să se complice prin hemoragii, precum și prin stenoze cicatriceale ale anastomozei cologastrice. Pornind de la cele expuse, toate tentativele de constituire a anastomozei de tip antireflux trebuie considerate ca argumentate.

Una dintre complicațiile tipice ale plastiei de esofag cu colon o constituie formarea unei pungi oarbe a esofagului restant, când anastomoza la gât se aplică latero-lateral, iar nivelul superior al stricturii e situat mult mai jos de anastomoză (2,42).

Staza alimentară „pungă oarbă”, regurgitația care s-ar complica cu pneumonii aspirative, esofagita gravă însoțită de dureri pronunțate pe traiectul esofagului, pot servi drept indicații de operații reconstructive (14,39).

S-a constatat că grefa cu colon, în timp, are tendința să se lungească, din care motiv în unele cazuri pot să apară diverse cuduri și torsiuni ale grefei. În acest caz se formează anse supranumerare și pungirea lor. Toate acestea pot conduce la perturbarea tranzitului alimentar prin esofagul reconstituit, chiar până la anihilarea tranzitului, ceea ce va impune o reintervenție reconstructivă (17,35).

Considerăm totuși că cea mai gravă complicație a perioadei postoperatorii îndelungate este, ca și în cazul esofagoplastiei șuntate de jejun, malignizarea stricturii cicatriceale a esofagului rămas (19).

În ceea ce privește amplasarea grefei, cea mai practicabilă în prezent este calea retrosternală de protrație a grefei la gât, ea asigurând cel mai direct și mai scurt canal în mediastinul anterior (în intervalul interpleural) sau în spațiul retrosternoprefascial (28,31,36,37). În opinia majorității autorilor constituirea tunelului retrosternal este o manoperă puțin laborioasă și relativ inofensivă, deși literatura semnalează cazuri de lezare a venelor cervicale magistrale și a vaselor toracice interne pe parcursul constituirii tunelului.

Poziționarea retrosternală a grefei asigură un efect cosmetic acceptabil și o protecție fiabilă a grefei contra leziunilor mecanice. I.I. Miteașin (1971) menționează că regimul termic constant și oscilațiile presiunii intratoracice, legate de actul de respirație, contribuie la o mai bună funcționare a esofagului reconstruit, când acesta e amplasat în tunelul retrosternal față de amplasarea lui subcutană.

Traiectul transpleural oferă posibilitatea de a utiliza pentru plastie o grefă mai scurtă, deoarece într-o serie de cazuri nu apare necesitatea de protrație până la gât, ci doar până la marginea superioară a stricturii esofagiene, ceea ce rezolvă problema „pungii oarbe” (39,44). Cu toate acestea recursul la anastomoze digestive intrapleurale sporește considerabil riscurile operaționale (13,8). Mult mai rar s-a practicat protrația grefei de colon spre gât (29). De la începutul anilor 80 ai secolului trecut tot mai des se recurge la rezecția transhiatală și la extirparea esofagului cu esofagoplastia ulterioară unimomentană cu colon, mai ales în cazurile în care utilizarea stomacului pentru esofagoplastie este imposibilă sau contraindicată (12,19,25).

Poziționarea grefei de colon (iso sau anisoperistaltică) se alege conform principiilor de abordare. Astfel unii autori, ori de câte ori au posibilitatea, recurg la esofagoplastia cu colon descendent isoperistaltic cu pediculul vascular a. colica stângă sau sigmoidă, însă această variantă de formare a esofagului reconstituit uneori este unica soluție după o plastie eșuată cu colon ascendent, soldată cu necroza grefei (15,45). Mulți autori nu acordă o importanță prea mare poziționării grefei considerând, pe bună dreptate, că scopul principal constă în recuperarea tranzitului digestiv, ceea ce s-a rezolvat cu succes prin esofagoplastia anisoperistaltică cu colon descendent, având pedicul vascular pe artere colica medie, aceasta fiind mai viguroasă (2,35,38). În acest mod avantajul principal al plastiei cu colon în stricturile combustionale ale esofagului (inclusiv în cele asociate cu leziuni ale faringelui și ale stomacului) constă în posibilitatea de a forma în toate cazurile o grefă de orice lungime necesară și cu perfuzie sanguină stabilă pentru anastomozare la gât cu esofagul rezecat sau cu faringele.

Principalul dezavantaj al esofagoplastiei șuntate cu colon constă în consecințele sale nefiziologice și în persistența pericolului de malignizare a esofagului modificat cicatriceal, rămas în mediastin.

Plastia de esofag cu stomac

În ultimul timp crește popularitatea rezecției transhiatale și a esofagoplastiei retromediastinale unimomentane subtotale sau totale cu stomacul integral, însă mai frecvent cu o grefă tubulară croită din el, cu anastomoza la gât (1,13,21,37,41). Stomacul tubulizat în totalitate, vascularizat prin pedicul gastroepiploic drept, a oferit cele mai bune rezultate.

Experiența acumulată a demonstrat că plastia de esofag cu stomac este mult mai avantajoasă decât cea cu colon, mai ales în neoplasmale esofagiene (12,19,25). Stomacul este substituentul tehnic cel mai ușor de realizat pentru substituirea esofagului din următoarele motive:

- **primo**, stomacul e situat în vecinătate imediată de esofag;
- **secundo**: posedă o irigare sanguină abundentă și stabilă și o deosebită putere plastică;
- **tertio**, la bolnavi, după plastia esofagului cu stomac se recuperează mai repede alimentația per orală în perioada postoperatorie precoce și, în plus, se păstrează succesiunea naturală a tranzitului bolului alimentar prin tubul digestiv, ceea ce ameliorează calitatea vieții

pacientului după plastia de esofag, se conservează capacitatea gastrică și se menține confortul alimentar;

- **quarto**, executând plastia de esofag cu stomac se aplică o singură anastomoză, plus la toate, după o astfel de operație, tranzitul abdominal este aproape de cel fiziologic, deoarece la actul digestiv participă toate compartimentele intestinale (21,36,37,41).

Această operație captivează prin ergonomia executării, mai ales când se folosesc aparate speciale de sutură, iar lipsa anastomozelor în cavitatea abdominală permite a evita complicații interesând capetele anastomotice (3, 26,30,42,).

Precum semnaleză numeroși autori, perfuzia sanguină a stomacului este atât de perfectă, încât lăsând doar artera gastroepiploică dreaptă, el își păstrează viabilitatea și poate fi lesne protras până la apertura superioară a toracelui. În cadrul investigațiilor s-a constatat o mare saturație oxigenică a țesuturilor grefei gastrice față de cea colică atât intraoperator, cât și în diferite termene de catamneză post esofagoplastică (40,42). Însă utilizarea stomacului integral pentru plastie de esofag are anumite restricții. Uneori, în urma disfagiei îndelungate, stomacul își reduce considerabil dimensiunile și nu întotdeauna poate fi protras spre gât. Alungirea lineară a stomacului e împiedicată de mica sa curbura. Pentru a spori mobilitatea stomacului, se folosește mobilizarea duodenului după Kocher. Uneori duodenul se mobilizează împreună cu ramura sa inferioară orizontală și cu capul pancreasului.

Prin numeroase investigații s-a demonstrat că mobilizarea stomacului integral cu păstrarea perfuziei sanguine din artera gastro-epiploică dextra în unele cazuri este însoțită de insuficiență circulatorie în porțiunile sale proximale, ceea ce poate servi drept cauză a necrozei peretelui gastric în perioada postoperatorie precoce. Perfuzia insuficientă a grefei gastrice, deosebit de pregnantă în porțiunile sale proximale, este cauza principală a dehiscentei anastomozelor cervicale. Irigarea cu sânge a porțiunii proximale a stomacului, mobilizat în acest mod, se realizează din anastomozele arteriale extraorganice, care în 24% dintre cazuri lipsesc. În astfel de situații perfuzia se păstrează datorită anastomozelor intraorganice. Este importantă existența rețelei vasculare submucoase în menținerea vascularizației porțiunii superioare a gastroplastiei între teritoriul gastroepiploic drept și marea tuberozitate (17,32).

După cum au arătat cercetările comparative ale vascularizării stomacului, inclusiv prin doppler-fluorometru laser, rezecția cardiei și micii curburi cu formarea unui tub relativ îngust (lumen 2,5-3 cm) permite a ameliora considerabil perfuzia sanguină a părții proximale a grefei gastrice isoperistaltice pe artera gastroepiploică dreaptă și a mări considerabil lungimea ei, ceea ce permite o anastomoză cervicală nu numai cu esofagul, ci și cu faringele (32).

Formarea tubului isoperistaltic din marea curbura de-a lungul a. gastro-epiploice drepte este un proces mai laborios, însă permite a preleva o grefă suficient de viabilă, cu 7-10 cm mai lungă, cu posibilitate de protrație până la faringe (12,34, 41).

Urmărirea în catamneză a funcționării esofagului reconstituit la pacienții, care au suportat extirparea esofagului cu plastie retrosternală cu stomac, colon și la cei cu esofagoplastie șuntată cu colon în poziționare retrostrenală a

relatat că cele mai acceptabile rezultate au fost înregistrate la bolnavii care au beneficiat de esofagoplastie cu stomac.

Una dintre complicațiile ce survin la bolnavii în catamneza, după extirparea esofagului cu plastia unimometană prin tub gastric, o constituie refluxul duodeno-gastric. Refluxul apare din cauza diferenței de presiune intraluminală în tub gastric situat în retromediastin și duodenul situat în cavitatea abdominală (37,41).

În acest mod principalul avantaj al extirpării esofagului cu esofagoplastie unimomentană retromediastinală cu stomac

(de preferat cu tub gastric isoperistaltic) în afecțiunile esofagului îl constituie calitatea sa fiziologică înaltă, intervenția ergonomică, numărul minim de complicații vital periculoase, profilaxia malignizării esofagului modificat cicatricial și catamneza favorabilă. Există părerea că recursul la tub gastric isoperistaltic, modelat din marea curbură și protras prin mediastinul posterior, după extirparea esofagului, constituie intervenția optimă și radicală la bolnavii cu neoplasm al esofagului și stricturi combustionale.

Bibliografie:

1. AGHA F.P., ORINGER M.B., AMENDOLA M.A. Gastric interposition following transhiatal esophagectomy: radiography evaluation., *Gastrointestinal. Radiol.*, 1985, Vol 10, nr.1, p.17,24.
2. AHMAD SA, SYLVESTER KG, HEBRA Aet all., Esophageal replacement using the colon: is it a good choice?, *J Pediatr Surg.* 1996 Aug;31(8):1026,30;
3. AKIYAMA H., TSURUMARU M., WATANABE G. Development of surgery for carcinoma of the esophagus ,*Amer. J. Surg.*, 1984., V. 147., N 1., P. 9, 16.
4. ANDERSON KD, ACOSTA JM, MEYER MS, SHERMAN NJ. Application of the principles of myotomy and stricture plasty for treatment esophageal strictures., *J Pediatr Surg.* 2002 Mar;37(3):403,6.
5. BARRETT NR: Chronic peptic ulcer of the esophagus and "oesophagitis", *Br. J. Surg.*, 38: 175 1950
6. BASSIOUNY IE, AL, RAMADAN SA, AL, NADY A. Long term functional results of transhiatal oesophagectomy and colonic interposition for caustic esophageal stricture. *Eur J Pediatr Surg.* 2002 Aug;12(4):243,7
7. BHATHENA HM. Free jejunal transfer for pharyngo, esophageal reconstruction. *Acta Chir Plast.* 2002;44(4):120,3.
8. CASSON AG, PORTER GA, VEUGELERS PJ. Evolution and critical appraisal of anastomotic technique following resection of esophageal adenocarcinoma. *Dis Esophagus.* 2002;15(4):296,302.
9. CHERNOUSOV AF, ANDRIANOV VA, CHERNOOKOV AI, et al., [Esophagoplasty with the colon in flap patients with burn strictures of the esophagus], *Khirurgiia (Mosk).* 2003;(7):50,4.
10. CONSTANTINOIU S., BĂRLA R., HANNA A., IOSIF „Reconstructia esofagiana cu colon stang anizoperistaltic in stenozele postcaustice”, *Al XXI,lea congress national de chirurgie 2002*, pag 127.
11. DESCHAMPS C. Use of colon and jejunum as possible esophageal replacements , *Chest Surg. Clin. N. Am.*, 1995., V. 5., N 3., P. 555, 569
12. DRAGOMIR CR., STOIAN M., SCRIPCARIU V., "Esofagoctomia transhiatală în tratamentul afecțiunilor benigne și maligne ale esofagului", *Al XXI lea congres național de chirurgie*, pag 117.
13. ERCAN S, RICE TW, MURTHY SC, RYBICKI LA, BLACKSTONE EH. Does esophagogastric anastomotic technique influence the outcome of patients with esophageal cancer? *J Thoracic Cardiovascular Surg.* 2005 Mar;129(3):623,31.
14. FURST H, HARTL WH, LOHE F, SCHILDBERG FW. Colon interposition for esophageal replacement: an alternative technique based on the use of the right colon. *Ann Surg.* 2000 Feb;231(2):173,8.
15. GADENSTATTER M., HAGEN J., DEMEESTER T., RITTER M. et al. Esophagectomy for unsuccessful antireflux operations., *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1998., V. 115., N2., P. 296, 300.
16. GERZIC ZB, KNEZEVIC JB, MILICEVIC MN, JOVANOVIC BK. Esophag'ocoloplasty in the Management of post corrosive strictures of the esophagus. *Ann Surg* 1990;
17. GOLSHANI S.D., LEE C., CASS D., THOMAS A., MANDPE A.H. Micro vascular „supercharged” cervical colon : minimizing ischemia in esophageal reconstruction. , *Ann. Plast. Surg.*, 1999., Vol. 43., No 5., P. 533, 538.
18. HEITMILLER RF, GRUBER PJ, SWIER P, SINGH N. Long, segment substernal jejunal esophageal replacement with internal mammary vascular augmentation. *Dis Esophagus.* 2000;13(3):240,2.
19. HUTTL TP, WICHMANN MW, GEIGER TK, et al., echniques and results of esophageal cancer surgery in Germany. *Langenbecks Arch Surg.* 2002 Jul;387(3,4):125,9. Epub 2002 Apr 30. T
20. IONESCU M., TOMULESCU V., POPOVICI A., Clinica de Chirurgie., Spitalul Clinic Fundeni „Stenozele esofagiene postcaustice”, *Al XIX lea congres național de chirurgie, București*, 18,22 mai, Vol.93,1998, editura celsius.
21. KAUER WKH, PETERS JH, DEMEESTER TR et al. Mixed reflux of gastric and duodenal juice is more harmful to the esophagus than gastric juice alone: The need for surgical therapy re,emphasized. *Ann Surg* 1995; 222:525,531.
22. KNEZEVIC J, RADOVANOVIC N, SIMIC A, et all., *Acta Chir Iugosl.* 2003;50(4):79,83.
23. NOGUCHI T, UCHIDA Y, HASHIMOTO T, et all., *Nippon Geka Gakkai Zasshi.* 2001 Sep;102(9):647,52.
24. NOGUCHI T, UCHIDA Y, HASHIMOTO T, et all., Reconstruction of the cervical esophagus using a free transverse colonic graft: report of a case with upper esophageal web and carcinoma. *Dis Esophagus.* 2003;16(2):135,8.
25. ORRINGER MB, MARSHALL B, IANNETTONI MD. Transhiatal esophagectomy for treatment of benign and malignant esophageal disease, *World J Surg.* 2001 Feb;25(2):196,203.
26. PLESA D., DANILA N., CHIFAN M., LUPASU CR., NEACSU N., *Tratamentul chirurgical al stenozele esofagiene postcaustice* ., *Al XIX,lea congres național de chirurgie, București*, 18,22 mai, Vol.93,1998
27. RAFFENSPERGER JG, LUCK SR, REYNOLDS M, SCHWARTZ D. Intestinal bypass of the esophagus., *J Pediatric Surg.* 1996 Jan;31(1):38,46
28. RENZULLI P, JOERIS A, STROBEL O et all, Colon interposition for esophageal replacement: a single, center experience. *Langenbecks Arch Surg.* 2004 Apr;389(2):128,33.

29. RIBETTE M, BARRAT C: Colonie Esophagoplasty for Benign Lesions. *Ann. Chir.* 49 (2):133,7, 1995.
30. SABISTON, TALBERT JL. Corrosive strictures of the esophagus, in *Principles of Surgery*.1997.
31. SCHULTZ,COULON HJ. Jejunum interposition after cervical esophageal resection., *Dis Esophagus.* 2001;14(1):13,6.
32. SEKIDO M, YAMAMOTO Y, MINAKAWA H, et al., Use of the "supercharge" technique in esophageal and pharyngeal reconstruction to augment micro vascular blood flow. Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Surgery. 2003 Sep; 134(3):420,4.
33. SOLT J., MOIZS M., OROVICA A., GARDOS A. et al. Postoperative ischemic jejunal stenosis treated with ballon catheter dilation and Wallstent implantation., *Endoscopy.*, 1997., V. 29., N 5., P. 409 ,412
34. STONE MM, FONKALSRUD EW, MAHOUR GH et al., *Ann Surg.* 1986 Apr;203(4):346,51. Esophageal replacement with colon interposition in children.
35. THOMAS P., FUENTES P., GUIDICELLI R., REBOUD E. Colon interposition for esophageal replacement: current indications and long, term function., *Ann. Thorac. Surg.* , 1997., V. 64., N 3., P. 757 ,764.
36. TOMITA R, TANJOH K, FUJISAKI S Total gastrectomy reconstructed by interposition of a jejunal J pouch withpreservation of hepatic vagus branch and lower esophageal sphincter for T2gastric cancer without lymph node metastasis. *Hepatogastroenterology.* 2004 Jul-Aug;51(58):1233-40.
37. VON FLUE M., METZGER J., HARDER F. Ileocecal interposition graft as gastric replacement after total gastrectomy and distal esophagectomy., *Arch. Surg.*, 1997., V. 132., N 9., P. 1038, 1042.
38. WATANABE N, HOMMA S, MATSUO et al., Spectral analysis of colonic intraluminal pressure in patients who received a colonic replacement following radical esophagectomy., *Smooth Muscle Res.* 2004 Feb;40(1):15-24.
39. WATSON T., DEMEESTER T., KAUER W., PETERS J., HAGEN J. Esophageal replacement for end- stage benign esophageal disease., *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 1998.- V. 115.- N 6.- P. 1241- 1247
40. WU MH, TSENG YT, LIN MY, LAI WW. Esophageal reconstruction for hypopharyngoesophageal strictures after corrosive injury., *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001 Apr;19(4):400-5.
41. YILDIRIM S, KOKSAL H, CELAYIR F, ERDEM L, ONER M, BAYKAN A., Colonic interposition vs. gastric pull-up after total esophagectomy., *J Gastrointest Surg.* 2004 Sep-Oct;8(6):675-8.
42. YONG HAN, QING-SHU CHENG, XIAO-FEI LI, XIAO-PING WANG. *World J Gastroenterology* 2004;10(19):2846-2849 *World Journal of Gastroenterology*.
43. ZAMFIR D., POPESCU G., CARMEN FRICU " Necroza partiala de transplant ileo-colic: rezolvarea chirurgicala", Al XXII-lea congres national de chirurgie, Volum de rezumate, Supliment al revistei Chirurgia .Martie – aprilie, vol.99, nr 2/2004 Tg Mures – Sovata 5-8 Mai 2004.
44. ПЕТРОВ Б.А., СЫТНИК А.П. Искусственный пищевод из тонкой и толстой кишки., М.: Медицина, 1972.- 184 С.
45. ЧЕРНОУСОВ А.Ф., АНДРИАНОВ В.А., ДОМРАЧЕВ С.А., БОГОПОЛЬСКИЙ П.М. Реконструктивная и восстановительная хирургия при раке и доброкачественных заболеваниях пищевода , *Анналы РНЦХ РАМН.* - 1998. - Вып.7. - С.154-158.

