

## EDITORIAL

# CONCEPȚII CONTEMPORANE ÎN PROFILAXIA TUMORILOR MALIGNE

## THE MODERN CONCEPTIONS IN PROPHYLAXIS OF MALIGNANT TUMOURS

**Rezumat**

Profilaxia tumorilor maligne prezintă un proces laborios și foarte complicat. Există trei tipuri de profilaxie: profilaxia primară preconizează înlăturarea factorilor (fizici, chimici, biologici, etc.) ce ar putea favoriza apariția unui cancer; profilaxia secundară presupune un tratament etiopatogenetic al patologiilor, pe fondul cărora ar putea apărea un cancer, ceea ce include stările precanceroase (polipi solitari, polipoză familială, ulcer gastric, tumori benigne, maladii cronice inflamatorii, dereglări hormonale, etc.); profilaxia terțiară include supravegherea bolnavilor oncologici după tratamentul radical, în care participă medicul de familie, medicii din rețeaua generală și, neapărat, oncologul. Scopul acestei profilaxii este depistarea cât mai precoce a recidivelor și micrometastazelor ce va impune un tratament adecvat și la timp.

Nicolae GHIDIRIM,  
d.ș.m., conferențiar

USMF „N. Testemițanu”,  
Catedra Hematologie și Oncologie

**Summary**

There are enough literature data concerning to the ways and types of malign tumour proliferation. The three types of proliferation are described: primary, secondary and the

third patterns. There are shortly described the measures to be taken in preventing the appearance of factors that can favour tumour growth, elements of secondary prophylaxis and aspects of pathogenetic treatment of precancer lesions. Regarding the third type of prophylaxis it was proposed to follow up the patients after radical treatment, as well as the survey of first signs of recurrent illness and the appropriate moment for treatment. It is to be mentioned that all types of prophylaxis will be executed with the concurrence of the family doctor, general medicine net and of course by oncology doctor.

**Introducere**

Axioma: prevenirea maladiei este mai simplă și mai ușoară decât tratamentul ei persistă sute de ani. Principiile profilaxiei maladiilor oncologice sunt și ele reale la ora actuală, dar sunt mult mai complicate și, desigur, țin de viitor. A preveni apariția unei tumori maligne prezintă un proces mult mai complicat și cere efort suplimentar în comparație cu profilaxia maladiilor somatice. În primul rând, de multe ori nu cunoaștem cu certitudine cauzele apariției tumorii, în al doilea rând, procesul tumoral, odată declanșat, este foarte greu de ținut sub control. Cu toate acestea, într-un șir întreg de localizări ale tumorilor s-au înregistrat succese impunătoare, efectuând măsuri speciale, ținând cont de mecanismul apariției și etiopatogeneza cancerului.

Astfel, în întreaga lume, în ultimii 25-30 de ani, s-a înregistrat diminuarea esențială a incidenței cancerului gastric, ceea ce corelează cu înlăturarea factorilor cancerigeni (benzpirenol, nitrozaminele) ce apar în rezultatul conservării cârnii, peștelui, legumelor și fructelor prin sărare, afumare. Stocarea produselor alimentare prin congelare a redus practic posibilitățile formării cancerigenilor descriși mai sus.

**Material și metode**

Sunt prezentate datele epidemiologo-geografice, enumerând factorii ce ar putea provoca apariția unui cancer și studiile tipurilor de profilaxie efectuate în diferite țări.

Cancerul gastric, situat pe locul întâi în Moldova în anii 60-70 ai secolului trecut, s-a deplasat pe locul IV, și astăzi s-a stabilizat și constituie 11-12,8<sup>0</sup>/<sub>10000</sub> [4,5].

În SUA, cancerul gastric de asemenea a diminuat și s-a deplasat de pe primul loc pe locul șapte în structura oncologică a acestei țări. Persistă incidența cea mai înaltă a acestei localizări de cancer în Japonia, constituind 70-80 de cazuri la 100000 populație pe an. Factorul principal în apariția cancerului gastric în Japonia este incriminat alimentării monotone cu produse bogate în hidrocarburi (orez) și, desigur, nu este exclus nici factorul genetic, fapt, care se confirmă prin statisticile de ultimă oră – japonezii, care au emigrat în SUA și s-au dezis de regimul alimentar caracteristic pentru această populație, fac un cancer gastric mult mai rar decât acei rămași în țara de origine, dar rămâne mai frecvent decât la populația autohtonă din SUA. Abia în a treia generație cancerul gastric la japonezii emigrați se egalează cu restul populației [1,2].

În oncologie există trei tipuri de profilaxie:

1. Profilaxia primară presupune înlăturarea factorilor, ce ar putea favoriza apariția unui cancer. Este foarte demonstrativă diminuarea cancerului hepatic primar în țările civilizate (SUA, Anglia, Canada, Australia, Franța, Germania, țările scandinave, etc.). Doar în țările de Sud – Est ale Asiei și pe continentul African, incidența cancerului hepatic primar depășește cifra de 80-100 cazuri la 100000 populație pe parcursul unui an. Este recunoscut faptul că acest cancer apare pe fondul cirozelor hepatice, care sunt rezultatul infecției virale cu HBV și HCV (virusul hepatitei B și C).

Eradicarea acestor virusuri prin vaccinarea globală a populației din țările civilizate, a redus la minimum apariția cancerului primar hepatic. S-au înregistrat succese cu reducerea

bruscă a cancerului de col uterin prin profilaxia infecțiilor virale cu papilomavirusuri și VHS (virus herpes simplex) [1.2.3].

Aceste succese au fost înregistrate datorită ameliorării igienei sexuale (igiena organelor genitale cu apă curentă, reducerea partenerilor sexuali multipli, folosirea prezervativelor, etc.).

Eradicarea virusului Epștein-Barr a redus esențial incidența limfomului Burkitt în Africa ecuatorială. Profilaxia șistosomiazii sau bilharziozei în Egipt și Algeria a diminuat esențial cancerul vezicii urinare în țările respective.

Savanții, cercetătorii și chimiștii din lumea întreagă au recunoscut tabagismul drept factorul N1 în apariția cancerului bronhopulmonar. Primul studiu, care a demonstrat corelarea incidenței înalte a cancerului bronhopulmonar cu tabagismul, este efectuat în a doua jumătate a sec. XX în Anglia, anchetând peste 30 de mii de medici. S-a constatat că la medicii fumători cancerul respectiv a fost înregistrat de 30 de ori mai frecvent decât la nefumători. Astăzi medicii englezi au abandonat practic fumatul. Pe baza acestui studiu s-au elaborat programe de stat de luptă contra tabagismului – rezultatele sunt uimitoare – în țările, unde funcționează astfel de programe cancerul cu localizarea în plămâni a diminuat evident[1].

Profilaxia tumorilor maligne ale pielii (cancerul cutanat și melanomul malign) prevede evitarea expunerii la razele solare (atât ultraviolete cât și infraroșii) în special a blonzilor și persoanelor cu păr roșcat; de asemenea protecția tegumentelor cu diferite unguente, creme, purtarea vestimentației respective; persoanele din sfera instituțiilor nucleare, minelor de dobândire a uraniului; protecția medicilor și tehnicienilor din radiologie și radioterapie.

La ora actuală se efectuează studii la nivelul imunologic și genetic pentru a diminua riscul tumorilor ereditare și în rezultatul diminuării statutului imunologic.

2. Profilaxia secundară preconizează tratamentul patologiilor pe fondul cărora ar putea apărea un cancer. De regulă, sunt incluse patologiile considerate drept stări precanceroase (polipii solitari, polipoza familială, ulcerul gastric, tumori benigne, maladii cronice inflamatorii, dereglări hormonale, etc.) [3].

Tratamentul etiopatogenetic al acestor patologii (polipectomie, papilomectomie, atât endoscopic cât și chirurgical) reprezintă profilaxia secundară a cancerului.

3. Profilaxia terțiară. Bolnavii oncologici, odată luați la evidență, rămân sub supravegherea oncologului și medicului de familie pe toată viața. Este binecunoscut faptul că unele cancere după o perioadă îndelungată de remisie (10-15 ani) în rezultatul tratamentului radical, care păreau a fi vindecate definitiv, pot să se manifeste prin recidive și metastazări cu

progresarea procesului tumoral și decesul bolnavului. În acest aspect pot fi enumerate următoarele tumori: cancerul mamar, renal, colorectal și altele. Iată de ce chiar după tratamentul radical cu supraviețuiri la 10-15 ani clinicienii trebuie să supravegheze acești bolnavi clinic și cu determinarea markerilor respectivi. La o mică modificare a stării lor și sporirea markerilor, ei trebuie să efectueze investigații minuțioase cu scop de a evidenția recidivele sau micrometastazele pentru a începe un tratament adecvat și la timp (chirurgical, radio – chimio – imunoterapie) [2.3.4].

Profilaxia terțiară revine în cea mai mare parte medicului de familie, oncologului și celorlalți medici din rețeaua generală. Acest proces face parte din dispensarizarea bolnavilor oncologici și poartă un caracter activ și minuțios[4.5].

## Rezultate

În urma studiilor prezentate măsurile efectuate în conformitate cu înlăturarea factorilor și tratamentul stărilor precanceroase în multe țări au diminuat: incidența cancerului gastric în SUA, cancerului primar hepatic în țările civilizate prin vaccinarea contra virusurilor HBV și HCV, cancerului vezicii urinare cu eradicarea șistosomiazii în Egipt și Algeria, limfomului Burkitt în Africa ecuatorială cu eradicarea virusului Epștein-Barr (EBV).