PRINCIPII DE TRATAMENT ȘI REABILITARE A PACIENȚILOR CU TROMBOZA VENELOR PROFUNDE A MEMBRELOR INFERIOARE

PRINCIPLES OF THE TREATMENT AND REHABILITATION IN THE PATIENTS WITH DEEP VEIN THROMBOSIS OF THE LOWER LIMB

Rezumat

Tromboza venelor profunde (TVP) este una din problemele actuale ale medicinei moderne, care în cazul unui tratament neadecvat, poate duce la o formă gravă de insuficiență venoasă cronică, invalidizare și deces. În articol sunt reflectate unele aspecte ale programului de tratament și reabilitare a pacienților cu TVP.

Oleg CONȚU¹, Dumitru TABAC², Eduard BERNAZ³
*Catedra Chirurgie FPM, USMF „N. Testemițanu”,
SCR, secția chirurgie vasculară*

¹-dr. în med., asist. univ.; ²-șef secție chirurgie vasculară, specialist principal al MSPS al RM; ³-asist. univ.

Summary

Deep venous thrombosis (DVT) of the lower limb is an actual problem of the modern medicine, which can lead to the severe forms of chronic venous insufficiency, disablement and lethality in cases of the inad-

equat treatment. Article reflected some aspects of treatment program and rehabilitation of patients with DVT.

Introducere

Implementarea unui sistem efectiv de tratament și reabilitare a pacienților cu tromboza venelor profunde este una din problemele actuale ale medicinei clinice. Acest fapt este condiționat de o creștere permanentă a frecvenței TVP, care atinge 160 cazuri la 100000 populație. Morbiditatea ridicată este condiționată de modul contemporan de viață (hipodinamia, abuzurile alimentare, surplusul de greutate etc.), creșterea traumatismului, dereglările congenitale și dobândite tot mai frecvente ale homeostazei, răspândirea bolilor oncologice, administrarea necontrolată a preparatelor hormonale. În cazurile unui tratament neadecvat TVP poate duce la o formă gravă de insuficiență venoasă cronică (IVC) a membrelor inferioare și invalidizare. Un pericol vital îl reprezintă de asemenea și tromboembolia arterelor pulmonare (TEAP). Discuțiile principale, care apar în jurul soluționării problemelor TVP sunt: 1. crearea unui sistem comun de profilaxie a TVP în grupurile cu risc înalt; 2. prevenirea TEAP în cazurile apariției trombozei venoase; 3. perfectarea și standardizarea tratamentului TVP; 4. implementarea în practica ambulatorie a unui complex de măsuri de reabilitare, indicate tuturor pacienților, care au suportat TVP.

Simptomatologie

TVP are un tablou clinic destul de strident și evoluează în două stadii: *Stadiul preedematos*, caracterizat prin tahicardie, care depășește frecvența corespunzătoare temperaturii, stare de neliniște, semne locale, dintre care atrag atenția: durerea spontană la nivelul gambei sau al musculaturii plantare, greutatea sau șchiopătarea, durerile la dorsoflexia piciorului sau la presiunea maselor musculare locale. Se mai

constată o ușoară infiltrare a țesuturilor, cu creșterea temperaturii locale, cianoză discretă și, uneori, dilatarea venelor superficiale.

După câteva ore sau zile apar semnele evidente ale *trombozei venoase*: edem relativ dur la palpare, cald, alb, strălucitor chiar, dureri intense care persistă un timp, dar scad pe măsura constituirii edemului, hidrartroză a genunchiului și, uneori, adenopatie discretă inghinală. Examenle de laborator nu sunt specifice (creșterea VSH, leucocitoză etc). Testele de hipercoagulabilitate sanguină sunt foarte rar pozitive.

Tromboza venoasă debutează obișnuit la nivelul gambei și se propagă spre venele femurale. Destul de des leziunile sunt bilaterale, chiar dacă unul din membre este aparent normal. Când tromboza afectează o venă distală simptomatologia este ștearsă, când interesează un mare trunchi venos (femurala, iliaca), semnele sunt evidente, edemul voluminos cuprinzând tot membrul pelvian.

Tratamentul trombozei venelor profunde

Suspectarea TVP deja este o indicație absolută pentru spitalizarea de urgență a pacientului. Dacă permit circumstanțele, pacientul trebuie internat într-un staționar de angiochirurgie sau cel puțin de chirurgie. Numai în lipsa lor bolnavul se va spitaliza într-un staționar terapeutic.

Polimorfismul manifestărilor clinice ale TVP frecvent impun necesitatea diferențierii de patologii care au un tablou clinic analogic (hematoame intermusculare, miozite, entorse musculare, artrite etc.). Acest fapt induce necesitatea unor investigații suplimentare, actualmente cele mai informative fiind scanarea ultrasonografică duplex și flebografia cu contrast.

Doplerografia ultrasonografică nu are o importanță diagnostică independentă, având o rată înaltă de rezultate

pseudonegative în cazurile formelor neocluzive de tromboză.

Programul de tratament al TVP include:

1. oprirea creșterii și răspândirii trombului;
2. prevenirea TEAP;
3. restabilirea permeabilității lumenului venei.

În caz de TVP este obligatoriu repausul la pat, cu imobilizare și ridicarea membrului afectat deasupra poziției inimii. Oprirea creșterii și răspândirii trombului poate fi atinsă prin terapie anticoagulantă care presupune o consecutivitate a anticoagulanților direcți (heparină, fragmină, fraxiparină etc.) și indirecti (trombostop, fenilin etc.). În lipsa contraindicațiilor heparina nefracționată se administrează în doza nictimerală de 450 Un / kg corp. În funcție de căile de administrare este calculată doza pentru o administrare prin împărțirea dozei nictimerale la numărul de injecții (8 injecții la administrarea intravenoasă cu periodicitatea de 3 ore, 3 injecții la administrarea subcutană cu periodicitatea de 8 ore). Pentru atingerea maximal rapidă a efectului anticoagulant este util ca prima administrare i/v să fie în doza de 5000 Un în jet, iar restul prin intermediul infuzomatului. Durata heparinoterapiei este individuală și în mediu constituie 7-10 zile. În același timp doza de heparină trebuie concordată cu timpul de coagulare (optimal este alungirea lui de 1,5-2 ori față de normă). Actualmente pentru terapia cu anticoagulante a TVP sunt utilizate pe larg heparinele cu masă moleculară mică (HMMM). Acțiunea lor selectivă, predominant anti-Xa, prolongează efectul antitrombotic și scade frecvența hemoragiilor cauzate de administrarea heparinei. Enoxaparina și Dalteparina se administrează câte 100 U/kg 2 ori/zi subcutan iar Nadroparina câte 90 U/kg 2 ori/zi.

Cu 3-4 zile până la anularea heparinei trebuie indicate anticoagulante indirecte. Eficacitatea lor este estimată după nivelul indexului protrombinic, mărimea căruia trebuie să fie în limitele 45-60%.

În ultimii ani pentru standardizarea evaluării eficacității terapiei cu anticoagulante este utilizat indexul INR, care rezultă din raportul timpului de protrombină al pacientului (PTp) și timpului de protrombină de control (PTcontr). Efectul anticoagulant se consideră atins, dacă INR este mai mare de 1,5. Durata administrării anticoagulanților indirecti este de 3-6 luni, din motiv că anume în această perioadă recidivele sunt cele mai frecvente.

De rând cu anticoagulantele în tratamentul TVP este argumentată administrarea preparatelor hemoreologice (reopoliglucin, derivate ale pentoxifilinei, acidului nicotinic) și a antiinflamatoarelor nesteroidiene. Necesitatea ultimelor (preferate sunt derivatele ketoprofenului, diclofenacului) este dictată de reacția inflamatorie din partea peretelui venei și de sindromul algic prezent.

Un grup aparte îl constituie remediile fleboactive cu Phlebodia (Diosmin 600), care nu numai ameliorează drenajul venos și limfatic, dar și micșorează permeabilitatea capilarelor, măresc tonusul peretelui venos, scad edemul. Aceste preparate se administrează pe parcurs 4-6 săptămâni.

Utilizarea antibioticelor în TVP necomplicată este neargumentată. Excepție pot face cazurile însoțite de streptodermii și alte procese supurative ale pielii, prezența unor plăgi postoperatorii sau traume, diabet zaharat etc.

Pentru profilaxia TEAP, în afara terapiei cu anticoagulante, care în mare măsură o previne, în cazul trombilor flotanți sunt utilizate diferite metode chirurgicale: trombectomia, implantarea cava-filtrelor, plicația venei cave inferioare cu sutură mecanică.

Perioada activă de formare a trombului constituie în mediu 3 săptămâni. Ea se scurtează în cazul unei terapii adecvate și se alungește în cazul unei conduite terapeutice incorecte. Rezultatul TVP în marea majoritate de cazuri este sindromul posttromboflebitic al membrului inferior. În funcție de evoluția trombozei, poate avea loc recanalizarea lumenului venei sau obliterarea ei definitivă.

Reabilitarea după trombozele venelor profunde

TVP evoluează în altă stare patologică – boala posttromboflebitică (BPTF). Ea este caracterizată de dezvoltarea unui sindrom de insuficiență venoasă cronică și de o progresare rapidă a schimbărilor trofice ale pielii.

Programul de reabilitare a TVP include:

1. profilaxia recidivelor patologiei;
2. compensarea refluxului venos și evitarea progresării BPTF;
3. adaptarea socială a pacientului cu păstrarea nivelului calității vieții.

La baza profilaxiei recidivelor se află tratamentul sau înlăturarea factorilor triadei Virchow: leziunea endotelială, staza sanguină și hipercoagulabilitatea. O acțiune fleboprotectoare, după cum a fost menționat, o au phlebodia, anavenolul, troxerutina etc.

Pentru accelerarea fluxului sanguin sunt necesare mișcări de contracție a mușchilor membrului inferior. Pacienților li se recomandă un regim dinamic activ cu limitarea ortostatismului vertical. Efortului fizic trebuie mărit treptat începând cu 1-1,5 ore de primblare cu pauze.

Tratamentul compresiv este indicat pe un timp îndelungat la toți pacienții, care au suportat TVP, uneori chiar pe toată viața. Bandajul elastic pentru utilizare de lungă durată trebuie să fie confecționat din țesătură densă, cu conținut de bumbac nu mai puțin de 50%. Caracteristic pentru bandajele de calitate este întinderea bandajului într-o singură direcție – în lungime. Bandajarea trebuie efectuată în poziție orizontală a piciorului de la degete, cu acoperirea călcâiului, iar fiecare tur trebuie să acopere precedentul cu 2/3. Ca alternativă al bandajului pot fi folosiți ștrampi și ciorapi elastici speciali (clasa repectiv II și III), care creează o presiune în diapazonul 40-50 mm Hg. Acestor condiții corespund de exemplu ciorapii și ștrampii Varisma®.

Răspândirea trombului pe vena cavă inferioară, stările după implantarea cava-filtrului sau cava-plicația, care provoacă o flebohipertensie în ambele membre inferioare, sunt indicații pentru bandajul compresiv bilateral.

TVP suportată este o contraindicație absolută către contracepția hormonală. La rândul său TVP nu exclude graviditatea, dacă nu a fost însoțită de o tromboembolie masivă a arterei pulmonare sau nu a provocat o dereglare severă a hemodinamicii. Totuși după TVP riscul de tromboembolie crește și din acest motiv pacienta trebuie să se afle sub supravegherea obstetricianului și flebologului.

Toți pacienții, care au suportat TVP, necesită dispanserizare și expertiză a capacității de muncă. În varianta

cea mai bună ei vor fi luați la evidență în centre specializate de flebologie sau angiologie. În primul an sunt necesare 3 examinări ale medicului, iar în continuare, în lipsa acuzelor, una.

În concluzie menționăm, că programele de tratament și reabilitare, adaptate la cazul concret, permit de a influența efectiv și benefic procesul trombotic, împiedică apariția recidivelor și contribuie la restabilirea activității sociale a pacientului.

Bibliografie:

1. GARCIA-FUSTER MJ, FORNER MJ, FERNANDEZ C et all. Long-term prospective study of recurrent venous thromboembolism in patients younger than 50 years. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2005;34(1):6-12.
2. GOLDHABER SZ. Venous thromboembolism: an ounce of prevention. *Mayo Clin Proc.* 2005 Jun;80(6):725-6.
3. HAAS S. Management of venous thromboembolism. *Hamostaseologie.* 1998. Vol. 18. p. 18-26.
4. HEDENMALM K, SAMUELSSON E. Fatal venous thromboembolism associated with different combined oral contraceptives: a study of incidences and potential biases in spontaneous reporting. *Drug Saf.* 2005;28(10):907-16.
5. OGAWA T, HOSHINO S, MIDORIKAWA H, SATO K. Intermittent pneumatic compression of the foot and calf improves the outcome of catheter-directed thrombolysis using low-dose urokinase in patients with acute proximal venous thrombosis of the leg. *J Vasc Surg.* 2005 Nov;42(5):940-4.
6. TORBICKI A., VAN BEEK E. J. R., CHARBONNIER B. et al. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Europ. Heart J.* - 2000. - Vol. 21. - p. 1301-1336.
7. Флебология: Руководство для врачей. Под ред. Акад. В.С. Савельева. М. Медицина. 2001, 664 с.

Prezentat la redacție 03.01.2006

ACTUALITĂȚI ETIOPATOGENICE ÎN SEPSIS. REVISTĂ BIBLIOGRAFICĂ

NOWADAYS ETIOLOGY AND PATHOGENESIS OF SEPSIS. A REVIEW

Rezumat

Autorul expune, în baza analizei datelor bibliografice din ultimii 15 ani, concepția contemporană a etiopatogenei sepsisului și a schimbărilor survenite în ultimii ani în atitudinea societății medicale asupra acestei patologii. Sunt prezentate datele epidemiologice, etiologia, diagnosticul și esențialul manifestărilor clinice ale infecției generalizate. În patogeneza sepsisului este menționat rolul citokinelor, poziția centrală a afectului endotelial și al alterărilor microcirculatorii în evoluția disfuncției de organe. Este documentată importanța modificărilor genetice în manifestarea fenotipului septic.

Ion BALICA¹

*Catedra Chirurgie FPM,
USMF "N. Testemițanu"*

1 - dr. în med., șef secție chirurgie toracică

Summary

Based on analysis of bibliographic data of the last 15 years, the author presents nowadays etiopathogenesis of sepsis and the changes in attitude of medical society on this

severe pathology. Epidemiology, etiological data, diagnosis and clinic of generalized infection are outlined. The important role of cytokines, central position of endothelial cells and microcirculatory alterations on perpetuation of severe sepsis are stressed. The importance of genetic polymorphism on susceptibility to infection is documented.

Sepsisul sever, definit ca sepsis cu disfuncție acută de organe, este asociat cu morbiditatea și mortalitatea înaltă, iar dezvoltarea tipurilor noi de terapie depinde de înțelegerea mecanismelor de generalizare a infecției. Patofiziologia sepsisului sever implică un răspuns complex, integrat al organismului, ce include activarea a multiplelor celule, mediatori, sisteme ale organismului. Un rol important în acest proces îl are alterarea funcției celulei endoteliale (CE), endotelul fiind un component esențial în medierea fenotipului septic.

Actualmente au avut loc schimbări radicale în problema sepsisului: s-a modificat viziunea asupra procesului septic și fiziopatologiei sale, s-au efectuat tentative de standardizare a definițiilor sepsisului, comunitatea medicală internațională a abordat integral acest flagel al medicinei contemporane, care în fiecare zi curmă mii de vieți omenești pe glob.

Obiectivul acestei reviste este relatarea cercetărilor și a realizărilor din ultimii 15 ani, care au schimbat profund viziunea tradițională a sepsisului și a complicațiilor sale, fiind axată pe abordarea următoarelor momente:

- onstituirea forului internațional al sepsisului (International Sepsis Forum - ISF), a Companiei de Supraviețuire a Sepsisului (SSC - Surviving Sepsis Campaign) și declarația de la Barcelona;
- epidemiologia sepsisului contemporan;
- manifestările clinice și diagnosticul curent al sepsisului;
- viziunea actuală a fiziopatologiei/patogenezei sepsisului: rolul citokinelor;

- poziția centrală a endotelului vascular și al microcirculației în sepsis;
- Importanța mutațiilor genetice în sensibilitatea organismului uman la infecție.

Pentru zilele noastre este caracteristică abordarea integrală a problemei sepsisului, cu implicarea atât a întregii comunități medicale internaționale, cât și a guvernelor, organizațiilor umanitare, etc. (declarația de la Barcelona și prin organizarea ISF -International Sepsis Forum și a SSC (Surviving Sepsis Campaign) - companiei de supraviețuire a sepsisului [1]). Actualmente sepsisul este privit ca un pericol internațional, la fel ca și cancerul sau afecțiunile cardiovasculare. La Congresul 15 anual al intensivistiilor europeni (2 -3 octombrie 2002 - The European Society of Intensive Care Medicine, The Society of Critical Care Medicine, The International Sepsis Forum) din Barcelona s-au propus acțiuni comune împotriva sepsisului, fiind declarate următoarele cifre: 1400 pacienți sucombă în fiecare zi pe glob de sepsis, 30% dintre bolnavi decedază în timp de o lună după stabilirea diagnosticului de sepsis, iar numărul morților prin sepsis e mai mare decât cel al decedaților de cancer de sân sau de colon. În ultima zi a Congresului, Vallet B și De Backer D. au prezentat **Declarația de la Barcelona**, care conține programul global al campaniei de supraviețuire a sepsisului „Surviving Sepsis Campaign”, axat pe reducerea mortalității de 28 zile în sepsis cu 25% în 5 ani [1]. Obiectivele acestei campanii sunt de a mediatiza descoperirile și studiile consacrate sepsisului și de a le aduce la cunoștință medicilor,

pacienților care au supraviețuit sepsisul, rudelor, pentru ca, împreună cu ei și în colaborare cu guvernele statelor să fie recunoscut sepsisul ca o prioritate de tratament, de studiu și de alocare de fonduri. Planul de acțiune conține 6 puncte:

1. aducerea la cunoștința medicilor, guvernelor, agențiilor de sănătate, sponsorilor financiari a datelor despre creșterea incidenței sepsisului și a mortalității înalte în sepsis;
2. ameliorarea diagnosticului precoce al sepsisului prin elaborarea și răspândirea unor definiții clare, relevante clinic;
3. sporirea frecvenței utilizării de către medicii curanți a tratamentelor și a intervențiilor adecvate, urgentarea aplicării lor la timp, prin elaborarea și diseminarea unor ghiduri de tratament;
4. informarea, suportul, educarea medicilor implicați în tratamentul sepsisului, în ceea ce vizează toate aspectele diagnosticului, intervențiile și tratamentul sepsisului, prin întocmirea standardelor de tratament;
5. elaborarea rețelei de ameliorare și de accelerare a accesului pacienților septici la tratamentul post ATI și de consiliere (consultație);
6. inițierea dezvoltării ghidurilor generale, acceptate la nivel local în toate țările.

Campania de supraviețuire a sepsisului are 3 faze:

1. introducerea SSC la conferința ESICM în Barcelona 2002
2. expertiza internațională a diagnosticului și managementul sepsisului (a debutat în 2003 și fiind publicat ghidul (bazat pe evidențe) al managementului sepsisului sever și al șocului septic în 2003/2004)
3. crearea standardului global de tratament al sepsisului.

Epidemiologie

În 1990, Centrul de Tratament și Prevenire al Infecțiilor CDC (the Centers for Disease Control and Prevention) din SUA a raportat 450000 cazuri de septicemie anual cu peste 100000 decese. Recent Angus et al. 2001 [2] a raportat 750000 cazuri anuale de sepsis în SUA, cu o mortalitate generală de 28,6%. Studiile europene prezintă cifre ale mortalității în sepsisul sever de peste 50% [3]. În 1995 numărul deceselor de sepsis sever reprezenta 9,3% dintre toate decesele înregistrate în SUA, costul tratamentului unui caz de sepsis sever/șoc septic în această țară fiind de \$22 100, iar cheltuielile anuale ale sistemului de sănătate din SUA pentru tratamentul sepsisului fiind de \$16.7 mlrd. Conform datelor Angus DC et al. 2001, incidența sepsisului este în creștere cu 1,5% anual. S-a stabilit că sepsisul decurge similar în diferite țări de pe glob (America, Europa, Australia etc.), iar sepsisul sever constituie o problemă serioasă, actualmente și în perspectivă, pentru sistemele de sănătate din întreaga lume [4,5]. Studii epidemiologice în sepsis au stabilit că frecvența lui descrește pe măsura creșterii severității procesului septic (tabelul 1).

Pacienții cu răspuns inflamator mai pronunțat au o frecvență mai mare a sepsisului și o mortalitate mai înaltă (tabelul 2), din cauza dezvoltării mai frecvente a complicațiilor - SDRA, CID, IRA, ȘS.

Tab. 1.

Incidența formelor sepsisului (modificat după Pittet D. 1995, Sands K. 1997)

Autori	SRIS (%)	Sepsis (%)	Sepsis sever (%)	Șoc septic (%)
Frausto et al.	7	16	20	46
Pittet et al.	6	0	38	58
Savo et al.	27	38	52	82
Jones, LCWES	23	0	38	58

SRIS - sindromul răspunsului inflamator sistemic

Tab. 2.

Mortalitatea în diferite faze ale sepsisului (modificat după Pittet D. 1995)

Autori	SRIS (%)	Sepsis (%)	Sepsis sever (%)	Șoc septic (%)
Frausto et al.	7	16	20	46
Pittet et al.	6	0	38	58
Savo et al.	27	38	52	82
Jones, LCWES	23	0	38	58

Etiologia sepsisului contemporan

Studiile ultimilor ani accentuează asupra pericolului infecțiilor bacteriene, sepsisul contemporan fiind cauzat de bacterii patogene grampozitive și gramnegative și fungi [6,7]. Verificarea bacteriologică a infecției este raportată în 51% cazuri. În 52.1% cazuri sunt depistate bacterii gram-pozitive, în 37.5% - gram -negative, în 4.7% - polimicrobiene, 4.6% - fungice și în 1.0% - anaerobi. Infecțiile grampozitive au crescut la o rată medie de 26.3% pe an, din cauza infecțiilor nosocomiale cu MRSA (Methicillin -Rezistant Staphylococcus aureus). Focarele principale primare ale infecțiilor sunt: infecțiile tractului respirator (40-44%), infecții genitourinare (9-18%) și intraabdominale (9-14%).

Sepsisul gramnegativ este cel cu Enterobacteriaceae (E coli, Klebsiella, Pseudomonas aeruginosa), izvorul fiind plămâni, abdomenul, tractul urinar; este indus de LPS din membrana externă a celulei bacteriene gramnegative. Celulele gazdei au proteina de legare a LPS (LPS binding protein - LPS -BP), care aderă la LPS -ul bacterian, transferându-l spre CD14 - o proteină ancorată pe stratul extern al membranei plasmatică, dar care există și ca o proteină plasmatică solubilă (ea unește LPS de celulele endoteliale, CD14 negative). CD14 este localizat în spațiul extracelular și deci nu poate induce activarea celulară fără un coreceptor transmembranar de transducție a semnalului. Acest coreceptor pentru LPS - este receptorul Toll-like 4 (TLR4).

Sepsisul grampozitiv este provocat de stafilococi (Staph. aureus și coagulasa - negativ) și de streptococi (Str. pyogenes, Str. viridans, Str. pneumoniae), sursa constituind-o infecțiile cutanate și ale țesuturilor moi, pulmonare, ale sângelui, cateterele intravasculare. Sepsisul grampozitiv este declanșat prin 2 mecanisme: producerea de exotoxine cu acțiune de superantigeni și prin stimularea celulelor imune de către

componentele peretelui celular al bacteriilor grampozitive (peptidoglican, lipoproteine, acid lipoteichoic). Bacteriile grampozitive lipsite de exotoxine, produc SS prin intermediul receptorului Toll-like 2 (TLR2). Superantigenii sunt molecule ce se leagă de celulele prezentatoare de antigen și de lanțurile receptorilor T limfocitelor; în acest mod sânt activate masiv T limfocitele cu producerea de citokine proinflamatorii. Exemple de superantigeni le constituie enterotoxinele stafilococice, exotoxinele pirogene streptococice, toxic shock syndrome toxin -1 (TSST -1).

Manifestările clinice ale sepsisului gram-diferit sunt diverse (ex. sindromul șocului toxic streptococic, meningococcemia, urosepsisul cu *E. coli*, pneumonia cu *Ps. aeruginosa*); secreția TNF alfa este diferită în sepsisul grampozitiv și în cel gramnegativ; aceste observații sugerează posibilitatea existenței răspunsului imun specific la fiecare patogen, mediat de un patrn molecular deosebit și de receptori de recunoaștere specifici. Răspunsul imun înăscut este specific tisular și bacterian - aceasta este sugerat de faptul că diferite produse bacteriene se leagă de diferiți receptori Toll-like.

Din cauza predominării septicemiilor gramnegative, rolul grampozitivilor în patogeniza SS a fost mai puțin studiat, presupunându-se că răspunsul imun la ei este similar celui prezent la gramnegativi. Actualmente, bacteriile grampozitive au devenit mai frecvente în sepsis, numărul lor egalându-se cu celui al bacteriilor gramnegative. Recunoașterea lor de către celulele organismului este diferită, spre deosebire de LPS, asociat de membrana celulară sau solubilă, cele grampozitive sunt identificate prin contactul peptidoglicanelor de pe membrane, prin acidul lipoteichoic sau prin toxinele solubile extracelulare. Descoperirea receptorilor TLR a stabilit aceste diferențe de recunoaștere a patogenilor de către celulele organismului [9]: endotoxina bacteriilor gramnegative este recunoscută prin complexul de suprafață membranară CD14 -TLR4, pe când peptidoglicanele și acidul lipoteichoic sunt identificate prin intermediul TLR2 și mai puțin a TLR4. Calea semnalară intracelulară pentru TLR4 și TLR2 este similară, ambii receptori fiind membri ai superfamiliei receptorului IL-1 și folosesc kinazele asociate acestui receptor. Sunt evidente elemente comune în răspunsul la gram-pozitive și la gramnegative, inclusiv eliberarea de TNFalfa și IL-6, precum și a hemokinelor, dar sunt diferite eliberarea de IL-1 β , IL-18 și expresia genelor patogen specifice care contribuie la răspunsul inflamator.

Manifestări clinice și diagnosticul curent al sepsisului

Cele mai frecvente semne clinice ale sepsisului sunt cele ale SRIS (febră, tahicardie, tahipnee, leucocitoză) și ale disfuncției de organe (injuriu pulmonar acut/SDRA, insuficiență renală acută, șoc, etc.) Marcherii de laborator ai inflamației sunt IL-6, IL-8, TNFalfa, proteina C reactantă, PCR, procalcitonina PCT [10,11]. La majoritatea pacienților septici este observată activarea cascadei de coagulare: creșterea nivelului D-dimerului (100% pacienți), scăderea nivelului circulant al proteinei C (90%), la mai puțin de 50% dintre ei este depistat sindromul coagulării intravasculare diseminate CID, caracterizat prin activarea coagulației,

depozitarea fibrinei în microcirculație și ocluzii trombotice sau hemoragii [12].

Diagnosticul tradițional al sepsisului include cultura fluidelor, cel mai credibil fiind rezultatul pozitiv al însămânțărilor sângelui, urinei, lichidului cerebrospinal, a secrețiilor bronșice etc. Din păcate, simptomele clinice ale sepsisului sunt frecvent depistate în lipsa culturilor pozitive. Un moment negativ este durata analizei microbiologice, în majoritatea cazurilor peste 24 -48 ore.

Dacă este posibil, ar fi binevenită obținerea probelor bacteriologice până la debutul antibioterapiei, care este de importanță majoră pentru succesul terapeutic. În sepsis sunt recomandate 2-3 hemoculturi din venele periferice, fără interval între prelevări (pentru a nu întârzia începutul tratamentului). În infecțiile de cateter și în pneumoniile asociate cu ventilatorul se recomandă culturile cantitative. În infecțiile țesuturilor moi și intraabdominale se recomandă obținerea mostrelor adecvate, fiind nesalutate însămânțările din drenuri sau prin drenuri.

Sistemele automate contemporane de cultură, bazate pe aprecierea pH-ului sau a prezenței CO₂ au timp de detecție a microbului de 11 -31 ore și rata rezultatelor fals-pozitive și fals negative de 2% -3%. O metodă tehnologică de vârf depistează bacteriile în concentratele trombocitare timp de 3 minute.

Genetica aplicativă devine importantă în diagnosticul sepsisului. O metodă curentă este determinarea secvențelor ADN comune pentru toate bacteriile, astfel la cercetarea a 7 tulpini grampozitive și 123 gramnegative s-a depistat gena comună 16S rRNA; gena *mecA* este specifică tulpinilor MRSA, iar prezența 18S rRNA indică infecție cu *Candida albicans*. Folosirea tehnicii reacției de polimerizare în lanț (PCR - *polimerization chain reaction*) are o eficiență diagnostică de 100%, în timp de 5 -6 ore. În viitor ea ar putea înlocui metodele culturale curente de diagnostic în sepsis [13].

Determinarea cantitativă a biomarkerilor necesită tehnice ELISA, imunoluminometrică, citometrică. Aplicarea acestor metode în clinică este foarte scumpă și, la moment, încă limitată. Catalogul proteinelor asociate cu sepsisul include citokinele, hemokinele, moleculele de aderență, receptorii solubili, proteinele de fază acută [11]. Factorul necrozei tumorale (TNF) este inițiatorul activării răspunsului organismului și al cascadei citokinice ulterioare în infecții; în endotoxemie concentrația lui crește de 24 ori (față de cea de dinaintea infecției), ajungând la 828 ng/L la 2 ore după provocare. Utilitatea diagnostică a TNF este insuficientă în diferențierea inflamației, din cauza a sensibilității și specificității joase. Concentrația TNF în studiile clinice este sub 100 ng/L, efectele TNF sunt dependente de doză. Dificultățile cu TNF în sepsis sunt legate de rolul central al citokinei, perioada scurtă de înjumătățire (17 min.), concentrațiile mari ale receptorilor solubili p55 (sTNF -RI) și p75 (sTNF -RII) în sepsis. Familia IL-1, inclusiv IL-1, IL-1 β , IL-1ra este de asemenea asociată cu sepsisul, dar utilitatea diagnostică a determinării IL-1beta în sepsis este minimală, din contra, concentrațiile IL-1ra sunt considerabil mari la pacienții septici, fiind la adulți 2-31 $\mu\text{g/L}$ (în mod normal nedetectabile). IL-6, similar TNF, este implicată în răspunsul precoce al organismului la provocarea bacteriană, valorile în sepsis la adulți fiind de 300 -2700 ng/L față de 100 ng/L din SIRS; sensibilitatea și specificitatea sunt de asemenea joase. Valorile

hemoatractantului IL-8 sunt crescute în sepsis la adulți, dar majoritatea studiilor remarcă utilitatea diagnostică a proteinei marker în sepsis la nou-născuți având sensitivitate de 92% și specificitate de 70%. Dintre citokinele antiinflamatorii în sepsis mai importantă este IL-10, care inhibă TNF, IL-1, IL-6, IL-12, IL-18 și transcripția genelor responsabile de producția lor prin inhibarea translocăției factorului nuclear -B (NF -B). În sepsis valorile IL-10 au fost de 22–383 ng/L, nedetectabile la martori. IL-10 este mărită și în condițiile nonseptice, demonstrând participarea citokinei în răspunsul general compensator antiinflamator.

Un alt biomarker prezent în sepsis este proteina C reactantă (PCR), o proteină de fază acută, implicată și în coagulare [14]. Fiind opsonina bacteriilor grampozitive cu sporirea fagocitozei, PCR crește în perioada tardivă a sepsisului la valori de 12 - 159 mg/L, valorile în SRIS fiind de 13–119 mg/L, ceea ce îi conferă PCR o sensitivitate și sensibilitate slabă. PCR reacționează specific cu una dintre fosfolipide - fosfatidilcolină, în rezultat: PCR leagă în sânge toate toxinele microbiene care au în componența lor fosfatidilcolina (LPS); PCR circulă în sânge în asocierea unui complex cu lipoproteine cu densitate foarte joasă, suprafața cărora este tapetată cu un monostrat de fosfatidilcolină; PCR acționează ca o opsonină; complexul LPS + PCR + lipoproteinele de densitate foarte joasă este (prin fenomenul de transcitoză) transferat în spațiul subendotelial vascular, în intima vaselor; PCR activează fagocitele funcționale - neutrofilele, monocitele circulante, macrofagele tisulare, sistemul complementului; interacțiunea dintre macrofage și complexul susnumit are loc prin intermediul PCR ca ligandă.

Rolul procalcitoninei (PCT) în răspunsul imun este elucidat incomplet, nivelul ei crește exponențial la 2 -6 ore după injecția LPS *in vivo*, cu platou la 8 -24 ore; durata perioadei de înjumătățire este de 22 -29 ore; microorganismele gramdiferite produc cantități diferite de PCT [15]. Molecula este determinată și în stări inflamatorii (disfuncția hepatică, traume (la trei ore după afect), șoc termic, combustii, infecții fungice); la cei leucopenici valorile PCR în sepsis sunt sub 2 μg/L. Cu toată corelarea valorilor PCT cu severitatea sepsisului, PCT nu este biomarker definitiv al diagnosticului de sepsis, el nu diferențiază SRIS în traume de sepsis. În unele studii *PCT a fost un marker mai precoce al infecției decât PCR* [15], *nivelul procalcitoninei corelând mai bine cu severitatea infecției și cu disfuncția de organe decât PCR*.

Printre alți biomarkeri studiați în sepsis remarcăm receptorii solubili citokinici, receptorii de pe suprafața celulelor, factorii de activare endotelială, mediatorii transcripției, proteinele complementului; cei mai studiați la moment sunt factorul nuclear de transcripție kappaNF -B și componenții complementului C3a.

Studiile unui biomarker al sepsisului, care să poată stabili diagnosticul infecției la patul bolnavului, vor continua, deoarece sunt foarte necesare în clinică. Metodele curente de diagnostic pot fi complementate de monitorizarea biomarkerilor proteici în decursul tratamentului.

Fiziopatologia și patogeniza sepsisului - viziune contemporană

Fiziopatologia sepsisului este bazată pe interacțiunea dintre agenții patogeni și sistemele imune ale organismului, răspunsul imun/inflamator având o importanță primordială. Inițierea și

perpetuarea răspunsului organismului (care determină evoluția procesului septic) este dominată de componenții celulari ai sistemelor imune: leucocitele, monocitele/macrofagele, limfocitele, un rol important revine celulelor endoteliale (de fapt endoteliul este privit ca un organ aparte în sepsis, rolul lui fiind la fel ca cel al cordului, ficatului etc.). Sepsisul este asociat cu activarea concomitentă a inflamației și a coagulării, iar răspunsul organismului, pe lângă eliminarea patogenilor, poate provoca și afect organic determinat de injuriile endoteliale produs. Monocitele/macrofagele tisulare și alte celule mieloide constituie baza răspunsului imun. Fiind în prima linie defensivă, aceste celule recunosc patogenii prin receptorii de recunoaștere de pe suprafața lor, care interacționează cu structurile moleculare microbiene.

Supraviețuirea speciei depinde de abilitatea de a recunoaște patogenii și de a răspunde prompt invaziei [16,17,18] printr-un mecanism înăscut - macrofagele și celulele naturale killer, care pot agresa patogenul prin acțiuni directe sau indirecte, prin intermediul citokinelor și al altor molecule, care declanșează răspunsul imun adaptiv cu activarea T și B limfocitelor (aceste celule, spre deosebire de răspunsul imun înăscut, posedă mecanisme specifice de recunoaștere a patogenilor). Sistemul imunitar al omului este programat să recunoască moleculele patogenilor. Specificitatea recunoașterii antigenice este conferită de receptorii unici - receptorii T limfocitelor sau de imunoglobuline. Sistemul imun congenital identifică agenții infecțioși prin intermediul receptorilor de recunoaștere a paternului - proteine, care se leagă de macromoleculele microbilor; de exemplu receptorul manozei al macrofagului se leagă de structurile microbiene care conține succesiuni ale manozei; CD14 - un alt receptor de pe suprafața macrofagelor leagă ligandele care conțin lipide, inclusiv LPS de pe bacteriile gramnegative, de pe streptococi și lipoarabinomananul de pe *M. tbc*. Aceste lipide microbiene induc secreția citokinelor de către macrofage, astfel participând la reglarea răspunsului imun.

Descoperirea acestor receptori a pornit de la identificarea la om a receptorilor-clopoței - Toll-like receptors (TLR) - proteine transmembranare, care conțin motive repetitive, bogate în leucină, în porțiunea lor extracelulară, similare motivelor din proteinele de recunoaștere a altor paternuri [18,19,20]. TLR de asemenea conțin o porțiune citoplasmică, similară receptorului IL-1, de aceea poate iniția semnale pentru această citokină. TLR - 4 se conține pe celulele sistemului imun; efectul său se aseamănă cu efectul LPS. CD14 recrutează LPS spre proteinele TLR, facilitând transducția optimală a semnalului. Studiile au demonstrat că stimularea proteinei TLR induce o cale semnală cu recrutarea kinazei 2 asociate cu IL-1R, a factorului 6 asociat cu TNFR, activarea factorului nuclear kappa B asociat cu transcripția genelor. TLR - 4 a fost identificat ca esențial în apărarea contra patogenilor gramnegativi. Mutațiile în gena *Tlr4* sunt asociate cu rezistența la LPS, fapt ce demonstrează că TLR4 este un component esențial al complexului receptor LPS. Așadar proteinele Toll reprezintă un mecanism defensiv al organismului, conservat în sutele de mln. de ani ai evoluției, descoperirea lor fiind fundamentală în semnalarea la LPS. Dintre cei 10 receptori Toll-like identificați, 7 reacționează cu componenții celulelor bacteriene; TLR2 leagă compo-

nentele peretelui celular al bacteriilor grampozitive și ligandele derivate din alți patogeni; TLR5 este receptorul flagelinei bacteriene, TLR9 este necesar pentru activarea ADN-ului bacterian etc. Pentru interacțiunea cu bacteriile grampozitive și cu fungi, este necesară cooperarea între receptorii Toll-like. Importanța clinică a descoperirii proteinelor TLR constă în următoarele: studiile genetice vor determina, dacă mutațiile din genele TLR cresc susceptibilitatea la infecții; agoniștii TLR, sub formă de vaccine, pot fi utili în stimularea răspunsului imun adaptiv; sTLR - formele solubile ale acestor proteine, pot servi în tratamentul șocului septic [19].

Conceptul unificator al inflamației sistemice este sindromul răspunsului inflamator sistemic [21]. Infecția generalizată este un proces evolutiv, care, pornind de la un focar primar, trece prin fazele progresive ale sepsisului, sepsisului sever, șocului septic, disfuncției/insuficienței de organe. Mediatorii endogeni în procesul generalizării sunt umorali și celulari. Celulele sanguine sunt direct implicate în aceasta (neutrofilele, monocitele, macrofagele, limfocitele, trombocitele și celulele endoteliale). Printre mediatorii umorali o importanță mai mare o au citokinele -TNFalfa, IL-1beta, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, eicosanoidii - leucotrienele, tromboxanele, prostaglandinele, factorul de activare a trombocitelor PAF, interferona gama IFNgama, factorul de stimulare a coloniilor granulocitelor/macrofagelor GM-CSF, oxidul nitric NO, endotelina 1, componentii activați ai complementului C3a și C5a, moleculele de aderență intercelulară, leucocitar/endoteliale, factorul de transformare a creșterii TGFbeta, factorul de permeabilitate vasculară, bradikina, trombina, fibrina, factorii de coagulare, substanța depresivă a miocardului MDF, beta endorfinele, proteinele șocului termic. etc. Produsele celulelor bacteriene (lipopolisaharida la gramnegative, peptidogluconul și acidul teicoic la bacteriile grampozitive) activează celulele sistemului imun al organismului, cu producerea mediatorilor primari și secundari. Citokinele primare sânt TNFalfa, IL-1 beta, IL-6, IL-8; ele stimulează celulele organismului, care eliberează mediatorii secundari - metaboliții acidului arahidonic, PAF, bradikina, serotonina, factorii de coagulare etc., are loc activarea complementului. Obiectivul acestei „furtuni sau cascade mediatorice” este combaterea microorganismelor patogene invadatoare în locul infecției și, eventual, în sânge, promovarea vindecării focarului infecțios/inflamator, restabilirea homeostaziei. Mediatorii dereglează endoteliul microvascular, coagularea sângelui, membrana capilară, procesele metabolice etc. Producerea mediatorilor este locală, efectul lor principal fiind asupra endoteliului microvascular cu modificarea porozității vaselor și cu dezvoltarea edemului inflamator local.