În multe țări occidentale a diminuat incidența cancerului bronho-pulmonar în urma combaterii tabagismului.

## Discuții și concluzii

Rezultatele studiilor prezentate din literatură mărturisesc importanța măsurilor profilactice concrete, care au înregistrat succese vădite în diminuarea incidenței cancerului.

Cunoașterea tipurilor și metodelor de efectuare a profilaxiei este obligatorie, în primul rând, pentru medicul de familie, a celor din rețeaua generală și a oncologilor.

## Bibliografia

1. UPTON ARTHUR C. Etiology and prevention of cancer. Cancer – Principles practice of oncology, 1982, pag. 33-52.
2. ZELLEK LAURENT, KHAYAT DAVID. Depistage et prévention de cancers. Cancérologie pratique, 2000, pag. 7-11.
3. HOERNI B. Prévention primaire. Cancérologie et hématologie 2001, pag. 24-32.
4. ȚÎBÎRNĂ GHEORGHE. Rolul medicului de familie în realizarea programului național de combatere a cancerului. Ghid de oncologie clinică, 2003, pag. 812-814.
5. GHIDIRIM NICOLAE. Prevenire (prevenție), profilaxie. Dicționar explicativ de oncologie, 2005, pag. 376.

## ARTICOLE ORIGINALE

UNELE ASPECTE CONTEMPORANE ÎN ETIOPATOGENIA  
ARTRITEI IDIOPATICE JUVENILEMODERN ASPECTS OF THE ETHIOPATHOGENESIS  
IN JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

## Rezumat

În studiu sunt prezentate unele date contemporane referitor la etiologia, patogenia artritei idiopatice juvenile (AIJ). Este argumentată ipoteza predispoziției genetice, rolul factorilor de mediu, hormonal, imunologici în declanșarea bolii. Sunt detaliat arătate rolul imunității celulare și umorale în perpetuarea procesului inflamator osteoarticular. De asemenea sunt demonstrate etapele procesului distructiv articular în AIJ.

Ninel REVENCO

Catedra de pediatrie nr.1 USMF

"Nicolae Testemițanu"

(șef catedră – prof.universitar M. Rudi)

## Summary

The study results present contemporary data regarding the etiology and pathogenesis of the JIA. The data confirm the hypothesis of the genetic propensity to the disease development, the role of environmental factors, hormones and immune influences in the pathology onset. Author presents in details the role of the cellular and humoral immune system on the course of the osteoarticular inflammatory process, also are shown stages of the articular destruction in JIA.

## Introducere

Artrita idiopatică juvenilă (AIJ) este definită ca o afectare articulară inflamatorie care survine înaintea vârstei de 16 ani și este asociată cu diverse manifestări extraarticulare, artrita persistentă sau recidivantă fiind semnul major al bolii [1]. Etiologia bolii este necunoscută. Se consideră că AIJ este o maladie polifactorială, în producerea căreia intervin factori imunologici, genetici (adesea legați de antigene specifice ale sistemului de histcompatibilitate), hormonal, psihologici, de mediu [2].

## Material și metodă

Ipoteza etiopatogenetică a AIJ, acceptată în prezent de mai mulți autori, este că la un organism care prezintă o anumită predispoziție genetică, intervenția unui factor de mediu (cel mai probabil de tip infecțios) este capabilă să declanșeze boala, maladia fiind apoi autoîntreținută prin mecanisme imune, în modularea cărora intervin și alți factori. [3].

## Rezultate

*Factorul infecțios* a fost suspectat ca potențial trigger pentru AIJ timp de mai mulți ani. Dintre acești factori o atenție deosebită a fost acordată agenților virali: Coxsackie, Ebștein-Barr, parvovirus B19, rubeola, adenovirus, gripa AH2N2 etc [4].

În studiul NOAR (Norfolk Arthritis Register) nu s-a depistat nici un agent infecțios în perioada de debut a procesului artritic [5]. Tot aici s-a discutat rolul persistenței infecției virale Ebștein-Barr în asociere cu infecția proteică în declanșarea procesului reumatoid [6]. S-a constatat că 2,7% pacienți cu maladii inflamatorii articulare în acest studiu au fost determinați pozitivi la infecția cu parvovirus.

Examinările țesutului sinovial, serului sanguin, examinările serologice pentru depistarea diverselor bacterii, micobacterii, viruși și paraziți în multe cazuri s-au soldat cu rezultat negativ la

toți pacienții incluși în studiile perioadei de debut a AIJ [7]. Cu alte cuvinte, actualmente nu au fost aduse dovezi incontestabile în demonstrarea ipotezei etiologiei infecțioase a AIJ.

*Aspecte imunologice.* Sistemului imun i se atribuie un rol deosebit de important în inflamație și afectarea articulațiilor în AIJ [8]. Modelul patogenetic acceptat în prezent include situațiile în care un antigen artritogenic necunoscut este atacat de limfocite T. Aceste celule activându-se, incită macrofagele să producă citokine proinflamatorii care au un rol major în stimularea răspunsului inflamator [9]. Până în prezent nu este întru totul clar de ce în așa situații sistemul imun atacă articulațiile și alte organe ale organismului propriu. În AIJ celulele sistemului imun trec în circuitul sanguin, invadează țesuturile articulațiilor și cauzează inflamația. Celulele imune și inflamatorii în țesutul articular și în lichidul sinovial produc diferite substanțe incluzând enzime, anticorpi, citokine etc. care au acțiune excitantă și mențin inflamația sinovialei [10].

Această ipoteză este argumentată de prezența inflamației cronice a sinovialei și diferitor indici ai inflamației, rolul cărora în ultimii ani devine mai elocvent grație noilor metode și tehnici de diagnostic.

*Aspecte genetice.* Ipoteza genetică este susținută de studii familiale și de corelări cu anumite antigene de histcompatibilitate. Astfel, incidența bolii pare să fie mai crescută la rudele de gradul I, la gemenii monoziogoți și la anumite grupuri etnice [11]. Se consideră că 40-60% din predispoziția pentru boală poate fi atribuită factorilor genetici [12, 13, 14].

Tehnicile biologiei moleculare contemporane au depistat că AIJ este primar asociată cu aminoacidul specific din lanțul beta-1 al alelelor clasei II al sistemului de histcompatibilitate HLA. S-a evidențiat un epitop comun pe alelele DR B\*0101, \*0102, \*0401, \*0404, \*0405, \*0408, \*1001 și \*1402 în populația globului [15, 16]. Totuși nu este clar în ce mod acest epitop este responsabil de declanșarea AIJ. Se consideră că

acest epitop ar avea mai multe funcții: ar fi un receptor pentru un peptid artritogenic; reprezintă "vehicolul" de prezentare celulelor T; mimează un agent patogen ca de exemplu virusul Epstein-Barr [17]. În acord cu datele studiului NOAR în populația caucaziană aproximativ 44% din populație posedă acest epitop, dar numai unul din 43 persoane declanșează procesul reumatoid [6].

Așadar, genele joacă un rol important în patogenia AIJ. Totuși, genele care actualmente sunt asociate cu AIJ sunt comune și adesea depistate la persoane care nu manifestă boala. Se consideră că aceste gene creează o susceptibilitate sau o tendință spre riscul crescut de dezvoltare a AIJ. De ce unele persoane cu același genotip au un risc crescut de AIJ în timp ce la alții acest risc absentează? Actualmente nu este întru totul clar și rămâne un teren pentru cercetări științifice intense care au ca scop evidențierea acestor gene și a altor factori care influențează apariția și dezvoltarea AIJ.

Nu au fost obținute date convingătoare referitor la influența *factorului socio-economic* s-au ocupațional în incidența AIJ, dar este evident că acești factori au un rol separat în prognosticul maladiei [18, 19]. Se consideră că fumatul se asociază cu producerea factorului reumatoid la indivizi maturi sănătoși. La fel fumatul influențează asupra nivelului de estrogeni și androgeni, care la rândul său influențează imunitatea. În final, tabagismul este însoțit de comorbidități incluzând și infecțiile care pot fi responsabile de declanșarea artritei. Acești factori pot avea o mai mare pondere în patogenia artritei reumatoide la adulți în timp ce la copii ei practic absentează [20, 21].

Asocierea între *stresul psihologic*, traumatismul fizic și debutul artritei a fost obiectul de studiu în multe cercetări [22, 23]. Multe din ele nu au fost efectuate pe loturi mari sau nu au inclus în studiu grupul de control. Cu toate acestea a fost constată o relație între un eveniment stresant habitual și debutul AR [4, 25]. Unele studii relatează la pacienți în perioada premorbidă tonzilectomia s-au apendicectomia, altele neagă importanța acestor intervenții chirurgicale în declanșarea artritei. În studiul NOAR nu au fost permise dovezi referitor la asocierea AR și apendicectomia recent efectuată [6].

Un număr important de observații se referă la rolul *factorului hormonal* și reproductiv în declanșarea AR. Acest fapt explică că AIJ este mai frecventă la fete, sau la femei în perioada de premenopauză [26, 27]. Multe studii caz-control au menționat asocierea AR cu nivel micșorat al testosteronului atât la femei cât și la sexul masculin. La fel s-a notat că indivizii cu AR au defect genetic determinat în sistemul hipotalamo-hipofizar-adrenal care joacă rol deosebit în răspunsul adecvat antiinflamator la stimularea antigenică.