Este stabilit fenomenul compartimentalizării organo-specifice a răspunsului inflamator; de exemplu determinarea nivelului TNF, IL-1, IL-6 în ser și în lichidul de lavaj bronhoalveolar (LLBA) la pacienții cu pneumonii comunitare severe [22] a stabilit că partea afectată a plămânilor are nivelul citokinelor mai înalt decât partea neafectată; mediatorii inflamatori sunt depistați și în plasma pacienților cu pneumonii și inflamație sistemică. Acest fenomen citokinic este documentat și în pielonefrite [23] unde nivelul IL-6 este

ridicat în urină și nu în sânge; în pancreatita acută severă [24], în care nivelul local și cel sistemic al citokinelor corelează cu evoluția locală și cu complicațiile sistemice ale pancreatitei, în special cu insuficiența de organe. Meningitele bacteriene pneumococice decurg în mod frecvent septic, cu acumulare de TNFalfa și de IL-6 în plasmă [25].

Răspunsul imun normal al organismului are caracter compensator

Starea inițială proinflamatorie este rapid contracarată prin producerea substanțelor antiinflamatorii - IL-10, IL-11, a receptorilor solubili pentru TNF (sTNFR), a antagoniștilor receptorilor IL-1 (IL-1ra). Uneori acest răspuns este depășit, cu deversarea sistemică a mediatorilor. Compensarea este asociată cu diminuarea multor funcții celulare a macrofagelor, monocitelor, limfocitelor, neutrofilelor. Are loc scăderea expresiei pe monocite a antigenului leucocitar DR (HLA - DAR), deactivarea monocitelor cu scăderea citotoxicității lor și a producerii de TNF, deplasarea paternului de sinteză citokinică de la Th -1 spre fenotipul dominant Th -2 cu reducerea producerii de IFNgama și IL-2, sporirea producerii de IL-4, IL-1ra - acesta duce la o anergie, atestată frecvent la pacienții cu sepsis sever. Bone R.C, a propus o teorie care are ca scop unificarea patogenezei sepsisului [21]; el distinge 5 stadii în generalizarea infecției:

1. Reacția locală în zona focarului infecțios primar
2. Răspuns sistemic inițial
3. Inflamație sistemică masivă
4. Supresiune imunologică excesivă
5. Disonanță (debalansare) imunologică

Sunt descrise câteva sindroame patogenetice în sepsis (Bone R.C):

- SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome) - sindromul răspunsului inflamator sistemic (SRIS);
- CARS (Compensatory Antiinflammatory Response Syndrome) -sindromul răspunsului antiinflamator compensator (SRAC);
- MARS (Mixed Antagonistic Response Syndrome) - sindromul răspunsului antagonist mixt (SRAM).
- Dishomeostazia (haos metabolic, după Bone R.C.) în sepsis produce șoc și disfuncția organelor vitale, cu dezvoltarea sindromului disfuncției poliorganice (SDPO).

Rolul citokinelor în inflamație [11,21]

Leziunea inflamatorie debutează prin modificarea țesutului interstițial și a celulelor parenchimotoase, urmate de stimularea terminațiilor nervoase senzitive și de modificarea nespecifică a calibrului și a permeabilității vaselor mici (produse prin acțiunea directă a agentului etiologic). Stimulul antigenic favorizează apariția și eliberarea în mediul local inflamator al unor molecule proteice și lipidice, care prin rolul lor enzimatic (proteinele) sau prin generarea de radicali liberi de oxigen (lipidele, derivații acidului arahidonic) favorizează distrugerea celulară și pe cea tisulară. Celulele lezate pun în libertate proteaze și kinaze (factorul Hageman, plasminogenul, kininogenul, complementul C1), care ajung în lichidul interstițial după

modificarea permeabilității vaselor microcirculației. Endoteliul este efectorul principal al răspunsului inflamator, intervenind în reglarea tonusului și a permeabilității vasculare, coagulării, fibrinolizei, aderenței leucocitelor, extravazării lichidelor și a celulelor. Endoteliul este centrul reacției organismului în inflamație, celulele endoteliale eliberând factori activatori (von Willebrand) sau inhibitori (PGI₂, NO) ai trombocitului, stimulatori (factorul tisular) sau frenatori ai coagulării (antitrombina III, cofactorul 2 al heparinei, sistemul proteina C/S, trombomodulina), ca și factorii activatori (activatorul tisular al plasminogenului) sau inhibitori ai fibrinolizei (inhibitorii activatorilor plasminogenului PAI).

În cadrul sindromului reaccional sunt eliberate o serie de mediatori chimici de origine plasmatică sau celulară (neutrofile, macrofage, mastocite, bazofile, eozinofile, trombocite) [26,27]. Cele mai importante printre ele sunt **citokinele** -proteine reglatoare, alcătuite din 100 -200 de aminoacizi, cu o masă moleculară sub 80 kDa, secretate de celule efectoare specifice, în special macrofage, limfocite, celule epiteliale, având ca funcție principală modularea comportamentului celulelor din apropiere. Se deosebesc **citokine cu efect inflamator** (IL-1, IL-6, TNFalfa, IL-8, IFNgama, Factorul stimulant al coloniilor CSF) sau **antiinflamatorii** (IL-4, IL-10, factorul de transformare TGFbeta). Citokinele proinflamatorii au ca sursă celulară macrofagele și limfocitele T, dar și celulele endoteliale, fibroblaștii, neutrofilele. Este stabilită secvența eliberării citokinelor proinflamatorii: IL-1 și TNFalfa sunt mediatorii proximali ai inflamației, ei stimulând producerea și eliberarea de IL-6, IL-8, GM-CSF. Sub acțiunea endotoxinelor bacteriene, a IL-2, IL-6, IFNgama, GM-CSF, fagocitele mononucleare secretă alte citokine inflamatorii, astfel amplificând răspunsul inflamator. Citokinele acționează prin receptorii membranari, cuplați cu proteina G, fiind generat mesagerul secundar (fosfatinozitolul, diacilglicerolul), care impune fluxul de Calciu citosolic; mesagerii activează proteinkinaza și transcripția proteinelor nucleare. Efectele principale ale citokinelor proinflamatorii sunt migrarea și activarea locală a fagocitelor cu eliberarea locală de mediatori lipidici de tipul prostaglandinei E₂, a tromboxanului, a factorului de activare al plachetelor (IL-1, TNF); IL-1 induce sinteza IL-8 - factor hemotactic foarte activ pentru neutrofile și monocite; TNF și IL-1 sunt sinergice în hemotaxismul local al neutrofilelor cu degranularea lor și producerea efectelor oxidative, iar la distanță ținta acestor citokine sunt celulele endoteliale, fibroblaștii, hepatocitele. Febra din răspunsul inflamator este consecința acțiunii IL-1 pe celulele endoteliului capilarelor din hipotalamus cu secreția prostaglandinelor; IL-6 este, de asemenea factor pirogen endogen cu acțiune pe hipotalamus.

Efectele **citokinelor antiinflamatorii** sunt în funcție de o serie de factori: IL-4 este antiinflamatoare prin efectele sale asupra monocitelor - reduce aderența lor, scade producerea de radicali liberi de oxigen, inhibă secreția IL-1, IL-8, TNF de către monocite; IL-10 inhibă producerea citokinelor proinflamatorii, stimulează sinteza IL-1 de către macrofage, reduce producerea de radicali liberi de oxigen; TGFbeta inhibă aderența neutrofilelor la peretele endotelial

și migrarea lor spre locul inflamației (prin diminuarea expresiei moleculelor de aderență ELAM -1 pe suprafața celulelor endoteliale), limitează influxul de sânge în zona infarctizată, restrângând extinderea leziunii inflamatorii.

În focarul primar infecțios are loc eliberarea de citokine și de mediatori, care induc starea inflamatorie - TNF, IL-1, IL-6, PAF, eicosanoizi, la scurt timp sunt eliberate citokinele antiinflamatorii -IL-4, IL-10, IL-11, IL-13, sTNFR, IL-1ra, TGFbeta, etc., ele reduc expresia pe monocite a complexului major de histocompatibilitate (MHC class II), ceea ce dereglează funcția de prezentator al antigenelor, reduce producția locală a citokinelor inflamatorii. Nivelul local al citokinelor pro- și antiinflamatorii poate fi mare, dar el este compartimentalizat însă la atingerea unui nivel critic, mediatorii sunt deversați în circulația sistemică; în infecțiile severe, cu injuriu tisular sever, pe lângă citokine, în sânge pătrund antigeni bacterieni, bacterii vii, celule moarte, toxine. Prezența citokinelor în circulație este parte a răspunsului normal la infecție, deoarece ele recrutează spre locul infecției neutrofilele, limfocitele T și B, trombocitele, factorii de coagulare; la scurt timp, în mod normal, citokinele antiinflamatorii inhibă starea proinflamatorie sistemică [33]. La unii pacienți însă se declanșează o inflamație sistemică excesivă și persistentă, cu hipotensiune arterială, afectarea endoteliului, creșterea permeabilității capilare, sludge-ul elementelor sanguine cu obstrucționarea microcirculației, dereglarea coagulării și a răspunsului peretelui vascular la substanțele vasoactive - aceasta este starea de șoc cu disfuncție de organe; ea poate progresa, dacă nu este restabilită homeostazia, mulți pacienți decedază în starea aceasta de șoc cu hiperinflamație excesivă și persistentă. La cei ce supraviețuiesc, mecanismele antiinflamatorii reglează inflamația „malignă”, dar și în aceste cazuri, persistența stării compensatorii antiinflamatorii poate provoca imunoparalizie, imunodeficit - acesta este CARS cu creșterea susceptibilității organismului la infecții nosocomiale la pacienții cu hemoragii, traume, operații grele, pancreatite severe. Răspunsul mixt MARS include ambii componenți, atât SIRS proinflamator, cât și MARS antiinflamator. Starea de disonanță imunologică este atinsă în finalul SDPO, când hiperinflamația malignă persistentă duce la insuficiența refractară a organelor vitale.

Imunosupresia din sepsis sau „imunoparalizia sistemică” este caracterizată de:

- dereglarea funcțiilor neutrofilelor (a hemotaxismului, fagocitozei, activității bactericide);
- inducerea apoptozei în limfocite și în celulele dendritice;
- hiporeactivitatea limfocitelor, nu proliferază și nu secretă citokine ca răspuns la antigeni;
- nivel scăzut al citokinelor Th1 (IFNgama) și nivel crescut al citokinelor Th2 (IL-4);
- eliberarea masivă de mediatori antiinflamatori - cortizol, adrenalină, noradrenalină, IL-10, TGFbeta, sTNFR, IL-1ra;
- creșterea producerii de celule T reglatorii (CD46 și CD 256), care generează IL-10 și TGFgamma (induc anergie în limfocite);
- deactivarea monocitelor, cu inabilitatea de recunoaștere a antigenului de a produce citokine și de a exprima pe suprafață antigenul leucocitar uman HLA -DR

Imunoparalizia nu poate fi depistată în baza semnelor clinice [28]. Valorile inițiale ale IL-10 înalte în sepsis sunt invers corelate cu expresia HLA -DR, sugerând că nivelul IL-10 în debutul sepsisului poate prezice severitatea imunoparaliziei. Starea hipoimună necesită diagnostic și tratament oportun. Diagnosticul imunodepresiei în sepsis este bazat [28] pe determinarea nivelului IL-10 și pe determinarea expresiei antigenului leucocitar tip DR de către monocitele sângelui circulant al pacientului.

Activarea inflamației și a coagulării

În ultimii ani este studiată interacțiunea strânsă dintre inflamație și coagulare [29]. În sepsis este stabilită atât activarea căii extrinsece a coagulării, cât și atenuarea răspunsului anticoagulant natural - reducerea nivelului circulant al AT III și a proteinei C, scăderea expresiei TM pe celulele endoteliale (CE), dereglarea fibrinolizei. În final se formează o stare procoagulantă cu generarea excesivă a trombinei, formarea fibrinei, consumul factorilor de coagulare. Odată activate, inflamația/coagularea interacționează în mod sinergist [30]: mediatorii inflamatori induc expresia factorului tisular pe monocitele circulante, macrofage tisulare, neutrofile, unele CE, iar proteazele serice activează și mai mult inflamația prin interacțiunea cu receptorii de pe monocite și CE: trombina induce expresia E - selectinei, P-selectinei, moleculelor de aderență intercelulară și vasculară - *intercellular adhesion molecule 1* ICAM -1 și *vascular cell adhesion molecule 1* (VCAM -1) și schimbă forma, permeabilitatea, proliferarea și aderența leucocitară pe CE [31,32]. Trombina induce secreția pe CE a factorului von Willebrand (VWF), expresia și secreția receptorului 1 activat de proteaze (PAR -1) mRNA, eliberarea mediatorilor (factorului de activare a trombocitelor PAF, proteina hemoatractantă pentru monocite MCP-1), a factorilor de creștere, a metaloproteinazelor [33]. Complexul TF/VIIa și factorul Xa se leagă pe receptorii activați de proteaze și declanșează răspuns inflamator, iar fibrinogenul/fibrina interacționează cu CE cu expresia IL-8.

Endoteliul are un rol esențial în răspunsul organismului la sepsis [34], fiind un determinant al expresiei locale a fenotipului septic - leziunile patologice organice în sepsisul cu SDMO au distribuție în focar. În sepsisul sever există o activare generalizată, excesivă și persistentă a endoteliului prin mecanisme diverse: atacul direct al endoteliului de către patogeni; LPS peretelui celulei bacteriene activează receptorii de recunoaștere de pe suprafața celulelor endoteliale (CE), ultimele sunt activate de complement, citokine, proteazele din ser, fibrină, trombocite activate, hemokine, leucocite activate, hiperglicemie, schimbarea oxigenării sângelui. Endoteliul răspunde în mod diferit, condiționat de natura patogenului, de vârstă, co - morbidități, sex, localizarea patului vascular implicat [35], se schimbă structura CE (vacuolizarea nucleelor, edemul, denudarea, fragmentarea citoplasmei); mai frecvent însă au loc schimbări funcționale: dereglarea balanței hemostatice, creșterea aderenței leucocitelor, alterarea tonusului vasomotor, pierderea funcției de barieră, apoptoza.

Printre markerii circulanți ai disfuncției endoteliale sunt menționați [36]: proteina C reactivă (PCR), moleculele de

adeziune (selectinele, beta-integrinele, ICAM -1, VCAM -1, interleuchinele (TNFlafa, IL-1, IL-6, IL-18, IFNgama, factorul nuclear kappa B), factorul tisular (TF) și factorul von Willebrand (vWF), ligandul solubil CD40L, metaloproteinazele matricei (MMP), hiperhomocisteinemia.

Mediatorii proinflamatori induc o stare procoagulantă în CE; LPS generează microparticule procoagulante, crește expresia factorului tisular și a inhibitorului activatorului plasminogenului (PAI -1). Endoteliul activat atrage neutrofilele, monocitele, trombocitele, care sunt capabile să amplifice coagularea; poate transloca fosfolipidele de suprafață, ceea ce sporește formarea complexelor de coagulare; celulele endoteliale apoptotice exprimă fenotip procoagulant [37].

Coagularea este promovată și de starea hipocirculantă din sepsis, secundară reducerii debitului cardiac, leziunilor ocluzive vasculare, reducerii clearance-ului proteazelor activate, în unele cazuri, în endotoxemii are loc depunerea fibrinei în rinichi și în glandele suprarenale, în alte cazuri în plămâni [38]. La animalele deficiente în AT III, administrarea LPS a provocat depunerea fibrinei în rinichi, ficat, cord. Endoteliul răspunde la mediatorii inflamatori prin expresia pe suprafața celulară a moleculelor de aderență P-selectina, E-selectina, ICAM -1, VCAM -1, ceea ce produce recrutarea trombocitelor și a leucocitelor, cu creșterea aderenței și a transmigrației leucocitelor în țesuturi - aceasta se produce local, în unele segmente vasculare [39].

CE produc molecule vasoactive, care reglează tonusul arteriolar și TA: vasodilatatori (NO și prostaciclina) și vasoconstrictori (endotelina, tromboxan A2, PAF). În sepsis activarea endoteliului produce schimbări specifice locale, care dereglează balanța dintre vasodilatatori și vasoconstrictori [39,40]. Endoteliul este o membrană semipermeabilă continuă. În sepsis se pierde funcția de barieră a endoteliului cu creșterea permeabilității vasculare și ieșirea elementelor sângelui și a apei, cu formarea edemului tisular; sporirea permeabilității este provocată sinergist de TNF și de trombină [40]. Redistribuirea lichidelor din vase în interstițiu poate produce hipovolemie, hemoconcentrație, stază sanguină.

Apoptoza CE este un proces foarte strâns reglat, în mod normal doar < 0.1% dintre ele fiind apoptotice. Mediatorii septici (TNF - α , IL-1, IFN, radicalii liberi de oxigen, hipoxia) pot induce apoptoza CE. Acest proces accentuează răspunsul inflamator prin inducerea ICAM -1 și VCAM -1, creșterea activității procoagulante, a radicalilor liberi de oxigen, scăderea producerii de prostaciclina, activarea complementului [37]. Celulele endoteliale apoptotice manifestă aderență sporită pentru trombocite. Apoptoza în sepsis este, de asemenea, organospecifică, uneori fiind generalizată, alteori fiind manifestă doar în plămâni, ficat sau rinichi, splină.

Activarea coagulării și a inflamației în sepsis sunt legate printr-un cerc vicios [41]; activarea cascadei inflamatorii afectează coagularea și viceversa; monocitele activate interacționează bidirecțional cu CE; disfuncția unui organ afectează alte organe. În sepsisul sever funcția endoteliului este alterată diferit în zone vasculare diverse; aceste schimbări pot iniția cicluri local-specifice de inflamație, coagulare și interacțiuni celulare, care, în final, produc ocluzii microvasculare, hipoxie și disfuncție organică. CE este egală

cu monocitul, iar coagularea este egală cu inflamația în patogeneza sepsisului. Endoteliul este unul dintre componentii critici ai răspunsului organismului la sepsis, fiind localizat strategic între sânge și țesuturi și fiind foarte flexibil.

Actualmente schimbările din endoteliul microvascular sunt privite ca un “motor” al sepsisului și al disfuncției de organe [42].

În sepsisul sever/șocul septic sunt descrise următoarele schimbări microcirculatorii[43,44]: coagulare diseminată intravasculară, scăderea deformabilității eritrocitelor, creșterea permeabilității microvasculare, formarea de edem, *pooling*-ul sau „înmlăștinirea” microcirculației, congestie și hemoragii, dereglarea fluxului sanguin microcirculator și a rezistenței vasculare, răspuns adrenergic anormal în vasele microcirculației, dereglarea viscozității sângelui, alterarea reologiei leucocitare și eritrocitare, redistribuirea anormală a fluxului sanguin în organe, deschiderea șunturilor arteriovenoase, defecte funcționale endoteliale, patologie cardiopulmonară, schimbări morfopatologice.

Multe dintre simptomele cardinale ale sepsisului sunt privite ca semne ale dereglării perfuziei microcirculatorii, disfuncția microvasculară este implicată în apariția disfuncției poliorganice din sepsis. Resuscitarea microcirculatorie este unul dintre obiectivele principale ale restabilirii funcției organelor falimentare în sepsisul sever.