*Sinoviala* este principala scenă pe care se desfășoară evenimentele patogenetice. În mod normal sinoviala îndeplinește rol fiziologic de menținere a suprafeței tisulare neaderente, lubrifiere a cartilajului, alimentare a condrocitelor, control al volumului și compoziției lichidului sinovial [28, 29]. Primele modificări sunt semnalate la nivelul membranei sinoviale pericondrile. De la marginea articulației apar celule care se înserează sub stratul de sinoviocite "like-fibroblaste". Sub acțiunea colagenazei, metaloproteinazelor matricea cartilaginoasă sărăcește în proteoglicani și condrocite. Mai târziu se instalează neoangiogeneza patologică. Astfel, membrana sinovială proliferază până la 5-10 straturi cu formarea unui țesut de granulație cu celule de tip monocite, mastocite, neutrofile, limfocite [29, 30]. Gradul de infiltrație

limfocitară are importanță și corelează direct cu evoluția severă a maladiei reumatoide, apariția precoce a eroziunilor articulare. În viziunea clasică stimulul pentru hiperplazia și înmulțirea sinoviocitelor este un proces inflamator mediat imunitar, care apare la factorii secretați de limfocitele T CD4. Semnalul declanșator poate fi o moleculă solubilă (factorul de creștere) s-au un agent etiologic. Altă explicație ar fi că cartilajul este direct responsabil de a determina sinoviocitele să-și părăsească localizarea normală, să adere și să invadeze structurile vecine. În această ipoteză triggerul se consideră ar fi complexe imune circulante formate în matricea cartilaginoasă [31]. Alți factori trigger ar fi factorii secretați de condrocite [3].

Un rol important în patogenie îl joacă celulele T. *Limfocitele T* reprezintă 30-50% din totalul celulelor sinoviale. Celulele dominante sunt T-helperii, CD4+, raportul CD4/CD8 crește de la 4/1 la 14/1. Acest raport este cu mult mai mare decât în sângele periferic. De comparație, în lichidul sinovial numărul de celule CD4 și CD8 este egal, atunci când în sinovială predomină limfocitele CD4. Majoritatea din celule T infiltrate în sinovială după stimulare sunt activate și măresc expresia markerilor CD45R, CD44, HLA-DR, VLA-1 ș.a. Cauza acțiunii patologice a celulelor T este acțiunea alelelor artritogene a sistemului HLA [32].

În stadiul preclinic este importantă aprecierea cantității T limfocitelor CD4+ CD25+, CD4+CD25-. Aceste celule posedă acțiune supresorii în sindromul autoimun. În ultimii ani a fost studiată funcția celulei T (CD4+) ca celulă cu funcții limfocitare mediate prin contact direct intercelular. Altă acțiune a CD4+ este considerată activarea osteoclaștilor cu inducerea leziunilor distructive osoase. Astfel, s-a constatat că diverse grupe de celule CD din sinovială paralel cu fibroblaștii cresc expresia de suprafață a RANKL (receptor activator of nuclear factor κB ligand). Acest fenomen decurge sub acțiunea mediului citochinic local (IL-1, TNF-α). RANKL legând RANK de pe suprafața osteoclaștilor produc maturarea celulelor și induc leziuni distructive osoase. La distrucția osoasă contribuie și osteoprotegerina care printr-un mecanism complex implică citokinele proinflamatorii și factorul de creștere al fibroblaștilor [13].

Unul din principalele defecte imunologice în AIJ se consideră disbalanța între activitatea celulelor Th1 și Th2. Este cunoscut că celulele Th1 sunt producătoare de interleucina 1 (IL-1), interferona – gama (IF-gama) și factorul de necroză tumorală alfa (TNF-alfa) și induc proliferarea celulelor T autoreactive și dezvoltarea autoagresiei celulare. La rândul său Th2 producând interleucinele 4, 6, 10 participă la răspunsul umoral. Ca rezultata al acestei disbalanțe este nu numai autoagresia celulară, dar și activarea policlonală al celulelor B în asociere cu suprimarea nivelului de citotoxicitate naturală.

La susținerea procesului de inflamație contribuie și *celulele B* (prin producția locală de anticorpi). În sinovială celulele B reprezintă o fracțiune comparativ mică (1-5%). Spre deosebire de alte limfocite B, limfocitele B din AIJ au o expresie crescută pe suprafața lor a CD5. Această proprietate a celulelor B poate fi determinată și în alte maladii autoimune [8].

Un interes separat prezintă interacțiunea maladiei reumatoide cu *sindromul de activare a macrofagilor* (SAM). SAM este provocat de hiperactivarea și proliferarea atât a celulelor T, cât și a celulelor din sistemul macrofagal-monocitar. Diagnosticul la timp al SAM la etapele precoce, preclinice poate influența prognosticul și evoluția maladiei autoimune.

Un factor important în patogenia AJ îl joacă *celulele dendritice* (CD) ca prezentatoare de antigen. Celulele dendritice

sunt plasate în apropierea agregatelor limfocitare și venulelor postcapilare, au pe suprafață un număr mare de molecule al sistemului major de histocompatibilitate – HLA clasa II. În lichidul sinovial celulele dendritice prezintă până la 5% din totalul celulelor monoclonale, atunci când în ser – cca 1%. CD ocupă un loc cheie în inițierea răspunsului imun prin proprietatea lor de stimulare a celulele native T [3]. Acest fapt poate fi obiectul programelor viitoare de imunoterapie.

O caracteristică specifică a sinovitei reumatoide este micșorarea în comparație cu lichidul sinovial a *neutrofilelor* și capacitatea de invadare la nivelul os-cartilaj. S-a demonstrat că acest proces este mai agresiv la nivelul articulațiilor mici. Acest fapt poate explica de ce eroziunile osoase apar mai frecvent în articulațiile mici.

O serie de studii au avut ca obiectiv studierea tabloului histologic și imunității celulare T în AIJ în funcție de varianta evolutivă. Așa, examenul histologic al țesutului sinovial la 22 copii cu AIJ a determinat în majoritatea cazurilor agregate limfocitare asociată cu infiltrație difuză. Raportul CD4/CD8 a fost semnificativ mai mic în forma pauciarticulară comparativ cu varianta poliarticulară și AR. Nivelul activării celulelor T (CD3+IL2R) a fost semnificativ mai înalt în forma pauciarticulară. În general s-a constatat nivel înalt al celulelor CD8 versus CD4 în special în forma pauciarticulară. Astfel se confirmă faptul că infiltrația sinovială cu celule T și extravazarea lor în lichidul sinovial reflectă proliferarea activă a celulelor T la copii cu AIJ.

A doua scenă unde se desfășoară evenimentele patogenetice este *lichidul sinovial*. Aici “actorii” sunt elementele solubile și polimorfonuclearele [3]. *Elementele solubile* sunt: sistemul complementului, produșii acidului arahidonic, sistemul chininelor, citokinele, proteinele, factorii de stimulare a proliferării și creșterii celulare, imunoglobulinele cu funcții de anticorpi (factor reumatoid, anticorpi anticlagen II). S-a constatat că activitatea înaltă a polimorfonuclelelor (PMN) corelează cu gradul înalt al procesului reumatoid. Aceasta se datorează capacității de producere de către PMN a citokinelor proinflamatorii (IL-1, 6, 7, 8, 12 și TNF). Sub acțiunea IL-12 răspunsul celular se activează pe calea Th1, care la rândul său sintetizează IL-2 și IF-gama – citokine responsabile de faza acută a inflamației.

În reglarea verigilor agresiei autoimune la copiii cu AIJ un loc deosebit ocupă complexul citokinic. Astfel s-a determinat o disbalanță exprimată în componența complexului citokinic cu predominarea citokinelor de proveniență fibroblastică produse în țesutul sinovial. Rolul citokinelor principale în perpetuarea răspunsului imun se consideră a fi următorul:

- IL-1 și IL-6 - inductoare a procesului inflamator, sunt responsabile de distrugerea osoasă, trombocitoză, hipergamaglobulinemie;
- TNF-alfa (citokină de proveniență macrofagală) este un regulator al expresiei genelor, induce și menține procesele inflamatorii și distructive articulare;
- IL-4 (citokina antiinflamatoare) – inhibă activitatea IL-1 și TNF-alfa, micșorează procesul de proliferare a fibroblaștilor;
- IL-17 (citokină T-dependentă) – acțiune sinergică cu IL-1, TNF-alfa, activează NF-kbeta, participă la inducerea și menținerea procesului reumatoid, poate induce procesul reumatoid independent de IL-1;

- IL-18 – activează macrofagi sinoviali, participă în diferențierea răspunsului Th;
- IL-15 – activează celulele T, crește producerea TNF-alfa.

Semnul principal de activare al verigii umorale este producerea în ser a autoanticorpilor polispecifici. Markerul bine cunoscut este *factorul reumatoid*, Ig-M (FR Ig-M) secretat de plasmocitele sinoviale. FR Ig-M formează cu Ig-G complexe imune circulante (CIC) care la rândul său sunt fagocitate de celule PMN. În urma lizei CIC în mediul sinovial se eliberează un set enzimatic cu proprietăți iritante asupra sinovialei. S-a demonstrat specificitate înaltă pentru artrita reumatoidă a creșterii nivelului FR-IgA și FR-IgM. De asemenea s-a notat o corelație directă între nivelul FR și activitatea maladiei (numărul articulațiilor tumefiate), gradul modificărilor radiologice și o relație indirectă - cu nivelul VSH. A fost constatată o relație dintre epitopul HLA-DRB1 cu nivelul mai înalt de producție a factorului reumatoid în artrita reumatoidă.