Susceptibilitatea genetică la infecții

Cercetările epidemiologice au stabilit predominarea bărbaților (60% -65%) în studiile pacienților septici. Toleranța mai ridicată a femeilor în sepsis este prezumtiv legată de răspunsul biologic diferit-o producere mai înaltă de IL-6, pe când la bărbați este constatată o creștere a bioactivității TNF. Accentuarea răspunsului imun la femei este explicată prin absența acțiunii imunosupresive a hormonilor androgeni și prin proprietățile imunostimulatoare ale steroizilor sexuali feminini. Mortalitatea în sepsis la femei a fost de 26% vs 70% la bărbați, fapt determinat de creșterea la femei a concentrației mediatorilor antiinflamatori [45]. Stimularea cu LPS a monocitelor sângelui periferic a produs o cantitate de 2 ori mai mare de TNF și IL-6 la bărbați vs. femei; valorile PCT și IL-6 de asemenea sunt diferite între sexe în sepsisul cu disfuncție de organe. Alte studii însă atestă avantaje minime ale sexului feminin în sepsis, sepsisul la bărbați fiind în 48.1–49.6% (în raport cu întreaga populație, unde predomină femeile); în schimb, mortalitatea în sepsis este marginală (29.3% la bărbați vs 27.9% la femei). Așadar imunitatea în sepsis, în funcție de sex, este incertă și controversată.

Studiile genetice au stabilit numeroase polimorfisme genetice cu deficiențe imune [46,49,50], centrale fiind alelele responsabile de producerea TNF, IL-1/IL-1ra, IL-10 și identificarea procesării patogenilor prin alelele pentru TLR4 și CD14. Polimorfismele genei TNF (TNF -308 și TNFB -252) corelează cu disfuncția imună. Homozigoții TNFB au o producere mai înaltă de TNF, IL-6 și IL-8 la provocarea cu LPS. Creșterea riscului mortal în sepsis a fost asociat cu homozigoții TNFB1 și TNFB2, iar haplotipul TNF1:TNFB2 conferă rezistență genetică și are corelare inversă cu sepsisul. Cât privește genele IL-1, IL-1β, IL-1ra în sepsis [48] -

polimorfismul IL-1ra RN2 (atât homozigoții RN2, cât și heterozigoții RN1/RN2) este asociat cu creșterea secreției de IL-1ra și a corelat cu sepsisul. Gena IL-10 are 3 polimorfisme stabilite 592C/A, 819 C/T, și 1082G/A, dar ele nu au corelat cu sepsisul. Prezența alelei 592A s-a asociat cu producerea joasă de IL-10 la stimularea cu LPS in vitro, iar genotipul homozigot C/C a provocat cea mai înaltă secreție de citokină. Pacienții cu predispoziție genetică la răspuns citokinic balansat (TNF/IL-10) au cea mai lungă supraviețuire. Predispoziția genetică către hiperproducerea de IL-10 și intermediară de TNF este protectivă pentru dezvoltarea afecțiunilor critice.

Studiul polimorfismului genetic al CD14 (inițiatorul răspunsului imun) a 90 pacienți consecutivi cu ȘS [47] a demonstrat că polimorfismul C -159T și genotipul TT a fost foarte pronunțat la acești pacienți și este asociat cu mortalitate înaltă (71% vs 48% la cei cu alte genotipuri). *Varietatea în susceptibilitatea la infecții poate fi parțial explicată prin polimorfismul genetic ale genelor de codare a proteinelor, implicate în medierea răspunsului imun congenital - cascada inflamatorie, coagularea, fibrinoliza*[51]. Sunt descrise variații genetice în proteinele sistemului de coagulare, inclusiv polimorfismul genelor protrombinei, fibrinogenului, factorului V, factorului tisular, receptorului endotelial al proteinei C, și inhibitorul -1al activatorului plasminogenului, unele dintre ele asociate cu risc înalt pentru sepsis sever. De exemplu polimorfismul 4G al genei PAI -1 duce la dereglarea fibrinolizei, influențează severitatea meningococemiei și susceptibilitatea la sepsis sever, iar mutația factorului Leiden este asociată cu fenomene trombotice și exacerbarea purperei fulminans. Studiul polimorfismului genetic este avantajos în sepsisul sever, deoarece este posibilă identificarea pacienților cu risc crescut pentru infecții severe.

Studiul polimorfismelor genetice încă nu are aplicare clinică, interpretarea rezultatelor trebuie făcută cu atenție, deoarece unele polimorfisme și halotipuri, care statistic indică susceptibilitate infecțioasă, nu sunt prevalente în cadrul populației generale în măsura posibilității acestor asocieri; studiile polimorfismelor TNF -308 au fost diferite în Franța, Germania, Taiwan, iar studiile IL-1ra RN au fost diferite în Germania, China, Spania. Studiile din SUA, neconfirmate genetic, au stabilit, că albi au riscul complicațiilor septică de 2 ori mai mic decât cei de culoare [52,53]. E posibil ca în viitor studiile genetice să prezică dezvoltarea sepsisului individual [54].

Așadar, suntem martorii unei explozii al studiilor consacrate infecției generalizate și a complicațiilor sale sub toate aspectele (etiologie, fiziopatologie, morfopatologie, etc.), a recunoașterii existenței acestui flagel al medicinei contemporane (de rând cu cancerul și afecțiunile cardiovasculare), al schimbării atitudinii societății medicale față de sepsis. Realizarea obiectivului trasat de micșorare cu 25% a mortalității în sepsis timp de 5 ani cere o mobilizare a potențialului uman și organizatoric al societăților medicale și paramedicale, a medicilor implicați în tratamentul sepsisului, o schimbare radicală a mentalității strategiilor de alocare de fonduri în medicină și farmacie. Studiile sepsisului contemporan trebuie efectuate în clinică, ceea ce ar oferi posibilități enorme în alegerea grupurilor de studii multicentrice, multinaționale, iar

rezultatele acestor studii trebuie să fie orientate spre necesitățile zilnice ale medicilor –curanți, vizând aprecierea grupurilor de risc, prevenirea generalizării infecției, ameliorarea diagnosticului precoce al sepsisului și al complicațiilor sale,

elaborarea unor tactici și tehnici de tratament, stabilite prin consens și aplicate internațional.

Bibliografia:

1. DELLINGER R.PH., LEVY M.M., PARKER M.M., RAMSAY G. Introduction to Surviving Sepsis Campaign Adv. in Sepsis 2004, 3 (4), 131 -132
2. ANGUS DC, LINDE -ZWIRBLE WT, LIDICKER J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. Crit Care Med. 2001;29:1303 -1310
3. BRUN -BUISSON C, DOYON F, CARLET J, et al. Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. French ICU Group for Severe Sepsis. JAMA. 1995;274:968 -974
4. PITTET D., RANGEL -FRAUSTO S., LI N. et al. Systemic inflammatory response syndrome, sepsis, severe sepsis, and septic shock: incidence, morbidities and outcomes in surgical ICU patients Intensive Care Med. 1995, 21, 302 -309
5. SANDS K.E., BATES D.W., LANKEN P.N. et al. Epidemiology of sepsis syndrome in 8 academic medical centers JAMA 1997, 278, 234 -240
6. WATERER G. W. WUNDERINK R. G. Increasing threat of Gram -negative bacteria. Critical Care Medicine 2001, 29 (4), Supplement: N75 -N81
7. MCGOWAN J.E. Jr Increasing threat of Gram -positive bacterial infections in the intensive care unit setting. Critical Care Medicine 2001, 29 (4), Supplement: N69 -N74
8. OPAL, S. M., COHEN, J. Clinical Gram -positive sepsis: Does it fundamentally differ from Gram -negative bacterial sepsis? Review. Critical Care Med. 1999, 27 (8), 1608 -1616.
9. FEEZOR R. J., OBERHOLZER C., BAKER H. V. Molecular Characterization of the Acute Inflammatory Response to Infections with Gram -Negative versus Gram -Positive Bacteria Infection and Immunity 2003, 71, 10, 5803 -5813
10. CARRIGAN S. D., SCOTT G., TABRIZIAN M Toward Resolving the Challenges of Sepsis Diagnosis Clinical Chemistry 2004, 50, 1301 -1314
11. DAMAS P, CANIVET JL, DE GROOTE D, et al. Sepsis and serum cytokine concentrations. Crit Care Med. 1997;25:405 -412
12. LEVI M. Pathogenesis and treatment of disseminated intravascular coagulation in the septic patient. J Crit Care. 2001;16:167 -177
13. COHEN J. M.B., BRUN -BUISSON C., TORRES, A. JORGENSEN J. Diagnosis of infection in sepsis: An evidence -based review. Critical Care Medicine 2004, 32 (11), Supplement: S466 -S494
14. CLAEYS R., VINKEN S., SPAPEN H. et al. Plasma procalcitonin and C -reactive protein in acute septic shock: Clinical and biological correlates. Critical Care Medicine 2002, 30 (4), 757 -762
15. LUZZANI, A., POLATI, E., DORIZZI, R. et al. Comparison of procalcitonin and C -reactive protein as markers of sepsis Critical Care Medicine 2003, 31 (6), 1737 -1741.
16. OPAL SM, HUBER CE. Bench -to -bedside review: toll -like receptors and their role in septic shock. Crit Care. 2002;6:125 -136
17. JANEWAY CA JR, MEDZHITOV R. Innate immune recognition. Annu Rev Immunol. 2002;20:197 -216
18. ADEREM A. Role of Toll -like receptors in inflammatory response in macrophages. Critical Care Medicine 2001, 29 (7), Supplement 1:S16 -S18
19. LIEN E., INGALLS R. R. Toll -like receptors. Critical Care Medicine 2002, 30 (1), Suppl., S1 -S11
20. P. Y. BOCHUD, T. CALANDRA. Pathogenesis of sepsis: new concepts and implications for future treatment BMJ 2003;326:262 -266
21. BONE R.C. Systemic Inflammatory Response Syndrome: A Unifying Concept of Systemic Inflammation, In „Sepsis and Multiorgan Failure”, Fein A. et al. Eds. Ch. 1, pp. 3 -10, Williams and Wilkins, 1997
22. DEHOUX M.S., BENTTEN A., OSTINELLI J. et al. Compartmentalized cytokine production within the human lung in unilateral pneumonia Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1994, 150, 710 -716
23. HEDGES S., STENVIST K., LIDIN -JANSEN G et al. Comparison of urine and serum concentrations of IL-6 in women with acute pyelonephritic or asymptomatic bacteruria J. Infect. Dis 1992, 166, 653 -656
24. DUGERNIER T.L., LATERRE P.F., WITTEBOLE X. et al. Compartmentalization of the inflammatory response during acute pancreatitis: Correlation with local and systemic complications. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2003, 168, 148 -57
25. MOLLER K., TOFTENG F., QVIST T. et al. Cerebral output of cytokines in patients with pneumococcal meningitis Critical Care Medicine 2005, 33 (5) 979 -983
26. OBERHOLZER A, OBERHOLZER C, MOLDAWER LL. Sepsis syndromes: understanding the role of innate and acquired immunity. Shock. 2001;16:83 -96
27. Van der Poll T, van Deventer SJ. Cytokines and anticytokines in the pathogenesis of sepsis. Infect Dis Clin North Am. 1999;13:413 -426
28. MONNERET G. How to identify Systemic sepsis -induced immunoparalysis Adv. in Sepsis 2005, 4 (2), 42 -49
29. LEVI M., VAN DER POLL T., BÜLLER H. R. Bidirectional Relation Between Inflammation and Coagulation Circulation 2004, 109, 2698 -2704
30. LEVY M., VAN DER POLL T. The central role of the endothelium in the crosstalk between coagulation and inflammation in sepsis Adv. in Sepsis 2004, 3 (3), 91 -97
31. AIRD W. C. The role of the endothelium in severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome Blood, 15 May 2003, Vol. 101, No. 10, pp. 3765 -3777 .
32. AIRD W.C. Vascular bed -specific hemostasis: role of endothelium in sepsis pathogenesis. Crit Care Med. 2001;29:S28 -S35

33. VERVLOET MG, THIJLS LG, HACK CE. Derangements of coagulation and fibrinolysis in critically ill patients with sepsis and septic shock. *Semin Thromb Hemost.* 1998;24:33 -44
34. VOLK T, KOX WJ. Endothelium function in sepsis. *Inflamm Res.* 2000;49:185 -198
35. MAVROMMATIS AC, THEODORIDIS T, ECONOMOU M, et al. Activation of the fibrinolytic system and utilization of the coagulation inhibitors in sepsis: comparison with severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med.* 2001;27:1853 -1859
36. VALLET B, WIEL E. Endothelial cell dysfunction and coagulation. *Crit Care Med.* 2001;29:S36 -S41
37. HOTCHKISS RS, TINSLEY KW, SWANSON PE, KARL IE. Endothelial cell apoptosis in sepsis. *Crit Care Med.* 2002;30:S225 -S228
38. BOMBELI T, KARSAN A, TAIT JF, HARLAN JM. Apoptotic vascular endothelial cells become procoagulant. *Blood.* 1997;89:2429 -2442
39. MCCUSKEY RS, URBASCHEK R, URBASCHEK B. The microcirculation during endotoxemia. *Cardiovasc Res.* 1996;32:752 -763
40. TIRUPPATHI C, NAQVI T, SANDOVAL R, et al. Synergistic effects of tumor necrosis factor -alpha and thrombin in increasing endothelial permeability. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2001;281:L958 -L968
41. VINCENT JEAN -LOUIS, DE BACKER D. Microvascular dysfunction as a cause of organ dysfunction in severe sepsis. *Review Critical Care* 2005, 9 (suppl 4), S9 -S12
42. Can Ince The microcirculation is the motor of sepsis. *Review Critical Care* 2005, 9 (suppl. 4), S13 -S19
43. TRZECIAK S., RIVERS E. P. Clinical manifestations of disordered microcirculatory perfusion in severe sepsis. *Review Critical Care* 2005, 9, (Suppl. 4), S20 -S26
44. HINSHAW, LERNER B. Sepsis/septic shock: Participation of the microcirculation: An abbreviated review *Critical Care Medicine* 1996, 24 (6), pp. 1072 -1078
45. SCHRODER J., KAHLKE V., STAUBACH K. et al. Gender differences in human sepsis. *Arch. Surg.* 1998, 133, 1200 -05
46. REID C. L., PERREY C., PRAVICA V. et al. Genetic variation in proinflammatory and anti-inflammatory cytokine production in multiple organ dysfunction syndrome. *Critical Care Medicine* 2002, 30 (10), 2216 -2221.
47. GIBOT S., CARIOU A., DROUET L. et al. Association between a genomic polymorphism within the CD14 locus and septic shock susceptibility and mortality rate. *Critical Care Medicine* 2002, 30 (5), 969 -973.
48. MA P., CHEN D., PAN, J., DU B. Genomic polymorphism within interleukin -1 family cytokines influences the outcome of septic patients. *Critical Care Medicine.* 30 (5):1046 -1050, May 2002.
49. TANG, G., HUANG, S., YIEN, H. et al. Tumor necrosis factor gene polymorphism and septic shock in surgical infection. *Critical Care Medicine* 2000, 28 (8), 2733 -2736.
50. WATANABE, E., HIRASAWA, H., ODA, S. et al. Extremely high interleukin -6 blood levels and outcome in the critically ill are associated with tumor necrosis factor - and interleukin -1 -related gene polymorphisms *Critical Care Medicine* 2005, 33 (1), 89 -97
51. TEXERAU J., PENE F., CHICHE J.D. et al. Importance of hemostatic gene polymorphisms for susceptibility to and outcome of severe sepsis. *Critical Care Medicine* 2004, 32 (5), Supplement:S313 -S319
52. KUMAR A, SHORT J, PARRILLO JE. Genetic factors in septic shock. *JAMA.* 1999;282:579 -581
53. MIRA JP, CARIOU A, GRALL F, et al. Association of TNF2, a TNF -alpha promoter polymorphism, with septic shock susceptibility and mortality: a multicenter study. *JAMA.* 1999;282:561 -568
54. NADEL S. Helping to understand studies examining genetic susceptibility to sepsis. *Clin Exp Immunol.* 2002;127:191 -192

RISCU TROMBOTIC: NOȚIUNI GENERALE ȘI PARTICULARITĂȚILE LUI LA BOLNAVII CU HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ

THE THROMBOTIC RISK: THE GENERAL NOTIONS AND ITS PECULIARITY IN HYPERTENSIVE PATIENTS

Rezumat

În pofida succeselor mari obținute în domeniul farmacologiei ce țin de majorarea eficacității tratamentului antihipertensiv, mecanismele patofiziologice ale hipertensiunii arteriale și complicațiilor ei nu sunt elucidate complet. Cu 150 de ani în urmă Virchow a propus 3 componente care participă la procesul de trombogeneză, fiind numite mai târziu triada Virchow. Acestea erau: tulburările fluxului sangvin; tulburările statului sangvin și afectarea peretelui vascular. Conceptul modern al triadei Virchow include: 1- anormalitățile hemoreologiei și turbulenței în regiunile stenotice și de bifurcație - „abnormal blood flow”; 2- anormalitățile plachetelor, a sistemelor de hemocoagulare și fibrinoliză- „abnormal blood constituents”; 3 - anormalitățile endotelului- „abnormal vessel wall” numită în prezent disfuncție endotelială. Prin aceasta poate fi explicat paradoxul patofiziologic din hipertensiunea arterială (HTA): necătând la expunerea vaselor sangvine la presiune înaltă, complicațiile majore ale HTA (ictusul cerebral și infarctul miocardic) sunt mai mult de natură trombotică decât hemoragică. Unele clase de preparate antihipertensive influențează statutul protrombotic prezent la pacienții cu hipertensiune arterială și anume: b-adrenoblocantele, inhibitorii enzimei de conversie angiotenzina II, antagoniștii canalelor de calciu.

Silvia FILIMON¹

*IMSP Institutul de Cardiologie,
laboratorul Insuficiență Cardiacă Cronică.*

¹ - colaborator științific stagiar

Summary

Despite advances in pharmacology that have led to increasingly effective antihypertensive drug treatments, the precise pathophysiological mechanisms of hypertension and its

complications are still poorly understood.

Over 150 years ago, Virchow suggested 3 components that should be fulfilled for thrombus formation (thrombogenesis), these are, abnormalities in blood flow, blood constituents, and the vessel wall. A modern viewpoint of Virchow's triad includes abnormalities of haemorheology and turbulence at bifurcations and stenotic regions, abnormalities in platelets and the coagulation and fibrinolytic pathways, and finally, abnormalities in the endothelium. This may explain an important pathophysiological paradox in hypertension, in which despite the blood vessels being exposed to high pressures, the main complications of hypertension are generally thrombotic in nature rather than hemorrhagic.

The same classes of drugs influence the prothrombotic state on hypertensive patients. These are b-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) and calcium channel blockers (CCBs).

Hipertensiunea arterială (HTA) reprezintă un factor de risc independent de dezvoltare a complicațiilor cardiovasculară și cerebro-vasculară, ca urmare a tulburărilor hemodinamicii centrale și periferice. În ultimii ani apar date epidemiologice și experimentale noi despre rolul modificărilor protrombotice în sistemul de hemocoagulare la pacienții cu hipertensiune arterială (1).

Triada clasică a procesului de trombogeneză, propusă de Virchow cu 150 ani în urmă, care includea tulburările fluxului sanguin, tulburările statutului sanguin și afectarea peretelui vascular acum a căpătat o interpretare nouă.

Conceptul modern al triadei Virchow include: 1 - anormalitățile hemoreologiei și turbulenței în regiunile stenotice și de bifurcație - „abnormal blood flow”; 2 -

anormalitățile plachetelor, a sistemelor de hemocoagulare și fibrinoliză - „abnormal blood constituents”; 3 - anormalitățile endotelului - „abnormal vessel wall” numită în prezent disfuncție endotelială.

Prin aceasta poate fi explicat paradoxul patofiziologic din HTA: necătând la expunerea vaselor sanguine la presiune înaltă, complicațiile majore ale HTA (ictusul cerebral și infarctul miocardic) sunt mai mult de natură trombotică decât hemoragică (2).

Anormalități ale hemoreologiei și turbulenței în regiunile stenotice și de bifurcație - un flux sanguin normal este de multe ori în măsură să disperseze agregatele plachetare și „să spele” factorii coagulării activați la nivelul endotelului lezat, astfel încât acești factori activați să nu atingă

concentrația critică necesară pentru formarea unui tromb. Un astfel de mecanism de protecție este însă perturbat în condiții de curgere turbulentă a sângelui, când neregularitățile suprafeței expuse duc la formarea de vârtejuri sau la modificări ale vitezei și ale direcției de curgere. Se ajunge astfel la o creștere a predispoziției la tromboză, iar odată format trombul va accentua perturbarea fluxului sanguin local agravând procesul patologic. Locurile de predilecție a perturbărilor hemodinamice se află la nivelul ramificațiilor arteriale unde survine de regulă o accelerare a vitezei de reînnoire a celulelor endoteliale și o accentuare a proceselor de aderență a monocitelor și de captare a lipoproteinelor aterogene (3).