### Discuții

Analiza ipotezelor patogeniei AIJ a evidențiat modelul de stadializare cu interferența multiplelor mecanisme. Unii autori consideră că schematic patogenia AIJ poate evolua în câteva stadii consecutive: de inițiere, mediatorie, limfoidală, agresivă și distructivă. La etapele precoce, preclinice în mecanismele patogenetice un rol deosebit este acordat elementelor imune ereditare, cu activarea macrofagilor și inducerea în țesuturile sinoviale a proceselor de inflamație slab controlate. Mecanismul alternativ pentru perioada precoce este utilizarea autoanticorpilor la Fc receptori. În stadiul clinic mecanismul patogenetic constă în combinația imunodeficienței și sindromului autoimun exprimat prin dereglarea funcțiilor celulelor NK, formarea disbalanței citokinelor și celulelor Th, Ts, și formarea autoanticorpilor polispecifici. Se discută de asemenea mecanismul “de îmbătrânire imunologică” (immunological ageing or senescence), manifestat prin acumulare în țesutul sinovial al celulelor T defecte, ce nu se supun mecanismelor de control imun adecvat [29, 31].

Apariția leziunilor articulare este variabilă. De obicei la copii leziunile cartilajului apar mai târziu din cauza grosimii mai mari a acestuia și particularităților vârstei. Mulți copii nu dezvoltă niciodată leziuni ale cartilajului în pofida persistenței sinovitei. În plus, copiii posedă o capacitate de regenerare mai mare a suprafețelor articulare. De obicei distrucția articulară apare mai frecvent în forma poliarticulară cu FR pozitiv sau sistemică. Evolutiv procesul inflamator este urmat de eroziunea osului subcondral, îngustarea spațiului articular, distrugerea sau fuziunea osoasă, subluxații patologice, anchiloze, tenosinoviite, miozită, osteoporoză, periostită, creșterea epifizară accelerată sau închiderea prematură a cartilajelor de creștere epifizară [33].

*Fibroza* apare în etapele finale, ca urmare a proceselor inflamatorii. Mecanismul principal î-l au fibroblaștii stimulați de macrofage. Are loc o sinteză crescută de componente matriciale extracelulare. Se notează apariția semianchilozelor sau anchilozelor totale [33].

### Concluzie

Calea de la modificările sinovialei în AIJ până la destrucțiile importante suferite de structurile articulare este încă departe de a fi deslușită. Totuși, aprofundarea interconexiunilor celulare, a funcționalității unor receptori celulari, recunoașterea implicării unor tipuri celulare aparte, descoperirea unor noi mediatori vor

permite o mai bună înțelegere a acestor legături structurale în etiopatogenia AIJ.

### Bibliografie

1. PETTY, RE, SOUTHWOOD, TR, BAUM, J, et.al. Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban, 1997. *J Rheumatol*, 1998, vol.25, p.1991.
2. OKAMOTO Y. Development of the method for analysis of the cytokine balance shift associated with diseases. *Yakugaku Zassh*, 2005, vol.125, no.4, p.355-361.
3. KOTANI, Motoko, HIRATA, Kazuya, OGAWA, Shuhei, et. al. CD28-Dependent differentiation into the effector/memory phenotype is essential for induction of arthritis in interleukin-1 receptor antagonist-deficient mice. *Arthritis & Rheumatism*, february, 2006, vol. 54, no.2, p.473-481.
4. PRATESI, Federico, TOMMASI, Cristina, ANZILOTTI, Consuelo, et. al. Deiminated Epstein-Barr virus nuclear antigen 1 is a target of anti-citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, march 2006, vol. 54, no.3, p. 733-741.
5. SYMMONS, DP, JONES, M, OSBORNE, J, et.al. Pediatric rheumatology in the United Kingdom: data from the British Pediatric Rheumatology Group National Diagnostic Register. *J Rheumatol*, 1996, vol.23, p.1975.
6. SYMMONS D., HARRISON B. Early inflammatory polyarthritis: results from the Norfolk Arthritis register with a review of the literature. I. Risk factors for the development of inflammatory polyarthritis and rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 2000, vol.39, p.835-843.
7. HOFFMAN, RW, SHAW, S, FRANCIS, LC, et.al. HLA-DP antigens in patients with pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 1986, vol.29, p.1057.
8. SILVERMAN, Gregg J. Review: Therapeutic B cell depletion and regeneration in rheumatoid arthritis: emerging patterns and paradigms. *Arthritis & Rheumatism*, august 2006, vol. 54, no.8, p. 2356-2367.
9. OEN, K., MALLESON, P. N., CABRAL, D. A., et. al. Cytokine genotypes correlate with pain and radiologically defined joint damage in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 2005, vol. 44, p. 1115-1121.
10. GARROOD, Toby, PITZALIS, Costantino. Editorial: Targeting the inflamed synovium: the quest for specificity. *Arthritis & Rheumatism*, april 2006, vol. 54, no.4, p. 1055-1060.
11. PRAHALAD S., O'BRIEN E., FRASER A., KERBER R. et al. Familial aggregation of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*, 2004, vol.50, no.12, p.4022-4027.
12. RUNSTADLER J., SAILA H., SAVOLAINEN A., LEIRISALO-REPO M. et al. HLA-DRB1, TAP2/TAP1, and HLA-DRB1 haplotypes in Finnish juvenile idiopathic arthritis: more complexity within the MHC. *Genes Immun*, 2004, vol.5, no.7, p.562-571.
13. GARAVITO G., YUNIS E., EGEE E., RAMIREZ L., MALAGON C. et al. HLA-DRB1 alleles and HLA-DRB1 shared epitopes are markers for juvenile rheumatoid arthritis subgroups in Colombian mestizos. *Hum Immunol.*, 2004, vol.65, no.4, p.359-365.
14. HINKS A., WORTHINGTON J., THOMSON W. The association of PTPN22 with rheumatoid arthritis and juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology*, 2006, vol. 45, p. 365-368.
15. ZEGGINI, E., REGINATO, A. M., PRAIS, A., et al. Linkage and association studies of discoidin domain receptor 1 (DDR1) single nucleotide polymorphisms (SNPs) in juvenile oligoarthritis. *Rheumatology*, 2004, vol. 43, p. 1138-1141.
16. VAN DER HELM-VAN MIL, Annette H. M., VERPOORT, Kirsten N., BREEDVELD, Ferdinand C., et. al. The HLA-DRB1 shared epitope alleles are primarily a risk factor for anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and are not an independent risk factor for development of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, april 2006, vol. 54, no.4, p. 1117-1121.
17. PACHECO-TENA, C., ALVARADO DE LA BARRERA, C., et al. Bacterial DNA in synovial fluid cells of patients with juvenile onset spondyloarthropathies. *Rheumatology*, 2001, vol. 40, p. 920-927.
18. CONNELLY T. JR. Family functioning and hope in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Am J Matern Child Nurs*, 2005, vol.30, no.4, p.245-250.
19. MCDONAGH, J. E., SOUTHWOOD, T. R., SHAW, K. L. The impact of a coordinated transitional care programme on adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology*, Advance Access published on June 20, 2006; doi: 10.1093/rheumatology/ kel198.
20. KLARESKOG, Lars, STOLT, Patrik, LUNDBERG, Karin, et. al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: Smoking may trigger HLA-DR (shared epitope) – restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis & Rheumatism*, january 2006, vol. 54, no.1, p.38-46.
21. STARK, LORI J, MCGRATH, ANN DAVIS, JANICKE, DAVID M., et.al. A randomized clinical trial of dietary calcium to improve bone accretion in children with juvenile rheumatoid arthritis. *The journal of pediatrics*, april 2006, vol.148, no.4, p.501-507.
22. MULLER-GODEFROY E., LEHMANN H., KUSTER R., THYEN U. Quality of life and psychosocial adaptation in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis and reactive arthritis. *Z Rheumatol*, 2005, vol.64, no.3, p.177-187.
23. SCHANBERG L., GIL K., ANTHONY K., YOW E., ROCHON J. Pain, stiffness, and fatigue in juvenile polyarticular arthritis: contemporaneous stressful events and mood as predictors. *Arthritis Rheum*, 2005, vol.52, no.4, p.1196-1204.
24. JANSE A., SINNEMA G., UITERWAAL., KIMPEN J., GEMKE R. Quality of life in chronic illness: perceptions of parents and paediatricians. *Arch Dis Child*, 2005, vol.90, no.5, p.486-491.
25. LEBOVIDGE J., LAVIGNE J., DONENBERG G., MILLER M. Psychological adjustment of children and adolescent with chronic arthritis: a meta-analytic review. *J Pediatr Psychol.*, 2003, vol.28, no.1, p. 29-39.
26. SHAW, K. L., SOUTHWOOD, T. R., MCDONAGH, J. E. Transitional care for adolescents with juvenile idiopathic arthritis. Italian Pediatric Rheumatology Study Group. *Rheumatology*, 2004, vol. 43, p. 1000-1006.
27. SHAW, K. L., SOUTHWOOD, T. R., MCDONAGH, J. E. Growing up and moving on in rheumatology: a multicentre cohort of adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology*, 2005, vol. 44, p. 806-812.
28. ROVENSCA E., ROVENSCA E., NEUMULLER J. Structure of synovial lymphatic capillaries in rheumatoid arthritis and juvenile idiopathic arthritis. *Int J Tissue React.*, 2003, vol.25, no.1, p. 29-39.
29. POPESCU E. D., BĂLĂNESCU ANDRA., C1: Sinoviala reumatoidă – implicații patogenetice, consecințe structurale în rezumatele lucrărilor Conferinței naționale de reumatologie cu participare internațională, Mangalia, România, 12-14 septembrie 2002, Revista de reumatologie, supliment 3, vol.X, p.8-10.
30. CATRINA, Anca Irinel, KLINT, Erik af, ERNESTAM, Sofia, et. al. Anti-tumor necrosis factor therapy increases synovial osteoprotegerin expression in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, january 2006, vol. 54, no.1, p.76-81.
31. GATTORNO, M., GREGORIO, A., FERLITO, F., et. al. Synovial expression of osteopontin correlates with angiogenesis in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology*, 2004, vol. 43, p. 1091-1096.
32. RUNSTADLER J., SAILA H., SAVOLAINEN A., LEIRISALO-REPO M., AHO K. et. al. Association of SLC11A1 (NRAMP1) with persistent oligoarticular and polyarticular rheumatoid factor-negative juvenile idiopathic arthritis in Finnish patients: Haplotype analysis in Finnish families. *Arthritis Rheum*, 2005, vol.52, no.1, p.247-256.
33. RAU R., HERBORN G., WASSENBERG S. Healing of erosive changes in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*, 2004, vol.22, no.5, suppl. 35, p.S44- 49.