Este de notat că perturbarea fluxului sanguin în cazul *bolnavilor hipertensivi*, este accentuată de o creștere marcată a viscozității sângelui. Fiind un indice al reologiei sângelui, ea corelează pozitiv cu nivelul presiunii arteriale și în numeroase studii prospective a fost legată cu evenimentele cardiovasculare viitoare (4). Majorarea viscozității sanguine la nivel de microcirculație duce la creșterea rezistenței periferice și reducerea perfuziei tisulare (5). A fost găsită corelația dintre nivelele presiunii arteriale și ale fibrinogenului, care este un factor al sistemului de coagulare, dar și un factor determinant al viscozității plasmatică (6). În *Leigh general practice study* pacienții hipertensivi cu nivel plasmatic de fibrinogen >3,5 g/l au avut un risc cardiovascular de 12 ori mai înalt decât pacienții hipertensivi cu nivelul fibrinogenului <3,5 g/l (7). Un alt indice al reologiei sanguine, hematocritul, a fost relatat în calitate de predictor al mortalității cardiovasculare (8).

Modificarea parametrilor reologici sanguini sunt predecesorii apariției disfuncției endoteliale. Sindromul de hiperviscositate prezent la pacienții hipertensivi contribuie la majorarea presiunii asupra endoteliului, pierderea contactului dintre celulele endoteliale și membrana bazală. Acesta este un factor suplimentar în inițierea apoptozei endoteliocitelor, creșterea adheziei și agregării celulelor sanguine ca rezultat al dezvoltării disfuncției endoteliale. Creșterea viscozității sanguine mărește tulburările hemodinamice din HTA și poate influența dezvoltarea hipertrofiei ventriculului stâng, mărirea grosimii indicelui intima-media a arterelor carotide, care sunt factori de risc independenți ai complicațiilor cardiovasculare (9).

Anormalități ale plachetelor și sistemelor de coagulare și fibrinoliză - prin aderența lor la peretele vascular lezat și prin formarea de agregate la acel nivel, plachetele sanguine formează un dop care astupă leziunea, având astfel un rol

major în hemostaza primară. Ulterior dopul hemostatic se consolidează prin formarea filamentelor de fibrină. Deși sunt doar fragmente desprinse din citoplasma megakariocitelor, plachetele sanguine au o structură complexă și își exercită funcțiile de aderență și agregare în cadrul unor procese metabolice active. Astfel, aderența la colagen este mediată de o glicoproteină specifică (Gp Ia) din membrană, iar un complex de glicoproteine membranare (Gp Ib/Gp IX) asigură fixarea factorului von Willebrand pe suprafața plachetelor, iar prin intermediul acestui factor plasmatic produs de endoteliu, plachetele se leagă de microfibrilele straturilor subendoteliale.

Agregarea plachetelor este inițiată de o serie de stimuli: acidul adenozinodifosfat (ADP), colagen, trombină, adrenalină. În urma activării trombocitele trec din forma sa normală discoidală în formă sferică, ulterior cu pseudopodii lungi, ce facilitează procesul de adhezie. Activarea plachetelor se însoțește și de un proces de secreție prin care granulele din citoplasma lor sunt expulzate în mediu. Conținutul acestor granule (ADP, acidul adenozinotriofosfat (ATP), serotonină, calciu în granulele dense și trombomodulina, factorul plachetar 4 și factorul de creștere derivat din plachete (PDGF) în granulele alfa) contribuie la amplificarea răspunsului

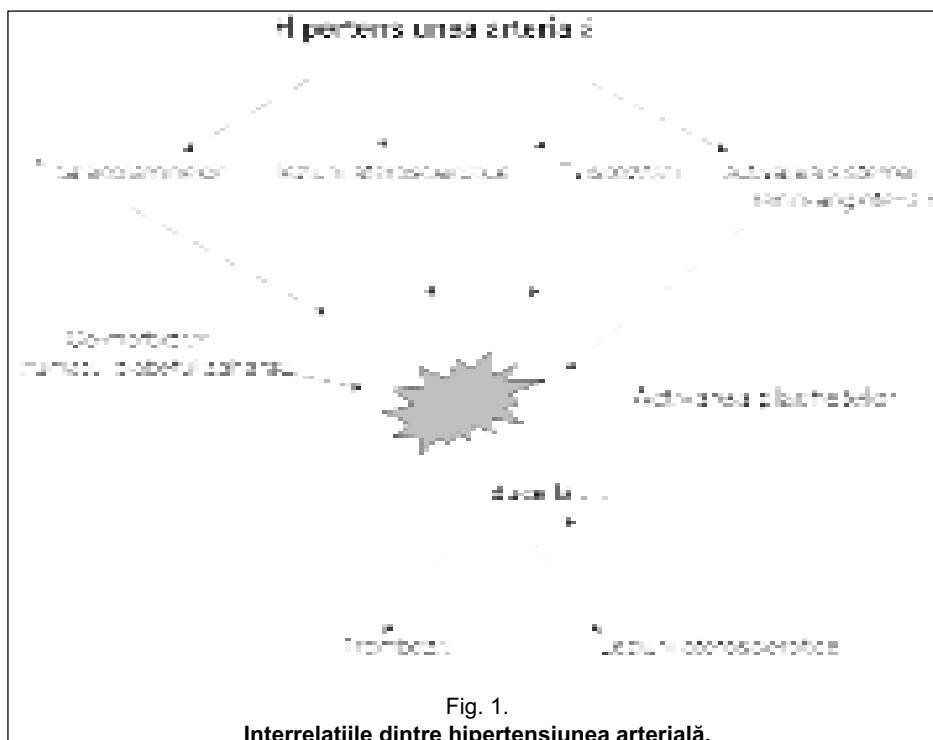


Fig. 1.
Interrelațiile dintre hipertensiunea arterială, trombocite și patologia aterotrombotică.

plachetelor la diverși stimuli și la asigurarea unei hemostaze eficiente (10). Un rol important în această amplificare îl joacă tromboxanul A₂.

La nivel biochimic există câteva mecanisme patogenetice prin activarea cărora se schimbă forma trombocitelor, secreția de metaboliți, schimbarea membranei glicoproteice și un răspuns maximal de agregare. Este important de precizat că rolul plachetelor sanguine nu se limitează la aderență, agregare și secreție, plachetele contribuind efectiv și la modularea proceselor implicate în coagulare și fibrinoliză.

La pacienții hipertensivi sunt prezente modificări morfologice, biochimice și funcționale ale trombocitelor.

Tab.1

Modificările trombocitelor în hipertensiunea arterială

Modificări morfologice:
1. se mărește volumul
2. se schimbă forma trombocitelor.
Modificări biochimice:
1. crește conținutul de calciu intracelular
2. crește sensibilitatea la catecolamine
3. crește densitatea de adrenoreceptori
4. scade nivelul intracelular de catecolamine și serotonină
Modificări funcționale:
1. crește agregarea indusă de colagen și ADP
2. se mărește adhezia trombocitelor la fibrină
3. crește agregarea spontană a trombocitelor
4. crește expresia pentru markerii membranari (P-selectina)
5. se mărește eliberarea din granule a markerilor solubili (β-tromboglobulină)

Studierea markerilor activității funcționale ai trombocitelor la pacienții hipertensivi indică eliberare crescută de b-tromboglobulină plasmatică și P-selectină plasmatică (11), majorarea conținutului de calciu intraplachetar asociată cu reducerea conținutului de magneziu în citoplasmă (11). Însă relația dintre nivelul acestor markeri și gradul hipertensiunii arteriale rămâne neclară (12).

Mecanismele de activare a trombocitelor la pacienții hipertensivi sunt determinate de factorii hemodinamici și vasculari și factorii neuroendocrini.

Factorii hemodinamici și vasculari - ca rezultat al presiunii sanguine înalte crește presiunea hidrostatică asupra plachetelor, ce duce la activarea lor. Studiile efectuate în vitro au arătat, că plachetele expuse la presiune înaltă a fluxului sanguin au o capacitate înaltă de degranulare. Majorarea hematocritului și a viscozității sanguine la pacienții hipertensivi contribuie mult la activarea plachetelor. Leziunile aterosclerotice de asemenea măresc activitatea trombocitelor, deoarece ateroamele produc disfuncție endotelială și dereglează fluxul sanguin local.

Factorii neuroendocrini - creșterea activității trombocitelor la pacienții hipertensivi poate fi atribuită majorării producerii endogene de catecolamine și creșterii sensibilității plachetelor față de ele. În HTA numărul de adrenoreceptori plachetari este majorat (13) și aceasta duce la un răspuns crescut la acțiunea catecolaminelor. Ultimele produc activarea trombocitelor prin creșterea conținutului de calciu intracelular și stimularea agregării lor. Există dovezi, că polimorfismul genetic al α2-adrenoreceptorilor asociat cu hipertensiunea arterială mărește agregarea trombocitelor mediată de adrenalină (14). Prin aceasta se explică succesul evident al unor clase de preparate antihipertensive în reducerea activității plachetare.

Factorii hemodinamici și neuroendocrini, care participă în reglarea tensiunii arteriale contribuie la activarea plachetelor, dovedită prin legătura dintre parametrii tensiunii arteriale și agregarea spontană a trombocitelor. În același timp

capacitatea de agregare a plachetelor în HTA este cauzată și de activarea celulelor endoteliale. Are loc eliberarea factorului von Willebrand, factorului de activare a trombocitelor, acțiunea asupra celulelor endoteliale a moleculelor de adhezie trombocit-endoteliale (15). Procesul de activare a trombocitelor este însoțit nu numai de majorarea adheziei lor la endoteliu, dar și formarea agregatelor cu leucocitele prin intermediul receptorilor IIb/IIIa de pe trombocite și receptorii CD11b/CD18 de pe neutrofile și monocite. Majorarea presiunii hidrostatice și secreția de către endoteliu a P-selectinei, factorului von Willebrand duc la activarea și adhezia leucocitelor. În același timp adhezia celulelor este însoțită de creșterea permeabilității barierei endoteliale sub acțiunea anionilor hidroxili și superoxizi ai leucocitelor și a enzimelor lor proteolitice. În urma dereglării proceselor de migrare a limfocitelor și monocitelor prin bariera endotelială au loc modificări de origine inflamatorie în miocard și peretele vascular, ceea ce accelerează procesul de fibroză și aterogeneză.

Statutul sanguin este constituit din părțile componente ale sistemului de coagulare și fibrinoliză, iar procesul de trombogeneză este determinat de bilanțul fin dintre aceste două sisteme.

Coagularea sângelui constă din transformarea fibrinogenului solubil în fibrină insolubilă sub acțiunea catalitică a trombinei. Trombina, fiind o protează serinică, se găsește în sângele circulant sub formă de precursor denumit protrombină. Activarea protrombinei spre trombină are loc prin intermediul „cascadei enzimatice a coagulării.” Se admite o cale extrinsecă pornind de la activarea factorului VII în contact cu factorul tisular din țesuturile lezate și respectiv din afara sângelui circulant, și o cale intrinsecă în care activarea coagulării decurge mai lent prin contact cu suprafețe străine organismului și care inițiază activarea factorilor XII și XI.

Diferența dintre cele două căi constă în modalitatea și viteza de activare a factorului X, care după activare asigură în continuare calea comună. În esență, fiecare etapă a cascadei coagulării se soldează cu o amplificare a cantității de factori activați.

La pacienții cu HTA au loc modificări în sistemul de coagulare. În studiul MONICA nivelul factorilor VII (Proconvertina), factorul VIII (factorul von Willebrand), factorul XII (factorul Hageman) a corelat pozitiv cu majorarea tensiunii arteriale, iar pentru factorul VIII această asociere a fost prezentă numai la bărbați. Unii autori (Patrassi G.M., Donders S.H.) (16) au prezentat date despre majorarea fibrinogenului, factorilor VII și VIII al sistemului de coagulare la pacienții cu HTA. În același studiu MONICA a fost depistată corelația pozitivă dintre nivelul antitrombinei III (principalul inhibitor al coagulării) și indicii tensiunii arteriale.

Sistemul de fibrinoliză este sistemul cheie care participă în resorbția trombului și este influențat de interacțiunea dintre activatorul tisular al plasminogenului (tPA), care induce fibrinoliza și inhibitorul lui, care modulează această activitate - inhibitorul activatorului plasminogenului (PAI-1). tPA este sintetizat de către celulele endoteliale. Aici se sintetizează și cea mai mare parte de PAI-1, iar restul în megacariocite. Raportul dintre tPA și PAI-1 la persoanele sănătoase este 1:8,

pe când la pacienții cu patologie aterotrombotică acest raport este 1:50 (17).

În studiul Framingham (Framingham Offspring Study) prezența interrelației dintre majorarea nivelului tensiunii arteriale și elevarea nivelului plasmatic ale PAI-1 și antigenului tPA a sugerat, că hipertensiunea arterială duce la alterarea procesului de fibrinoliză (18).

Anormalitatea endoteliului numită în prezent **disfuncție endotelială**: Lezarea unui vas duce la vasoconstricție, la expunerea unor suprafețe pe care aderă plachetele sanguine, iar prin multiplele sale funcții, endoteliul vascular modulează coagularea, fibrinoliza și reactivitatea plachetelor.

Tab.2

Rolul endoteliului în modularea hemostazei.

Factor procoagulant (prohemostatic)	Factorul tisular (Tb) trombocitar
	Willebrand (vWF) (solubil)
	activatorul plachetelor (APL)
	reticulocitocin
	plazminogenul (PAI-1)
Factor anticoagulant (antitrombotic)	moleculă de acțiune (CAM)
	vWF
	interferența a molecule de factorul
	tisular (Tb) procoagulant
	(receptorii vWF) de la trombocit
	cu la de activare a trombocitelor
	în trombocitocină și în
activarea sistemului proteinic	
activator de coagulare al	
plazminogenului (PA) și	
proteoliza (PG 2) cu în	
zilează activator și de inhibare a	
apropo de fibrinogen și de fibrină	

Așa cum reiese din tabelul 2 endoteliul produce atât factori cu rol prohemostatic cât și factori antitrombotici.

În urma acțiunii factorilor de risc (HTA, diabetul zaharat, fumatul, majorarea colesterolului din lipoproteinele cu densitate joasă (LDL-C)) are loc alterarea endoteliului cu pierderea capacității de a secreta substanțe vasodilatatoare (prostaciclina, oxidul nitric, peptidul-C natriu-uretic), pe când secreția de substanțe vasoactive (endotelina, tromboxanul A2, endoperoxizii) este păstrată.

Ca rezultat al hipertensiunii arteriale are loc hipertrofia peretelui arterial, modificări structural-funcționale ale endoteliului și migrarea crescută a monocitelor, toate contribuind la dezvoltarea aterosclerozei. În geneza aterosclerozei la fel acționează și dislipidemia, și factorii hemodinamici: plăcile apar inițial în zona fluxurilor turbulente ale orificiilor arterelor de calibru mare și mediu și pe suprafețele de degradare a endoteliului. La etapele următoare paralel cu progresarea stenozei vasculare de origine aterosclerotică are loc dezgolirea colagenului și stimularea trombocitelor cu formarea trombului parietal, iar ulterior al

trombului obturant în arterele coronariene, cerebrale și periferice.

Prezența disfuncției endoteliale la pacienții cu hipertensiune arterială poate fi demonstrată prin reducerea vasodilatării arteriale mediate de fluxul sanguin și farmacologic (flow mediated vasodilatation (FMD) și nitrate mediated vasodilatation (NMD)), anormalități ale markerilor plasmatici specifici ai disfuncției endoteliale, în special factorul von Willebrand și trombomodulina solubilă.

Factorul von Willebrand reprezintă o glicoproteină sintetizată în mare parte de celulele endoteliale și numai 15% de megacariocite. Pentru prima dată în 1975 Boneu propune în calitate de marker al afectării endoteliului factorul von Willebrand. Acest factor este majorat în variate condiții însoțite de alterarea endoteliului și anume: sindromul coronarian acut (19) și hiperinsulinemia (20). El joacă un rol important în potențarea adheziei plachetelor la pereții arteriali lezați, în special în regiunile stenozate (21), formând o punte dintre structurile subendoteliale descoperite și receptorii glicoproteici IIb/IIIa a trombocitelor. Adhezia trombocitelor la endoteliu prin intermediul factorului von Willebrand este prima etapă în formarea trombului.

În Caerphilly Heart Study majorarea factorului von Willebrand a corelat direct cu creșterea incidenței cardiopatiei ischemice (CPI) (22). Fiind un factor de risc pentru CPI, factorul von Willebrand este și un factor de risc pentru ictusul cerebral la pacienții hipertensivi. În Atherosclerosis Risk in Communities Study riscul pentru ictusul hemoragic a corelat direct cu majorarea factorului von Willebrand (23). Nivelul plasmatic al vWF și fragmentul F1+2 a protrombinei sunt predictorii ai progresiei patologiei cardiovasculare la pacienții cu hipertensiune arterială. De asemenea aprecierea acestui parametru ne permite depistarea pacienților hipertensivi cu risc înalt.

Patru grupe de preparate acționează asupra statutului protrombotic și anume:

1. b-adrenoblocantele - la pacienții hipertensivi sânt modificate receptorii a și b-adrenergici de pe trombocite (24). b-adrenoblocantele, prin intermediul blocării acestor receptori influențează funcția plachetară, definită prin agregarea in vitro și in vivo indusă de ADP, scad activitatea trombocitelor prin micșorarea sintezei b-tromboglobulinei și factorului trombocitar-4 (Gleerup G, 1995). Nebivololul (b-adrenoblocant de ultimă generație) inhibă agregarea trombocitelor prin mecanism NO-dependent (25). Aceste preparate influențează și alte verigi ale procesului de trombogeneză (în special fibrinoliza) (26,27). Gleerup și coaut.(28) au arătat, că sub influența tratamentului cu Atenolol și Isradipină s-a redus nivelul inhibitorului activatorului tisular al plasminogenului (26).

2. Blocantele sistemului Renină-Angiotenzină-Aldosteronă - fiziologic, angiotenzina II induce activarea plachetelor și stimulează agregarea lor. Deaceia, teoretic, blocând acțiunea angiotenzinei II prin administrarea inhibitorilor enzimei de conversie angiotenzina II sau blocanților receptorilor angiotenzinei II obținem un efect antiplachetar direct (29,30). Efectul antiagregant și antiadgheziv al preparatelor Losartan și Valsartan (blocanții receptorilor angiotenzinei II) este dependent de oxidul nitric. Aceste preparate potențază eliberarea NO din

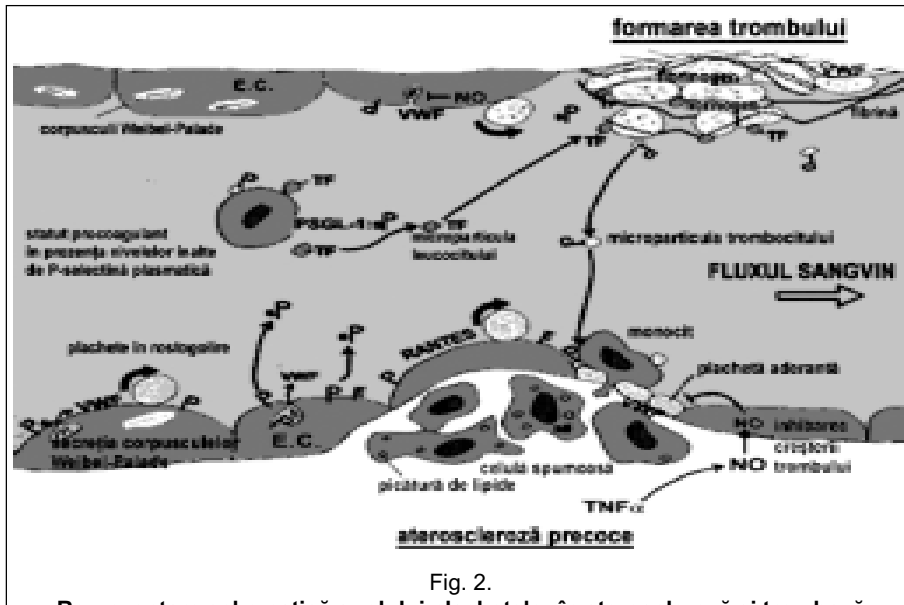


Fig. 2.