# TROMBOZA PORTALĂ ȘI EVOLUȚIA COMPLICAȚIILOR HIPERTENSIUNII PORTALE CIROGENE

## PORTAL THROMBOSIS AND EVOLUTION OF CIRRHOTIC PORTAL HYPERTENSION COMPLICATIONS

### Rezumat

Scopul studiului dat l-a constituit estimarea rolului trombozei portale (TP) în evoluția complicațiilor hipertensiunii portale cirogene pe un lot de 352 pacienți investigați ultrasonografic. S-a constatat că TP corelează cu inversia spontană a fluxului portal și cu diminuarea rezervelor hepatice funcționale. Hemoragiile variceale și ascita rezistentă sunt însoțite de o rată înaltă a TP. Analiza incidenței TP postoperatorii la 88 pacienți splenectomizați a demonstrat importanța ei în declanșarea complicațiilor specifice bolnavului cirotic și necesitatea instituirii tratamentului profilactic antitrombotic.

Gheorghe ANGHELICI<sup>1</sup>

Catedra 2 Chirurgie, USMF "Nicolae Testemițanu"

<sup>1</sup> - dr. în med., conferențiar cercetător

### Summary

The aim of this study was to evaluate the role of portal thrombosis (PT) in evolution of cirrhotic portal hypertension complication at 352 investigated by ultrasound patients. Was established the correlation of the PT with reversal spontaneous blood flow and decrease of hepatic function. Variceal bleedings and resistant ascites were accompanied with high rates of the PT. The analysis of postoperative incidence on PT in 88 splenectomized pts demonstrated its importance for initiation of cirrhotic specifically complications and the necessity of prophylactic antithrombotic therapy.

### Introducere

Conform concepțiilor fiziopatologice moderne, rolul decisiv în asigurarea funcției ficatului i se atribuie perfuziei hepatice adecvate, ce depinde de viteza și de volumul hemocirculator portal, de caracterul hidrodinamic al fluxului (laminar sau turbulent), de vectorul sanguin portal, de componentul arterial de perfuzie, de rezistența vasculară intrahepatică. Printre factorii suplimentari, care asigură eficacitatea microcirculației porto-hepatice sunt evidențiate: fluiditatea (viscozitatea) și oxigenarea sângelui venos portal, precum și integritatea endoteliului vaselor bazinului portal [1,5,8].

Perturbările considerabile ale fluxului venos portal în condițiile hipertensiunii portale cirogene contribuie esențial la încordarea, dereglarea și la decompensarea ulterioară a funcțiilor hepatice. Hemocirculația în bazinul portal la bolnavul cirotic se caracterizează prin flux hiperdinamic, cu o viteză redusă, iar creșterea rezistenței vasculare, consecutivă modificărilor morfologice, contribuie la progresarea congestiei venoase cronice regionale. Caracterul hidrodinamic al fluxului sanguin portal, la rândul său, se schimbă din laminar în turbulent, periodic apare inversia spontană a vectorului circulator pe ramurile intrahepatice și pe porta magistrală [6,16].

În rezultat, denaturarea hemocirculației în teritoriul vascular spleno-portal creează condiții favorabile trombogenezelor regionale, care se manifestă prin apariția elementelor flotante în vena portae și în ramurile sale, prin constituirea unor mase trombotice parietale adiacente, ce provoacă obstrucția parțială a lumenului vascular cu progresarea hipertensiunii portale.

Pe parcursul ultimilor ani, în literatura de specialitate apar tot mai multe publicații ce vizează asocierea trombozei pe axa

spleno-portală cu diferite complicații ale hipertensiunii portale. În particular, e binecunoscută tromboza v. lienalis cu evoluția *left portal hypertension* care este considerată drept cauză principală a splenomegaliei congestive și a hemoragiilor din varicele gastrice fundale. Mai mulți autori indică asupra importanței trombozei portale (TP) în recidivarea hemoragiilor variceale, în agravarea sindromului ascitic și a insuficienței hepatice [15].

Concomitent, analiza datelor literaturii de specialitate, indică asupra unei rate considerabile a trombozei portale postoperatorii la bolnavii cu ciroză hepatică și cu hipertensiune portală, supuși splenectomiei cu deconectare azygo-portală, ce se atestă în 13,3- 29,2 la sută cazuri. Acest fapt impune necesitatea specificării factorilor predisponibili evoluției trombozei portale postsplenectomice cu elaborarea unor metode de profilaxie și de tratament al acestei complicații [3,7,11].

### Scopul

Obiectivul acestui studiu l-a constituit estimarea incidenței, aprecierea factorilor favorizanți ai trombozei portale și a rolului ei în evoluția complicațiilor hipertensiunii portale cirogene și, anume, a hemoragiilor variceale esofago-gastrice, a sindromului ascitic rezistent, a splenomegaliei cu hipersplenism sever, precum și determinarea criteriilor de risc al TP postsplenectomice la bolnavii cirolici cu elaborarea metodelor oportune de profilaxie și de tratament al acestei complicații.

### Material și metode

În studiul dat au fost analizate rezultatele investigațiilor dopplerfloumetrice ale hemodinamicii bazinului portal (v. portae magistrală cu ramurile ei intrahepatice și v. lienală) pe un lot de

352 pacienți cu diferite complicații ale hipertensiunii portale cirogene (varice esofago-gastrice, sindrom ascitic rezistent, splenomegalie cu hipersplenism sever).

Parametrii hemocirculației pe axa spleno-portală s-au înregistrat cu ajutorul aparatului USG "Toshiba- SSA 340A". Curentul portal hepatopetal s-a caracterizat prin traseu dopplerfloumetric codificat în "roșu" (vector sanguin direcționat spre transductor), iar fluxul venos hepatofugal a fost stabilit prin traseu codificat în "albastru" (vector sanguin direcționat de la transductor). Reieșind din ipoteza că inversia spontană (IS) a fluxului sanguin pe axa spleno-portală constituie un factor favorizant evoluției trombozei regionale în teritoriul portal, a fost analizată retrospectiv incidența IS în corelație cu rezervele hepatice funcționale. Concomitent s-a estimat frecvența TP în cazul inversiei spontane a fluxului portal, datele realizate fiind comparate cu lotul de bolnavi cu hipertensiune portală cirogenă fără IS.

Severitatea hepatopatiei a fost specificată conform clasificăției Child-Pugh. În funcție de rezervele hepatice pacienții au fost repartizați în categoriile Child A/B/C- 109/137/106. Prelucrarea statistică s-a efectuat cu aplicarea Student-t test. Valoarea  $P < 0.05$  a fost considerată statistic veridică.

## Rezultate

În lotul general de pacienți cu ciroză hepatică și hipertensiune portală, de regulă, am atestat flux portal hepatopetal, ce a fost stabilit la 268 (76,1%) din 352 bolnavi investigați dopplerfloumetric, iar inversia spontană cu hemocirculație hepatofugală pe trunchiul portal magistral a fost consemnată respectiv în 84 sau 23,9 la sută cazuri. Analiza frecvenței IS în coraport cu rezervele hepatice funcționale a prezentat o diferență net semnificativă în funcție de categoria Child. Astfel, la bolnavii cu funcții hepatice compensate și subcompensate am stabilit preponderent flux hepatopetal, ceea ce a constituit în Child A 92,7%, iar în Child B-78,8% respectiv. Totodată, decompensarea rezervelor hepatice funcționale (Child

C) s-a caracterizat prin flux hepatopetal doar la 55,7% bolnavi, cu o rată semnificativ mai înaltă a inversiei spontane a fluxului portal (44,3 la sută cazuri), comparativ cu 7,3% și 21,2% în categoriile Child A și B. Datele hemodinamice ecografice, în funcție de tipul fluxului portal și de rezervele funcționale hepatice, sunt prezentate în Tabelul 1.