Reprezentare schematică a rolului plachetelor în ateroscleroză și tromboză (Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology. 2003; 23: 2131).

Notă: EC- celule endoteliale; sP- P-selectina solubilă; TF- factorul tisular; M- macrofagi; P- forma transmembranară a P-selectinei; E- selectina E; RANTES- citokine cu acțiune proinflamatorie numite și CCL5.

trombocite cu 70% mai mult decât din celulele endoteliale și acest efect corelează direct cu gradul de inhibiție a adheziei și agregării plachetare (31). Inhibitorii enzimei de conversie angiotenzina II (Captopril, Perindopril, Quinapril) influențează

procesul de trombogeneză și prin îmbunătățirea funcției endoteliale. În urma micșorării nivelului de angiotenzină II are loc reducerea stresului oxidativ, produsele cărui scad activitatea oxidului nitric. Inhibarea angiotenzinei II poate duce la restabilirea bilanțului între două sisteme vasoactive - angiotenzina II și oxidul nitric.

3. Antagoniștii canalelor de Calciu - efectul acestor preparate este determinat de rolul ionilor de calciu în metabolismul celular. Majorarea concentrației de calciu în citozol este un indice de activare a plachetelor (32). De aceea, blocând canalele de calciu putem preveni activarea plachetelor la acțiunea diferitor stimuli. Efectul de blocare a plachetelor de către antagoniștii de calciu este prezent atât in vivo cât și in vitro (33).

Astfel, cunoașterea mecanismelor patofiziologice de dezvoltare ale hipertensiunii arteriale și complicațiilor ei permite selectarea unui tratament medicamentos efectiv în vederea reducerii riscului complicațiilor majore din hipertensiunea arterială.

Bibliografie:

1. LEE AJ.: The role of rheology and haemostatic factors in hypertension. J Hum Hypertens. 1997; 11: 767-776.
2. GREGORY Y.H. Lip. Target Organ Damage and the Prothrombotic State in Hypertension. Hypertension. 2000; 36: 975.
3. FALK E., FERNANDEZ-ORTIZ A: Role of thrombosis in atherosclerosis and its complications. Am J Cardiol. 1995; 75: 5B-11B.
4. KOENIG W, SUND M, FILIPIAK B, DORING A, LOWEL H, ERNST E.: Plasma viscosity and the risk of coronary heart disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1998; 18: 768-772.
5. AJMANI R.S.: Hypertension and hemorheology. Clin Hemorheol Microcirc. 1997; 17: 397-420.
6. FOLSOM AR, PEACOCK JM, NIETO FJ, ROSAMOND WD, EIGENBRODT ML, DAVIS CE, WU KK.: Plasma fibrinogen and incident hypertension in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. J Hypertens. 1998; 16: 1579-1583.
7. STONE MC, THORP JM.: Plasma fibrinogen: a major coronary risk factor. J R Coll Gen Pract Occas Pap. 1985; 35: 565-569.
8. ERIKSSON G, THAULOW E, SANDVIK L, STORMORKEN H, ERIKSSON J.: Haematocrit, a predictor of cardiovascular mortality? J Internl Med. 1993; 234: 493-499.
9. ШЛЯХТО Е.В., МОЙСЕЕВА О.М., ЛЯШНИКОВА Е.А.: Реологические свойства крови и функция эндотелия у больных гипертонической болезнью. Кардиология 4, 2004: стр 20-23.
10. ANDREWS RK, SHEN Y, GARDINER EE, BERNDT MC.: Platelet adhesion receptors and (patho)physiological thrombus formation. Histol Histopathol. 2001; 16: 969-980.
11. SPENCER CG, GURNEY D, BLANN AD, BEEVERS DG, LIP GY.: Von Willebrand factor, soluble P-selectin, and target organ damage in hypertension: a substudy of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT). Hypertension. 2002; 40: 61-66.
12. PARISSIS JT, VENETSANO K, MENTZIKOF DG, KALANTZI MV, GEORGOPOULOU MV.: Plasma levels of soluble cellular adhesion molecules in patients with arterial hypertension: correlations with plasma endothelin-1. Eur J Internl Med. 2001; 12: 350-356.
13. VARANI K, GESSI S, CAIAZZA A, RASTELLI G, PORTALUPPI F, BOREA PA.: Platelet α_2 -adrenoreceptor alterations in patients with essential hypertension. Br J Clin Pharmacol. 1999; 47: 167-172.
14. SPALDING A, VAITKEVICIUS H, DILL S, MACKENZIE S, SCHMAIER A, LOCK P.: Mechanism of epinephrine-induced platelet aggregation. Hypertension. 1998; 31: 603-607.
15. BECHER B.F., HEINDL B., KUPATT C., ZAHLER S.: Endothelial function and hemostatis. Z Kardiol 2000; 89: 160-167.
16. DONDEERS SH, LUSTERMANS FA, VAN WERSCH JW.: Coagulation factors and lipid composition of the blood in treated and untreated hypertensive patients. Scand J Clin Lab Invest 1993 Apr, 53 [2]: 179-86.

17. CHANDLER WL, TRIMBLE SL, LOO SC, MORNIN D.: Effect of PAI-1 levels on the molar concentrations of active tissue plasminogen activator (tPA) and tPA/PAI-1 complex in plasma. *Blood*. 1990; 76: 930-937.
18. POLI KA, TOFLER GH, LARSON MG, EVANS JC, SUTHERLAND PA, LIPINSKA I.: Association between blood pressure and fibrinolytic potential in the Framingham Offspring population. *Circulation*. 2000; 101: 264-269.
19. BRIDGES AB, MCALPINE HM, PRINGLE TH, MCLAREN M, BELCH JFJ.: Endothelial dysfunction in acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 1993; 126: 451-452.
20. MEIGS JB, MITTLEMAN MA, NATHAN DM, TOFLER GH, SINGER DE, MURPHEY-SHEEHY PM et al.: Hyperinsulinemia, hyperglycemia and impaired hemostasis: the Framingham Offspring Study. *JAMA*; 2000; 283: 221-228.
21. VLOT AJ, KOPPELMAN SJ, BOUMA BN, SIXMA JJ.: Factor VII and von Willebrand factor. *Thromb Haemost*. 1998; 79: 456-465.
22. RUMLEY A, LOWE GDO, SWEETNAM PM, YARNALL JWG, FORD RP.: Factor VIII, von Willebrand factor and the risk of major ischaemic heart disease in the Caerphilly Heart Study. *Br J Haematol*. 1999; 105: 110-116.
23. FOLSOM AR, ROSAMOND WD, SHAHAR E, COOPER LS, ALEKSIC N, NIETO J, RASMUSSEN ML, WU KK.: Prospective study of markers function with risk of ischemic stroke. *Circulation*. 1999; 100: 736-742.
24. WINTHER K, GLEERUP G, HEDNER T.: Platelet function and fibrinolytic activity in hypertension: differential effects of calcium antagonists and b-adrenergic receptor blockers. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1991; 18 (suppl 9): S41-S44.
25. FALCIANI M, RINALDI B, D'AGOSTINO B, MAZZEO F, ROSSI S, NOBILI B, ROSSI F, FILIPPELI A.: Effects of nebivololi on human platelet aggregation. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2001; 38: 922-929.
26. KOHLER HP, GRANT PJ.: Plasminogen activator inhibitor type 1 and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2000; 342: 1792-1801.
27. WINTHER K, GLEERUP G, HEDNER T.: Enhanced risk of thromboembolic disease in hypertension from platelet hyperfunction and decreased fibrinolytic activity: has antihypertensive therapy any influence? *J Cardiovasc Pharmacol*. 1992; 19 (suppl 3): S21-S24.
28. GLEERUP G, MEHLSSEN J, WINTHER K.: Does calcium channel blockade and b-adrenergic blockade affect platelet function and fibrinolysis to a varying degree? *J Cardiovasc Pharmacol*. 1995; 25: 87-89.
29. VATAMAN E, PASECINIC M, CARAUŞ A, POPOVICI T.: Antiplatelet effect of ACE inhibitors in postinfarction patients. 1-st International Congress on Coronary Artery Disease. Prague. 1997. N 1023.
30. BROWN NJ, VAUGHAN DE.: Prothrombotic effects of angiotensin. *Adv Intern Med*. 2000; 45: 419-429.
31. KALINOWSKI L, MATYS T, CHABIELSKA E, BUCZKO W, MALINSKI T.: Angiotensin II AT 1 receptor antagonists inhibit platelet adhesion and aggregation by nitric oxide release. *Hypertension*. 2002; 40: 521-527.
32. ROSADO JA, SAGE SO.: Platelet signalling: calcium. In: Gresele G, Page C, Fuster V, Vermylen J, eds. *Platelets in Thrombotic and Non-Thrombotic Disorders*. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2002: 260-271.
33. SMITH A, MCPHERSON J, TAYLOR M, MASON A, CARNEY S, GILLES A.: Pro-haemorrhagic effects of calcium antagonists: a comparison of isradipine and atenolol on ex-vivo platelet function in hypertensive patients. *J Hum Hypertens*. 1997; 11: 783-788.

STUDII CLINICE

ANESTEZIA ÎN CLAMPAREA ANEVRISELOR CEREBRALE PE FUNDALUL HEMORAGIILOR SUBARAHNOIDIENE

ANESTHESIA IN CROSS-CLAMPING OF CEREBRAL ANEURISM ON THE BACKGROUND OF SUBARACHNOID BLEEDING

Rezumat

Scopul acestei lucrări e de a evalua asistența intra- și postoperatorie la bolnavii supuși clampării anevrismelor cerebrale pe fondalul hemoragiilor subarahnoidiene. În studiu au fost incluși 24 bolnavi cu vârsta între 13 – 69 ani. Diagnosticul de anevrism a fost stabilit prin tomografie computerizată și angiografie cerebrală. Am monitorizat TAs, TAd, TAm, PVC, SaO₂, ECG, pulsul, tomografia computerizată, hemograma, leucograma, coagulograma, ionograma, osmolaritatea și alți parametri. Am utilizat diferite combinații de medicamente. La 20 pacienți nu s-au determinat modificări vasculare, la 4 – semne majore de ischemie, iar 3 au decedat. Din cei 21 de pacienți care au supraviețuit la 15 statusul neurologic s-a restabilit complet, la 6 bolnavi s-au determinat sechele neurologice care au necesitat tratament de recuperare. Anestezia intravenoasă totală cu utilizarea tiopentalului și fentanilului în diferite combinații este o metodă satisfăcătoare de asistență intra- și postoperatorie la bolnavii supuși intervențiilor chirurgicale pentru cliparea anevrismelor cerebrale erupte și necesită studiu în continuare.

Victor COJOCARU¹, Grigorii ZAPUHLÎH¹,
Nicolae VACULIN², Dorina COJOCARU²
*USMF „N. Testemițanu”,
Centrul Științifico-Practic de Neurologie
și Neurochirurgie*

¹ - dr. h. ș. m., profesor universitar,

² - medic specialist

Summary

The purpose of the work was to estimate the intra- and postoperative assistance for the patients undergoing cross-clamping of cerebral aneurism on the background of subarachnoid bleeding. Our study presents 24 patients 13-69 years old. The diagnosis was established with the help of CT and cerebral an-

giography. We monitored sAP, dAP, aAP, SaO₂, ECG, Ps, CT, hemogram, leukogram, ionogram, coagulation status, osmolarity and others. Also we used different combination of drugs. In 20 patients there were no vascular changes, in 4 - major signs of ischemia and 3 patients died. From 21 patients that survived - in 15 the neurological status was fully recovered and in 6 was determined neurologic disorders and needed recovery treatment. The total intravenous anesthesia with the use of Thyopenthal, Phentanyl in certain combination is an effective assistance for patients undergoing surgical treatment for cross-clamping the erupted cerebral aneurism but a further study is needed.

Actualitatea

În pofida progreselor medicale, chirurgicale și anestezice, în cele mai mari centre de neurochirurgie mortalitatea postoperatorie la pacienții operați de anevrisme erupte este de circa 50%. Cauza principală a mortalității o constituie vasospasmul cerebral, sindrom prezent la 70% dintre acești bolnavi pe parcursul perioadei perioperatorii.

Publicațiile, care ar demonstra superioritatea unei anestezii față de alta în clamparea anevrismelor cerebrale, existente în literatura de specialitate la ora actuală sunt modeste, iar timpul optim de operație după erupere propus este controversat. Asistența anestezicologică a bolnavilor supuși clampării anevrismelor cerebrale erupte prezintă mari dificultăți, deoarece impune necesitatea de asigurare a stabilității hemodinamicii centrale și evitarea oscilațiilor rapide ale tensiunii intracraniene. Variațiile tensiunii intracraniene sunt provocate direct de creșterea tensiunii arteriale medii sau

indirect din contul hipertensiunii intracraniene, versus după o scădere bruscă a tensiunii arteriale medii sau după scăderea tensiunii intracraniene, din cauza pierderii lichidului cefalorahidian. Aceste fenomene solicită o atenție deosebită în alegerea anesteticului, deoarece substanțele anestezice au un efect profund asupra SNC, modificând mecanismele homeostatice cu efecte uneori dificil de diferențiat de semnele și simptomele postoperatorii ale patologiei SNC.

Anestezicele inhalatorii micșorează rezistența vasculară cerebrală, provoacă dilatarea vaselor cerebrale, creșterea fluxului sanguin cerebral și a tensiunii intracraniene. Protoxidul de azot, de asemenea, mărește fluxul sanguin cerebral și tensiunea intracraniană pe contul stimulării metabolismului cerebral, provocând frecvent vomă postoperatorie. Reieșind din cele expuse mai sus, folosirea protoxidului de azot în intervențiile neurochirurgicale necesită precauție și evidența indicațiilor restrânse.

La administrarea anesteziilor inhalatorii gradul de tulburare al autoreglării fluxului sanguin cerebral sporește odată cu mărirea dozei. Creșterea tensiunii intracraniene, concomitent cu micșorarea tensiunii sanguine sistemice, determinată de acțiunea anesteziilor inhalatorii, poate reduce tensiunea de perfuzie cerebrală până la nivelul critic, cu riscul dezvoltării dereglărilor fluxului sanguin cerebral, de la ischemie locală până la ischemie generalizată.

Aspectul cel mai discutabil dintre recomandările menționate mai sus este administrarea tiopentalului. Deși este bine cunoscut faptul că, datorită acțiunilor majore ale barbituricelor asupra SNC, manifestate prin hipnoză, scade rata metabolică a creierului și a fluxului sanguin cerebral, ele sunt substanțele cele mai folosite în inducția neuroanestezică. Mecanismul principal de acțiune protectoare a barbituricelor constă în micșorarea metabolismului creierului. Toate metodele cunoscute de reducere a metabolismului creierului pot avea concomitent efecte negative, luând în calcul particularitățile de acțiune ale preparatului, care limitează hotarele metabolismului între protecție și lezare.

În experimentele realizate pe maimuțe a fost demonstrat că efectul cerebroprotector al barbituricelor, în condițiile ischemiei focale, este determinat de vasoconstricția în zonele sănătoase ale creierului și de șuntarea fluxului sanguin cerebral în zonele lezate. Este demonstrat că barbituricele micșorează aflusul Ca^{2+} în celulă, inhibând formarea radicalilor liberi, măresc activitatea GAMC-ergică, micșorează gradul edemului cerebral și împiedică trecerea glucozei prin bariera hematoencefalică. Printre alte efecte protectoare, eventual importante, ale barbituricelor a fost descoperit recent rolul lor protejator în scăderea metabolismului cerebral pe contul capacității de a micșora transportul glucozei în celule și de a bloca canalele de Na^+ . Posibil, acestea și sunt mecanismele de bază ale reducerii metabolismului cerebral sub acțiunea barbituricelor.

Scopul lucrării

Evaluarea asistenței intra- și postoperatorie la bolnavii supuși clampării anevrismelor cerebrale pe fundalul hemoragiilor subarahnoidiene.

Material și metode

În studiu au fost incluși 24 bolnavi, cu vârsta între 13 și 69 ani (vârsta medie $39,3 \pm 9,8$ ani), care au fost supuși intervenției chirurgicale pentru clipare de anevrism în Centrul Științifico-Practic de Neurologie și Neurochirurgie, perioada anilor 2001-2004.

Diagnosticul de anevrism a fost stabilit prin tomografie computerizată și angiografie cerebrală. Actul chirurgical a fost efectuat sub anestezie intravenoasă totală cu utilizarea:

- în premedicație: blocante ale canalelor de calciu, anxiolitice, antihipertensive, colinolitice, corticosteroizi, antihistaminice - dimedrol.;
- la inducție: anesteziice - tiopental 5 – 7 mg/kg, analgetic – fentanil 7 – 10 mcg/kg, mioplegic (relaxant muscular nedepolarizant) – arduan 0,12 – 0,15 mg/kg;
- menținerea: anesteziice - tiopental 1 – 4 mg/kg/h și

oxibutirat de natriu 50-70 mg/kg (în caz de durată intervenției mi mult de 3ore), analgetic - fentanil 2 – 4 ng/kg/h, mioplegie – arduan în caz de necesitate;

- trezirea e lentă, cu protezarea respirației pe o durată de 6-12 ore;
- tratamentul infuzional perioperator: au fost utilizate plasma proaspăt congelată, albumina umană, gelofuzinul, cristaloidele (Coraportul coloide-cristaloide 3:1, coraportul componente sanguine-gelofuzin 4:1).

Monitoring

Evaluarea stării de cunoștință după scorul Glasgow, TAs, TAd, TAm, PVC, SaO₂, ECG, pulsul, tomografia computerizată, diureza orară, hemograma, leucograma, coagulograma, ionograma, osmolaritatea serică calculată, osmolaritatea plasmatică activă, osmolaritatea plasmatică măsurată și gaura osmolară.

Măsurile generale de tratament nespecific, în perioada postoperatorie, a inclus:

- ✓ profilaxia și tratamentul edemului cerebral (menținerea unei ușoare deshidratări prin scăderea aportului exogen de fluide, contracararea acidozei, corecția glicemiei,
- ✓ administrarea corticosteroizilor, administrarea diureticelor de ansă (Furosemid) și diureticelor osmotice (Manitol),
- ✓ poziționarea extremității cefalice sub un unghi de 30° față de planul patului),
- ✓ optimizarea perfuziei cerebrale și a metabolismului neuronal (albumină umană, cardiotonice, barbiturice, antipiretice),
- ✓ ameliorarea oxigenării, reechilibrarea hidrică, electrolitică și acido-bazică, diminuarea stresului oxidativ, asigurarea unui aport nutritiv adecvat necesităților metabolice, îngrijirea hemostazei prin administrarea plasmei proaspăt congelate și a heparinei cu masă moleculară mică, profilaxia complicațiilor, tratamentul simptomatic (oxigenoterapie, antibiotice, cristaloides, coloide, blocante ale canalelor de calciu).

Rezultate și discuții

Simptomatologia vasospastică clinic experimentată este determinată la 45% bolnavi cu hemoragie subarahnoidală, timp de 3 luni după intervenția chirurgicală. Standardul nespecific farmacologic constă în menținerea hemodinamicii și a reologiei sanguine în limite normale pentru un pacient concret (este vital necesar de a ține cont de valorile tensiunii arteriale în perioada preoperatorie). Utilizarea blocantelor de calciu pe tot parcursul perioadei perioperatorii a micșorat manifestările vasospasmului la bolnavii operați, fenomen demonstrat prin lipsa schimbărilor vasculare la 20 pacienți investigați la tomografie computerizată în perioada postoperatorie. La 4 pacienți, în perioada postoperatorie, au fost depistate imagistic semne majore de ischemie în zona arterei clipate. Medicația utilizată la 3 bolnavi nu a contracarat vasospasmul cerebral, aceste cazuri având un final dramatic. Dintre cei 21 de pacienți care au supraviețuit, la 15 statusul neurologic s-a restabilit complet, la 6 bolnavi sechelele neurologice au necesitat tratament de recuperare.