**Tabelul 1**

### Caracteristica hemocirculației portale în funcție de categoria Child-Pugh

Indice	Flux hepatopetal	Flux hepatofugal (IS)
Child A (n=109)	101 (92,7%)	8 (7,3%)
Child B (n=137)	108 (78,8%)	29 (21,2%)
Child C (n=106)	59 (55,7%)	47 (44,3%)
<b>Total (n=352)</b>	<b>268 (76,1%)</b>	<b>84 (23,9%)</b>

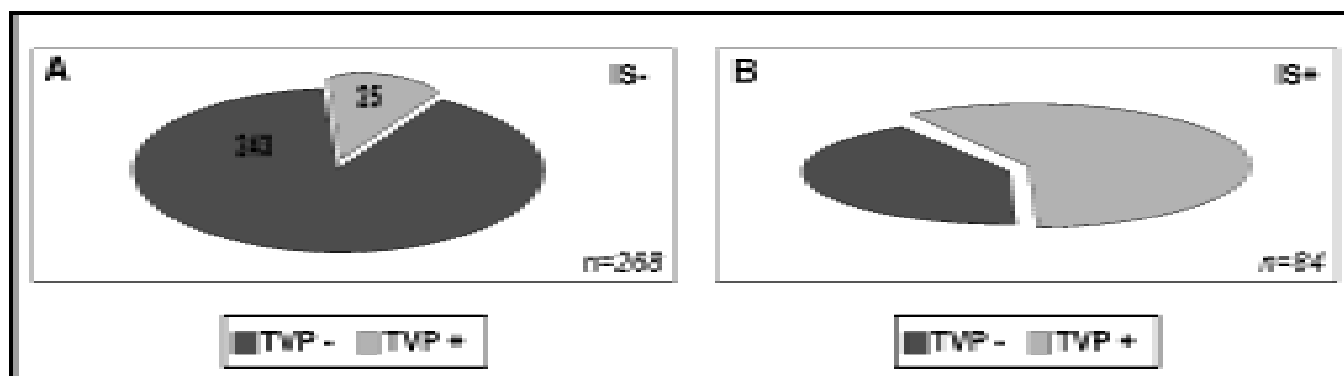
$P_{1,2} < 0.01$ ,  $P_{1,3} < 0.001$ ,  $P_{2,3} < 0.001$

Rezultatele obținute reflectă denaturarea progresivă a hemocirculației venoase în teritoriul port, manifestată prin creșterea incidenței inversiei spontane a fluxului portal odată cu diminuarea rezervelor hepatice funcționale.

Concomitent, în lotul studiat, a fost analizată incidența trombozei portale în funcție de inversia spontană a fluxului portal. Cercetările efectuate au relevat prezența trombozei portale parțiale la 51 dintre 84 pacienți cu IS (60,7%) și doar la 25 dintre 268 bolnavi cu ciroză hepatică și hipertensiune portală fără IS, ceea ce constituie 9,3 la sută cazuri ( $P < 0.001$ ) (Fig. 1).

Analiza statistică a incidenței trombozei portale în funcție de categoria Child a demonstrat o tendință similară de creștere a frecvenței trombozei portale în corelație cu gradul de decompensare a funcției hepatice (Tab. 2).

Cercetările efectuate denotă majorarea semnificativă a incidenței inversiei spontane a fluxului portal pe măsura reducerii rezervelor hepatice funcționale. Evoluția acestui fenomen hemodinamic se asociază cu o creștere concomitentă



**Fig. 1. Incidența TP la pacienții cu hipertensiune portală cirogenă:**  
A- fără inversie (flux hepatopetal), B- cu inversie (flux hepatofugal)

**Tabelul 2**

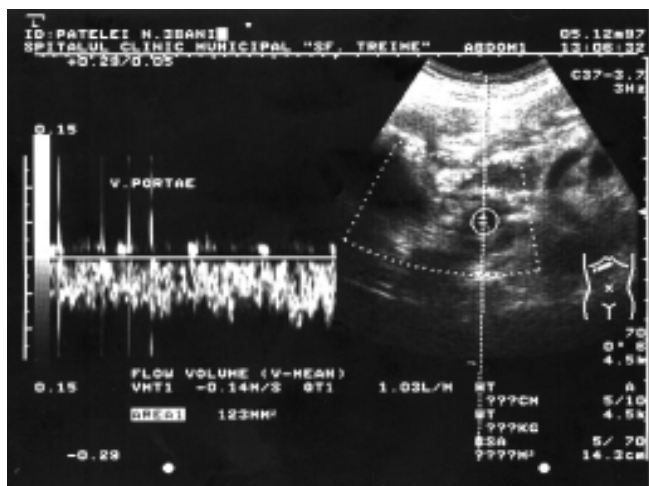
### Incidența trombozei portale în funcție de categoria Child-Pugh și inversia spontană a fluxului portal

Incidența TVP	Flux hepatopetal	Flux hepatofugal (IS)
Child A (n=2)	0	2
Child B (n=29)	11	18
Child C (n=45)	14	31
<b>Total (n=76)</b>	<b>25</b>	<b>51</b>

semnificativă a frecvenței trombozei portale. Rezultatele acestui studiu comparativ relevă importanța inversiei spontane a fluxului portal ca factor predisponibil al trombozei portale (Fig.2).

Analiza sediului obstrucției trombotice la cei 76 bolnavi cu tromboză portală, confirmată ecografic, a constatat în 21 (27,6%) cazuri reducerea parțială a lumenului trunchiului magistral, în 39 (51,3%) cazuri tromboza s-a localizat în ramura portală stânga, și doar la 5 (6,6%) pacienți am consemnat





**Fig.2. Dopplerfloumetria v.portae. Flux portal cu inversie spontană și elemente flotante trombotice în lumenul vascular**

obstrucția ramurii portale drepte. La 11 (14,5%) pacienți am stabilit tromboză izolată a venei splenice. Astfel, datele obținute au evidențiat o frecvență semnificativ mai înaltă a trombozei ramurii portale intrahepatice stângi ( $P < 0.001$ ) (Fig.3).



**Fig.3. Dopplerfloumetria v.portae. Tromb portal parietal în trunchiul magistral (1) și în ramura intrahepatică stânga (2)**

Următoarea etapă a studiului a avut drept obiectiv analiza incidenței trombozei portale în cadrul diferitor complicații ale cirozei hepatice și ale hipertensiunii portale (varice esofago-gastrice, sindromul ascitic, splenomegalia cu hipersplenism).

Varice esofago-gastrice au fost depistate în 62 (81,6%) cazuri de ciroză hepatică. Menționăm faptul că la acești bolnavi, de regulă, am remarcat varice esofago-gastrice de talie majoră („large varices”), care, în marea majoritate a cazurilor ( $n=51$ ) s-au complicat cu hemoragii variceale. În acest lot de pacienți s-a constatat mai frecvent obstrucția ramurii portale stângi (35 cazuri), a trunchiului portal magistral (12 cazuri) și tromboză izolată a venei lienale (4 cazuri).

Investigațiile dopplerfloumetrice efectuate în termen de 24-48 ore după stoparea endoscopică a hemoragiei variceale au demonstrat cert conexiunea dintre localizarea trombozei portale și sediul sursei de hemoragie. Astfel, în cazul hemoragiilor din varice esofagiene izolate s-a constatat preponderent tromboza ramurii portale stângi, în varicele hemoragice gastro-esofagiene (tip Sarin I-II)– TP a trunchiului magistral, pe când la bolnavii cu tromboza venei lenale drept sursă hemoragică au fost indicate varicele gastrice izolate (Tab. 3).

**Tabelul 3**

**Localizarea trombozei portale și sediul sursei de hemoragie variceală**

Indice	TVP magistrală	TVP synistra	TV lienală
<b>Varice esofagiene</b>	3 (25%)	29 (82,9%)	-
<b>Varice gastro-esofagiene</b>	9 (75%)	6 (17,1%)	1 (25%)
<b>Varice gastrice izolate</b>	-	-	3 (75%)

\*- TVPdextra la bolnavii cu hemoragii varicele nu s-a constatat.

La bolnavii cirofici cu *sindrom ascitic* tromboza portală a avut o incidență relativ mai mică și a constiuit 59,2 la sută cazuri ( $n=45$ ). În raport cu stadiile clinice de evoluție ale ascitei cirogene s-a constatat o prevalență a trombozei portale în formele ei mai avansate. Din punct de vedere a localizării nivelului obstrucției venoase regionale, am remarcat afectarea mai frecventă a trunchiului portal magistral și a ramurii intrahepatice stângi (Tab. 4).

**Tabelul 4**

**Localizarea trombozei portale și stadializarea sindromului ascitic**

Indice	TVPmagistrală	TVPsynistra	TVdextra
<b>Ascită tranzitorie</b>	1 (4,8%)	3 (16,7%)	1 (20%)
<b>Ascită stabilă</b>	4 (19,0%)	7 (38,9%)	1 (20%)
<b>Ascită rezistentă</b>	16 (76,2%)	8 (44,4%)	3 (60%)

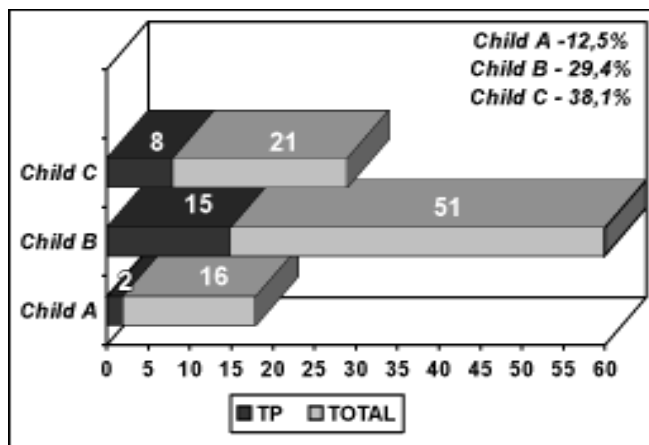
\*- tromboza venei lienale la bolnavii cu sindrom ascitic nu s-a constatat.

Splenomegalia cu hipersplenism secundar hipertensiunii portale cirogene a fost însoțită de tromboză în ramurile bazinului portal la 13 pacienți, ceea ce a constituit 17,1 la sută cazuri. Localizarea trombozei a relevat obstrucția izolată a venei lienale la 7 bolnavi cu splenomegalie pronunțată și hipersplenism sever, în 4 cazuri am stabilit tromboza ramurii portale intrahepatice stângi și în 2 cazuri - tromboza parțială a trunchiului portal magistral.

Remarcăm faptul că la majoritatea bolnavilor investigați evoluția trombozei portale a survenit în circumstanțele asocierii câtorva complicații ale cirozei hepatice. Astfel varicele esofago-gastrice s-au asociat cu sindromul ascitic în 15 de cazuri, iar cu splenomegalie și hipersplenism în 11 situații, iar prezența ambelor s-a atestat la 4 pacienți. La 14 bolnavi cu tromboză portală varicele esofago-gastrice au fost absente, fiind înregistrată asocierea ascitei cirogene cu splenomegalie și hipersplenism.

Astfel constatăm faptul că tromboza portală joacă un rol important în evoluția complicațiilor cirozei hepatice și a hipertensiunii portale. Frecvența înaltă a acestui fenomen, confirmată prin investigațiile dopplerfloumetrice ultrasonografice, s-a remarcat în hemoragiile variceale esofago-gastrice, ascită avansată, precum și în splenomegalie cu hipersplenism sever.

În studiul dat a fost analizată incidența *trombozei portale postoperatorii* la 88 de pacienții cu hipertensiune portală cirogenă, tratați prin splenectomie cu deconectare azygo-portală. Postoperator precoce TP parțială a ramurilor venei portae s-a constatat la 25 (28,4%) pacienți, într-un caz stabilindu-se tromboză totală a trunchiului magistral, confirmată ulterior necroptic. În 18 cazuri am remarcat tromboza v.splenice,



**Fig.4 Incidența TP postsplenectomice în funcție de clasa Child-Pugh**

asociată cu obstrucția parțială a v.portae la nivelul trunchiului magistral la 7 pacienți și a ramurii portale intrahepatice stângi în 11 cazuri. Tromboze izolate în teritoriul port s-au constatat postoperator la 7 pacienți, din care -2 la nivelul trunchiului magistral, ramura stângă - 4 și ramura dreaptă - 1 caz.

În raport cu rezervele hepatice funcționale (Child A/B/C- 16/51/21), TP în perioada postsplenectomică precoce a alcătuit respectiv în Child "A"- 12,5% (n=2), Child "B"- 29,4 % (n=15) și Child "C"- 38,1% (n=8) (Fig.4).

Analiza rezultatelor dopplerfloumetriei postoperatorii demonstrează o tendință clară de creștere a incidenței TP odată cu reducerea rezervelor hepatice funcționale. Acest fapt poate fi explicat prin modificările semnificative ale circulației sanguine regionale preexistente, caracteristice hipertensiunii portale cirogene și reducerii vitezei și a volumului fluxului portal în perioada postoperatorie, în rezultatul excluderii aportului splenic circulator în constituirea hemocirculației porto-hepatice.

Manifestările clinice ale trombozei portale au fost prezente doar la 5 (20,0%) pacienți: algii abdominale intermitente, hipertermie, ascită moderată și leucocitoză fără devierea formulei leucocitare spre stânga. De regulă, TP a evoluat asimptomatic în 20 (80,0%) cazuri, având un tablou clinic „sters”, fără semne clinice specifice, diagnosticul fiind stabilit doar în baza investigațiilor imagistice ultrasonografice. În acest context considerăm important *monitoringul ultrasonografic* precoce la bolnavii cirofici splenectomizați. Incidența TP postsplenectomice simptomatice și asimptomatice precoce în raport cu clasa funcțională Child e redată în Tabelul 5.

**Tabelul 5**

**Incidența TP asimptomatice și simptomatice în clasele funcționale Child-Pugh la pacienții cirofici splenectomizați**

Indice	Child "A" n=16	Child "B" n=51	Child "C" n=21	Total
TVP simptomatică	-	3	2	5
TVP asimptomatică	2	12	6	20
<b>TOTAL</b>	<b>2</b>	<b>15</b>	<b>8</b>	<b>25</b>

Analiza datelor obținute nu a demonstrat o corelație statistic semnificativă între evoluția formei clinice a TP postsplenectomice și rezervele funcționale hepatice. Paralel am consemnat o frecvență mai sporită a TP asimptomatice în categoria Child "C" comparativ cu pacienții cu funcții hepatice subcompensate.

În funcție de termenii postoperatorii, în 18 (72,0%) cazuri TP a evoluat în perioada de 11-14 zile, succesive intervenției chirurgicale, iar la 7 (28,0%) bolnavi- mai tardiv, în termenii postoperatorii de până la 30 zile. Evoluția perioadei postoperatorii la 25 pacienți cirofici splenectomizați cu TP confirmată ultrasonografic a relevat o rată înaltă a complicațiilor specifice bolnavului cirotic și anume: insuficiență hepatică progresantă (14), sindromul coagulării intravasculare diseminate (5) și hemoragii digestive superioare non-variceale eroziv-ulceroase (5 cazuri).

Tromboza parțială a v.portae magistrale și a ramurilor ei intrahepatice a însoțit majoritatea absolută atât a complicațiilor postoperatorii, cât și a cazurilor de deces. Astfel, insuficiența hepato-renală postoperatorie precoce, care a determinat decesul la 14 pacienți, a fost asociată în toate cazurile cu prezența TP. Similar, la 2 pacienți decedați cu sindromul-CID, s-a constatat obstrucția trombotică a venelor sistemului portal.

Analiza minuțioasă a cauzelor de deces din perioada postoperatorie precoce a evidențiat legătura strânsă între evoluția complicațiilor specifice bolnavului cirotic și asocierea trombozei portale. Acest fapt confirmă ipoteza rolului TP ca factor declanșator în survenirea complicațiilor dramatice la cirofici splenectomizați.

Luând în considerație frecvența relativ înaltă, evoluția asimptomatică și pericolele majore ale trombozei portale postsplenectomice, ne-am propus ca obiectiv estimarea factorilor predictivi ai TP postsplenectomice. La estimarea valorilor absolute ale trombocitelor pre- și postoperator la 25 pacienți cu TP și la 53 bolnavi fără TP s-a atestat o trombocitoză postsplenectomică relativă în toate observațiile, însă analiza comparativă a acestui indice nu a constatat o diferență statistic semnificativă.

Totodată indicele de creștere plachetară, apreciat conform S.J.Slichter (1993) a demonstrat valori statistice cu diferență semnificativă și a constituit la pacienții cu TP postoperatorie în medie  $323,1 \pm 14,3\%$  comparativ cu  $247,5 \pm 11,2\%$  în grupa fără tromboză portală ( $P < 0,05$ ). Astfel putem conchide că indicele de creștere plachetară reprezintă un parametru predictiv important al evoluției TP postsplenectomice și e mult mai sugestiv comparativ cu schimbarea valorilor absolute ale trombocitelor.

## Discuții

Fenomenul inversiei spontane a fluxului sanguin portal în HP cirogenă reprezintă o redirecționare hepatofugală a curentului venos portal și, conform literaturii de specialitate, variază în limite de 0-41% [14,16]. Aceste diferențe sunt condiționate atât prin diversitatea metodelor de evaluare a hemocirculației în bazinul portal (radiologie, scintigrafie, imagistică dopplerfloumetrică), cât și prin neomogenitatea loturilor de pacienți investigați cu ciroză hepatică. Studiile dopplerfloumetrice recent efectuate definesc IS drept un fenomen patofiziologic hemodinamic *episodic*, fapt ce reflectă suprasolicitarea circulației portale în rezultatul creșterii spontane a rezistenței vasculare regionale și a congestiei venoase majorate.

Tromboza portală (TP) constituie o complicație severă „camuflată” la bolnavul cirotic, care deseori agravează vizibil evoluția afecțiunii hepatice prin perturbările considerabile ale hemodinamicii regionale, prin diminuarea perfuziei porto-hepatice cu decompensarea rezervelor funcționale și prin pericolul iminent de declanșare a insuficienței hepatice. Concomitent, acest fenomen contribuie la progresarea continuă a hipertensiunii portale preexistente [2,4,9].

De regulă, TP prezintă un tablou clinic vag, cu semne nespecifice și decurge frecvent asimptomatic, fapt ce determină dificultatea stabilirii diagnosticului precoce. Obstrucția acută a hemocirculației pe axa spleno-portală sau pe ramurile portale

intrahepatice, pe lângă creșterea spontană a presiunii portale, induce simultan o redistribuire și o redirectionare a fluxului sanguin din teritoriul port. Astfel, TP la bolnavul cirotic contribuie nu numai la o depravare hemocirculatorie a parenchimului hepatic cu înrăutățirea condițiilor de perfuzie a hepatocitelor, ci și reprezintă un factor de risc al hemoragiilor variceale, amplificând criza portal-hipertensivă [10,14].

Apariția și progresarea trombozei portale este un fenomen complex, ce se caracterizează prin anumite faze evolutive, care pot fi urmărite cu ajutorul dopplerfloumetriei ultrasonografice. Spre deosebire de trombozele venoase periferice „clasice”, în dezvoltarea cărora predomină elementul leziunii endoteliale a peretelui vascular, în cazul trombozei portale, în opinia noastră, rolul primordial poate fi atribuit dereglărilor circulatorii regionale, în condițiile hipertensiunii portale cirogene. Rezistența vasculară intrahepatică crescută, asociată cu stare hiperdinamică a hemocirculației spleno-portale determină inițial o congestie venoasă marcată cu dereglări de coagulare și cu modificări ale viscozității sanguine. Interacțiunea complexă a acestor factori în ansamblu condiționează apariția și dezvoltarea trombozei portale [12,13,16].