Caz clinic. Bolnava R., fișa de observație nr.1941, în vârstă de 62 ani, spitalizată în secția de neuroreanimare a CȘPNN cu diagnosticul: Hemoragie subarahnoidiană prin ruptură de anevrism în bazinul arterei cerebrale medii, confirmat prin tomografie computerizată și angiografie cerebrală. La spitalizare bolnava prezenta acuze: cefalee pronunțată, dispnee, dureri retrosternale. Pacienta supraponderală, obezitate morbidă (talie 157 cm, masa 130kg). Terenul somatic : bronhopneumopatie obstructivă cronică, hipertensiune arterială gr III (TA 200/120 mm Hg), boală ischemică a cordului, insuficiență cardiacă II. Examen de laborator: hiperglicemie moderată (6,8mmol/l); hiperfibrinogenemie (6,1g/l); limfopenie ($0,91 \cdot 10^9/l$).

Timp de 8 zile pacienta a fost supusă pregătirii preoperatorii: medicație antihipertensivă, inclusiv blocante ale canalelor de calciu, medicație anxiolitică, colinolică, hormonală, antihistaminică, tratament infuzional cu utilizarea plasmei proaspăt congelate, a cristaloidelor. În ajunul intervenției chirurgicale indicii paraclinici au ajuns la limitele normei.

Inducția în anestezia cu tiopental, fentanil, arduan, menținerea anesteziei cu oxibutirat de sodiu, fentanil, arduan. Actul chirurgical anestetic a avut durata de 7 ore cu hemodinamica stabilă pe tot parcursul intervenției.

La sfârșitul actului chirurgical-anestezic bolnava a fost transferată în secția neuroreanimare și menținută la ventilație artificială prelungită timp de 14 ore. În primele 2 zile după operație statusul neurologic - fără deficit, hemodinamica - stabilă, diureza - adecvată. La a 3-a zi la pacientă a apărut o stare de sopor, cu prezența puseelor de hipertensiune, cu valorile până la 220 mmHg și hipotensiune cu valori = 80

mmHg, bradicardie 40-50 b/minut, electrocardiografic - fără dinamică. La tomografia computerizată efectuată repetat s-a relevat un higrom postoperator pe stânga.

Bolnava reoperată (revizia plăgii, instalat cateter intratecal pentru drenarea lichidului cefalorahidian, a fost înlăturat un higrom în volum de 20 ml) sub anestezie intravenoasă totală, cu utilizarea metodei de anestezie descrise mai sus. În momentul înlăturării higromului, frecvența contracțiilor cardiace a crescut de la 34 până la 56-60 b/minut. În continuare anestezia a decurs fără particularități. Pacienta a fost transferată în secția de neuroreanimare, instalat regimul de ventilare dirijat, hemodinamica postoperator - stabilă. La a doua zi, postoperator, pacienta - conștientă, cu hemodinamica stabilă, transferată la respirație spontană, detubată. Ulterior (la a 3-a zi), bolnava - în stare satisfăcătoare, transferată în secția neurochirurgie.

Concluzie

Asistența anestezicologică a bolnavilor operați pentru cliparea anevrismelor cerebrale erupte necesită un studiu aprofundat, cu determinarea strategiei infuzionale, a contracarării vasospasmului cerebral și a menținerii statusului hemodinamic.

Anestezia intravenoasă totală, cu utilizarea anesteticului - tiopental și analgezic - fentanil, pe fundalul administrării cerebroprotectoarelor (albumină umană, plasmă proaspăt congelată, blocante ale canalelor de calciu) este o metodă satisfăcătoare de asistență intra- și postoperatorie la bolnavii supuși intervențiilor chirurgicale pentru cliparea anevrismelor cerebrale erupte și necesită a fi studiată în continuare.

Bibliografie:

1. ACALOVSCII IU. Anestezie clinică. Cluj-Napoca, 2001- p.833 .
- 2.CENIC A., CRAEN R., VICKY A. et al. Anesth. Analg-2000.-Vol.90.-P.1376-1383 .
- 3.CRISTEA I.,CIOBANU M. Ghid de anestezie terapie intensivă.. București 2003 paj.842-862.
- 4.NEDO A. Anesthesia for Neurosurgery,. Clinical Anesthesia, Ed. A 3-a, Lipincott-Raven, Philadelphia, 1996 669; 737-745.
- 5.MATTISON R. Anesthesia for Craniotomy, in Anesthesia Secrets, Editors J. Duke and Rosemberg, Inc, 1996, 467.

CAZURI CLINICE

SCLERODERMIA SISTEMICĂ – EVOLUȚIA MALIGNĂ A SINDROMULUI RAYNAUD. PREZENTARE DE CAZ CLINIC

SYSTEMIC DERMATOSCLEROSIS - MALIGNANT EVOLUTION OF RAYNAUD SYNDROME

Rezumat

Se prezintă cazul clinic al unui pacient de 48 de ani, internat în secția de Reumatologie a Spitalului Clinic Republican, care suferă de sclerodermie sistemică, cu ulceratii profunde și necroza falangelor distale.

Rodica PASCAL¹, Eugen RUSSU², Sergiu POPA¹,
Cristina CIOBANU, Grigore MORARU
USMF „N. Testemițanu”,
Catedra Medicină Internă nr. 1

¹ - dr.șt.med., conf. univ., ² – asist. univ.

Summary

It is presented a clinical case of a 48 years old male patient, admitted in Rheumatology Department of Clinical Republican Hospital, suffering of Systemic dermatosclerosis and marked with ulceration and necrosis of distal phalanges.

Introducere

Sclerodermia sistemică este o boală cronică multisistemică, de etiologie incertă, caracterizată prin indurarea și îngroșarea tegumentelor și prin modificări de tip fibrotic, inflamator și vascular ale unor organe interne (tub digestiv, plămâni, cord, rinichi) însoțite de anomalii imunologice, celulare și umorale. (1)

Sclerodermia sistemică afectează toate rasele, fiind atestată în toată lumea. Predomină vârsta 20-50 de ani, copiii fiind afectați foarte rar. Se remarcă o predominanță a sexului feminin care este afectat de 2-3 ori mai des decât bărbații, ceea ce și prezintă interes în cazul nostru de Sclerodermie sistemică la bărbat (4). Debutul în copilărie este neobișnuit. Incidența anuală a fost estimată la 14,1 cazuri la 1000000 populație, date bazate pe un studiu făcut timp de 20 de ani, efectuat în Pennsylvania (6).

Dintre factorii declanșatori putem numi:

1. imunologici (argumentat fiind de hipergamaglobulinemie, prezența anticorpilor, asocierea cu bolile de collagen, prezența de infiltrate limfocitare în zonele afectate, modificări ale raportului CD8/CD4);
2. de mediu (chimici și fizici): silicilații, săruri de aur, policlorură de vinil, hidrocarburi aromatice, medicamente (pentazocin bleomicină) ș.a.
3. nervoși (debutul sau agravarea la stres emoțional);
4. genetici (anomalii cromozomiale la bolnavi și rudele acestora, HLA DR1, 4, 5).

Clasificarea sclerodermiei (5):

1. Sclerodermie localizată
 - a) Morphea
 - b) Circumscrișă, „în picături”
 - c) Generalizată
 - d) Lineară (cu hemiatrofie)
 - e) În „lovitură de sabie” (cu sau fără hemiatrofie

facială)

2. Sclerodermie sistemică (SSc)
 - a) SSc difuză
 - b) SSc limitată (denumită anterior sindromul CREST)
 - c) Scleroză sistemică sinescleroderma
 - d) Suprapuneri cu alte boli ale țesutului conjunctiv
3. Legată de medicamente sau factori de mediu
 - a) Boala la clorură de vinil
 - b) Pentazocină
 - c) Bleomicină
 - d) Sindromul uleiului toxic
 - e) Tricloretilenă
 - f) 5-hidroxitriptofan sau L-triptofan
 - g) Mamoplastie de mărire a sânilor (parafină, silicon)
4. Boli cu modificări cutanate care mimează sclerodermia
 - a) Fasciita eozinofilică
 - b) Sindromul mialgiei eozinofilice
 - c) Sindrom carcinoid
 - d) Scleredemul adult Buschke
 - e) Scleromixedem
 - f) Sindromul Werner
 - g) Porfirii, etc.

Sclerozei sistemice îi sunt caracteristice următoarele manifestări (sindroame):

- Tulburări vasomotorii (fenomenul Raynaud, modificări cutanate)
- Afectare articulară
- Afectare musculară
- Afectarea tractului digestiv
- Afectare pulmonară
- Afectare cardiacă
- Afectare renală (în fazele tardive ale bolii).

Caz clinic

Pacientul, în vârstă de 48 de ani este bolnav din decembrie 2003 când au fost observate următoarele simptome: paloarea și cianoza mâinilor cu tumefiere, scădere în greutate, dureri în falange distale cu caracter ischemic, disfagie, disfonie, artralgie marcată, dispnee de efort. A fost internat pe 5 aprilie 2005 în Secția de Reumatologie a Spitalului Clinic Republican cu următorul diagnostic: Sclerodermie sistemică, evoluție cronică tip 2, cu afectarea prevalentă a tegumentelor, a vaselor periferice, articulații, plămâni, inimă și tract gastrointestinal.

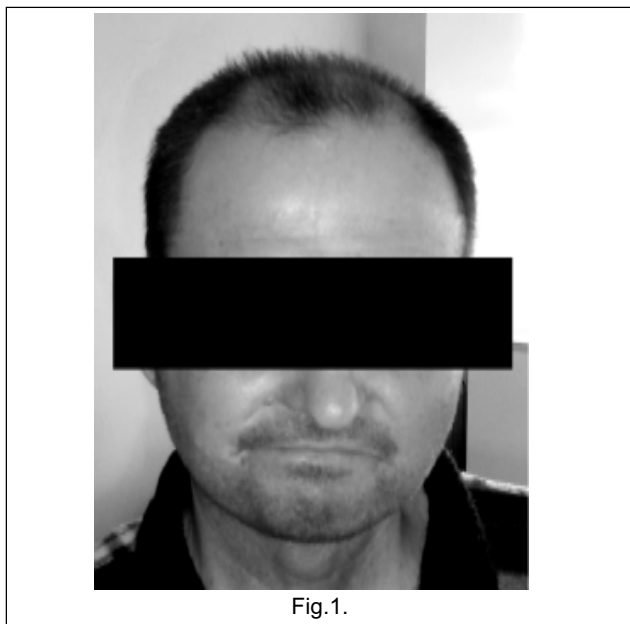


Fig.1.

Evoluția modificărilor aspectului facial

Pacientul are următoarele sindroame:

1. Sindromul Raynaud care se dezvoltă în 80-98% cazuri și este cel mai frecvent fenomen al Sclerodermiei sistemice, făcând parte din tulburări vasomotorice se manifestă la pacient prin paloare și cianoză a mâinilor la frig, dureri și parestezie, edem indurativ al tegumentelor, cu apariția ulcerărilor și necroza falangelor distale, reabsorbție osoasă la nivelul falangei distale (fig.2).
2. Modificări cutanate caracterizate prin edem difuz al tegumentelor; dispariția pliurilor cutanate, aspectul feței de „mască”, cu ștergerea ridurilor și a pliurilor. Se remarcă ascuțirea nasului (ca un „cioc”), pielea foarte întinsă, tegumentele aderente de planurile profunde, îngroșate, dure, infiltrate și întinse. Tegumentele sunt hiperpigmentate (fig.1).
3. Afectarea musculară și articulară se manifestă prin artralgie și mialgie marcată în articulațiile mari și mici, dureri în falange distale, slăbiciune și dureri musculare, eroziuni ale falangelor distale (fig.2).
4. Afectare gastrointestinală prin microstomie, disfagie, disfonie, pirozis, reflux esofagian scădere ponderală cu 20 kg în timp de doi ani (fig.1).
5. Afectarea pulmonară, depistată în 60% cazuri, manifestată prin fibroză difuză, care se traduce prin dispnee de efort, inițial la efort mare, ulterior la efort mai mic.

Pacientul clinic a fost examinat prin: analiza generală și biochimică a sângelui, analiza urinei, bilanțul electrolic, testul funcțional al rinichilor, electrocardiogramă, ecografie,



Fig.2

Afectarea cutanată a mușchilor și a articulațiilor; sindromul Raynaud cu necroză și reabsorbție osoasă la nivelul falangelor distale.

ultrasonografia organelor interne, FEGD-scopie, radiografia mâinilor și a picioarelor, examenul morfologic al biopsatului cutaneo-muscular, teste de depistare a factorilor reumatoizi.

Rezultate obținute

Din analiza sângelui deducem o anemie care are un mecanism complex ca și în alte afecțiuni cronice, poate fi feriprivă, datorată sângerărilor gastrointestinale sau ulcerate; fie prin deficit de acid folic/vitamina B12 în cazul implicării intestinului subțire. VSH (35) este mărit ceea ce ne-ar putea sugera o complicație.

Anticorpii: Anti Scl-70 35 mg/l ne demonstrează o forma difuză a bolii precum și afectare viscerală (fibroză pulmonară), anticorpii antinucleari negativi, proteina C reactivă 48 mg/l și Latextestul 124 UI/ml.

Radiografia mâinilor și a picioarelor ne confirmă reabsorbția falangelor distale, cu micșorarea spațiilor intraarticulare între falangele distale și proximale (fig.3).

- Radiografia prin contrast a esofagului ne indică stenoză esofagiană cu perturbări de peristaltică (fig.4).
- Fibroesofagogastroduodenoscopie (FEGD-scopie): dispariția plicilor mucoase care determină hipomotilitatea esofagiană cu includerea disfagiei și a simptomelor de

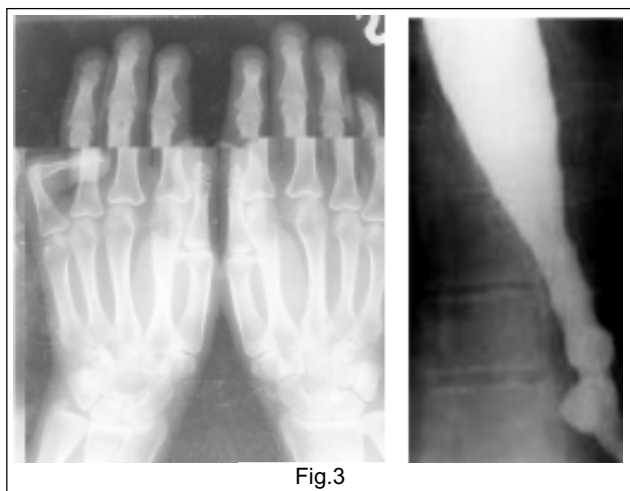


Fig.3
Rg mâinilor

reflux esofagian. Afectarea esofagului se atestă la 1/3 dintre bolnavi și are la bază aceleași schimbări patologice ca și în piele, și anume: fibroză difuză, atrofia mușchilor și a mucoasei cu apariția ulceratiilor (fig.5).

- Examenul morfologic al pielii scoate în evidență procesul patologic microvascular cu un număr foarte scăzut de arteriole și capilare normale și proliferarea anormală a colagenului. Se observă infiltrarea țesutului conjunctiv și subțierea epidermului. Inflamarea sistemului vascular este urmată de creșterea numărului de fibroblaști, precum și de supraproducerea cantității de colagen. Mecanismele patologice includ: sinteza colagenului, sinteza fibronectinei și a glicozaminoglicanilor cu scleroză și hialonoză.

TRATAMENTUL sclerodermiei sistemice este dificil și deseori nesatisfăcător. Strategia terapeutică se concentrează asupra suprimării proceselor patologice imune, prevenirea fibrozei și ameliorarea microcirculației. Totuși rezultatele sunt diferite și depind de extinderea afectării pielii, precum și de implicarea viscerală.

Tratamentul pacientului nostru este adecvat schemelor de tratament a sclerodermiei sistemice care include:

1. D-penicilaminum (inițial în doze de 250 mg în zi timp de 2 săptămâni, apoi doza se mărește până la 500 mg în zi, timp de 2 săptămâni și până când se ajunge la 750 mg în zi, 2 săptămâni-o lună; această doză se poate micșora treptat, dar fără afectarea efectului terapeutic dorit).
2. Pentoxifilinum (în doză de 600 mg, de două ori în zi, o lună - de 6 ori în an)

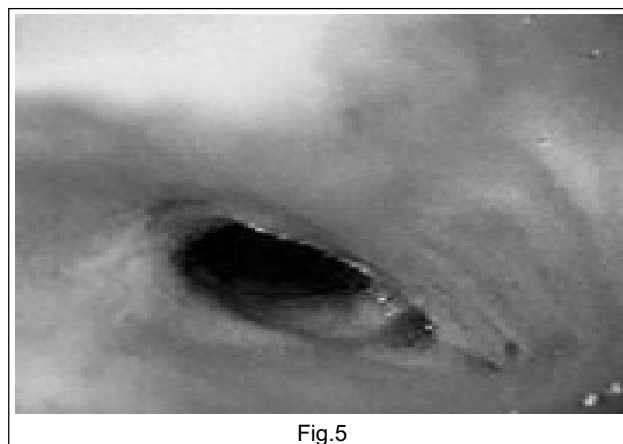


Fig.5
FEGD-scopie

3. Flavotan (0.4 mg de câte trei ori în zi, timp de o lună - 6 ori în an);
4. Vasoprostan 5 ml/zi perfuzie i/v N10.

Discuții

Cazul dat prezintă un interes deosebit prin faptul că Sclerodermia sistemică se atestă foarte rar la bărbați și având un tablou clinic atât de manifest (conform datelor actuale, femeile suferă de 2-3 ori mai des ca bărbații)(4). Pacientul nostru prezintă toate criteriile ARA care relevă leziuni ale pielii ca semn patognomonic, ce se agravează pe parcursul evoluției bolii, fenomenul Raynaud, prezența tulburărilor funcționale în plămâni, cu dispnee și tuse, perturbarea motilității esofagiene cu disfagie, afectarea articulațiilor și implicarea tractului gastrointestinal, ce-l prezintă ca tablou clinic clasic descris în toate publicațiile de ultimă oră.

Determinarea Latex-testul, Proteinei C reactivă și, în special, prezența anticorpilor Anti-Scl-70 favorizează diagnosticul de scleroză sistemică.

Procesul patologic principal constă în fibroză care se dezvoltă atât în piele, care este afectată primar cu edem, scleroză, ulceratii și necroză cu reabsorbția osoasă, precum și la orice alt nivel de mucoasă sau viscerală.

Concluzii

- Sclerodermia sistemică la bărbați se întâlnește foarte rar și are o evoluție mai malignă decât la femei, cu debut mai agresiv, apariția mai precoce a necrozei falangelor distale, stricturi esofagiene, fibroza pulmonară și scădere ponderală.
- Toate acestea ne impun o dispensarizare mai eficientă, diagnosticarea mai precoce și tratamentul mai agresiv cu prostaglandine pentru prevenirea complicațiilor.

Bibliografia:

1. RADU PĂUN: Tratar de Medicină Internă- Reumatologie, volumul 2: 911-925
2. LUCIAN BULIGESCU, CORNELIU ZEANĂ, DAN CHEȚA, SANDU SPANACHE, IOAN GUȚIU, IONEL COPACI, TIBERIU MOGOȘ, OTILIA MOTOI ș.a. Medicină Internă : 860-867
3. STEFAN LAUFER, STEFFAN GAY, KAZ BRUNE: Inflammation and Rheumatic Diseses: 121-123 (Abstract)
4. STEPHEN M. AYRES, META E. BUEHLER, WILLIAM S. DUNN, JOSEPH V. JONES, JAMES P.O.: "Regan 4 EDITION Medical Resident's Manual: 274-278
5. THOMAS E. ANDREOLI, CHARLES C.J. CARPENTER, J. CLAUDE BENNETT, FRED PLUM, CECIL: Esențialul în medicină ediția 4: 607-612
6. KURT J. ISSELBACHER, EUGENE BRAUNWALD, JEAN D. WILSON, JOSEPH B. MARTIN, ANTHONY S. FAUCI, DENNIS L. KASPER, HARRISON: Principiile medicinei interne Volumul 2: 1831-1837.

Prezentat la redacție 16.12.2005