Cercetările imagistice dopplerfloumetrice efectuate au demonstrat anumite particularități evolutive ale constituirii trombozei portale. La etapa inițială au loc schimbări ale caracteristicilor hidrodinamice ale hemocirculației portale cu instalarea unui flux turbulent. Următoarea etapă a evoluției trombozei portale se caracterizează prin micșorarea vitezei și prin redirectionarea fluxului portal, cu dezvoltarea inversiei spontane a curentului sanguin și formarea elementelor trombotice flotante în lumenul vascular. Persistarea fluxului portal denaturat cu apariția periodică tot mai frecventă a inversiei spontane a curentului sanguin, conduce treptat spre tromboza portală propriu-zisă, care contribuie la agravarea congestiei venoase regionale, la elevarea hipertensiunii portale cirogene cu dezvoltarea complicațiilor respective.

În absoluta majoritate a cazurilor de TP am constatat o obstrucție parțială a lumenului vascular, fie prin elemente trombotice flotante, fie prin tromb parietal format binecunoscute. În ambele cazuri nu intervine un blocaj hemocirculator total, ci o reducere semnificativă a volumului și a vitezei fluxului portal.

Fiind de fapt o consecință specifică a congestiei venoase regionale portal- hipertensive, tromboza portală provoacă perturbări considerabile ale hemocirculației porto-hepatice, cu urmări grave, soldate cu diminuarea perfuziei hepatocitare și a rezervelor hepatice funcționale. Astfel devine iminent pericolul declanșării insuficienței hepato-renale - cauză principală a decesului bolnavului cirotic. Evoluția, de regulă asimptomatică, a trombozei portale impune necesitatea unui examen ecografic minuțios, cu scopul diagnosticării precoce și al aplicării măsurilor complexe de tratament reologic, dezagregant și antitrombotic.

Semnificația clinică a TP la pacienții cirolici splenectomizați este neevaluată pe deplin din cauza dificultății de stabilire a diagnosticului bazat pe semne clinice nespecifice, cu o evoluție relativ asimptomatică și cu un tablou clinic vag. Apariția trombozei portale postsplenectomice la pacienții cirolici poate genera declanșarea insuficienței hepatice ireversibile, determinate de perturbări grave ale hemodinamicii portale, cu scăderea dramatică a perfuziei hepatice. Mecanismele etiopatogenetice ale acestei complicații includ staza prelungită în vena splenică; hipercoagularea postoperatorie, cu trombocitoză postsplenectomică; tulburările hemocirculatorii regionale cu diminuarea volumului și a vitezei fluxului portal; pancreatita caudală postsplenectomică, endotoxemia și translocarea

bacterienă tranzitorie cu lezarea endotelului vascular portal. Tromboza postsplenectomică afectează inițial vena splenică și se propagă per continuitatem în trunchiul portal magistral, obturând lumenul vascular doar parțial, pe când evoluția unei tromboze portale totale constituie de fapt o stare incompatibilă cu viața.

Stabilirea factorilor predictivi ai trombozei portale, precum și diagnosticarea ei precoce permit instituirea unui tratament antitrombotic oportun, ce include utilizarea complexă a remediilor reologice și a dezagregantelor, a heparinelor cu masă moleculară joasă și a inhibitorilor agregăției trombocitare.

## Concluzii

1. În ciroza hepatică, odată cu diminuarea rezervelor hepatice funcționale, are loc o denaturare progresivă a hemocirculației venoase în teritoriul port, manifestată prin creșterea incidenței inversiei spontane a fluxului portal.

2. Evoluția fenomenului inversiei spontane a fluxului portal se asociază cu o creștere semnificativă concomitentă a frecvenței trombozei portale și poate fi considerat ca factor predisponibil al acesteia.

3. Tromboza portală joacă un rol important în evoluția complicațiilor cirozei hepatice și a hipertensiunii portale. Frecvența înaltă a acestui fenomen s-a remarcat în hemoragiile variceale esofago-gastrice și în sindromul ascitic rezistent.

4. Tromboza portală postsplenectomică poate fi considerată ca factor declanșator al complicațiilor postoperatorii specifice bolnavului cirotic: insuficiență hepato-renală, CID-sindrom, hemoragii non-variceale eroziv-ulceroase.

## Bibliografie

1. AMITRANO L., Guardascione M.A., Brancaccio V. et al.: Risk factors and clinical presentation of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *J. Hepatol.* 2004; 40 (5): 736-41.
2. BELLI L., ROMANO F., SANSALONE CV. et al.: Portal thrombosis in cirrhotics. A retrospective analysis. *Ann. Surg.* 1986; 203: 286-91.
3. CONDAT B., PESSIONE F.: Current outcome of portal vein thrombosis in adults: risk and benefit of anticoagulant therapy. *Gastroenterology* 2001; 120(2): 490-7.
4. CONDAT B., VALLA D.: Nonmalignant portal vein thrombosis in adults. *Nat.Clin.Pract. Gastroenterol. Hepatol.* 2006 ;3:505-15.
5. DENNINGER M.H., CHAIT Y., CASADEVALL N. et al.: Cause of portal or hepatic venous thrombosis in adults: the role of multiple concurrent factors. *Hepatology* 2000; 31:587-91.
6. Di CATALDO A., LANTERRI R., DELL ARTE M.: Portal vein thrombosis. A multifactorial clinical entity. *Chir.Ital.* 2003, 55: 435.
7. HASSAN A.M., ALL FALLOUJI M.A., OUF T.I., SAAD R.: Portal vein thrombosis following splenectomy. *Brit.J.Surg.* 2000, 87: 362.
8. MANGIA A., SANTORO R., CAPPUCCI G. et al.: Portal venous thrombosis in cirrhotic pts: Role of genetic and biologic factors. *Hepatology* 2001, 34: 532.
9. MERKEL C., BOLOGNESI M., BELLON S. et al.: Long-term follow-up study of adult patients with non-cirrhotic obstruction of the portal system: comparison with cirrhotic patients. *J. Hepatol.* 1992; 15:299-303.
10. Radovich P.: Portal vein thrombosis and liver diseases. *J.Vasc.Nurs.* 2000, 18: 1.
11. Romano F., Caprotti R., Matteo Conti M. et al.: Thrombosis of the splenoportal axis after splenectomy. *Langenbecks Arch Surg.* 2006;;32: 169-71.
12. Rossi S., Rosa L., Ravetta V. et al.: Contrast-enhanced versus conventional and color Doppler sonography for the detection of thrombosis of the portal and hepatic venous systems. *Am. J. Roentgenol.*, 2006; 186(3): 763-73.
13. Sheen C.L., Lamparelli H., Milne A.: Clinical features, diagnosis and outcome of acute portal vein thrombosis. *QJM* 2000 ; 93(8): 531-4.
14. Sobhonslidsuk A., Reddy K.R.: Portal vein thrombosis: a concise review. *Amer.J.Gastroent.* 2002, 97: 535.
15. Thompson R.J., Taylor M.A., McKie L.D., Diamond T.: Sinistral portal hypertension. *Ulster Med J* 2006; 75 (3) 175-77.
16. Valla D., Condat B.: Portal vein thrombosis in adults: pathophysiology, pathogenesis and management. *J. Hepatol.* 2000;32:865-71.

# ALGORITMELE DE ABORDARE DIAGNOSTICĂ A FORMAȚIUNILOR ÎN UNGHIUL CARDIO-DIAFRAGMATIC

## DIAGNOSTIC APPROACH ALGORITHMS IN CARDIOPHRENIC SPACE PATHOLOGY

### Rezumat

Scopul acestui articol este elaborarea algoritmilor de diagnostic diferențial al formațiunilor patologice din unghiul cardio-diafragmatic în baza propriei experiențe de 415 cazuri al diferențierii reușite. Patru grupe majore de condiții patologice au solicitat diferențiere: mediastinală (131 pacienți – 31,6%), respiratorie (146 pacienți – 35,2%), gastrointestinală (96 pacienți – 23,1%) și cardiovasculară (42 – 10,1%). Algoritmii elaborați au fost prezentați sub formă de scheme și asigură diferențierea maladiilor implicate pas cu pas.

Elena CEPOIDA, Nina FURDUI,  
Sergiu RUSU, Natalia ȘIPITCO  
Universitate de Stat de Medicină și Farmacie  
“Nicolae Testemițanu”, Spitalul Clinic Republican

### Summary

This article is centred on the differential diagnosis algorithms elaboration basing on personal experience of 415 cases of the pathological formations in cardiophrenic space successful differentiation. Four main groups of pathologies were implicated: mediastinal (131 patients – 31,6%), respiratory (146 patients – 35,2%), gastro-intestinal (96 patients – 23,1%) and cardiovascular (42 – 10,1%). Algorithms are presented as flow-charts and provide step-by-step diseases confirmation.

### Actualitatea temei

Depistarea unei formațiuni de volum în unghiul cardio-diafragmatic este o descoperire radiologică relativ frecventă. Problema diagnosticului diferențial este complicată de un număr mare de condiții patologice cu asemenea localizare. În același timp precizarea patologiei implicate este esențială în elaborarea programului de management al pacientului. Astfel, o importanță deosebită trebuie să fie atribuită diferențierii maladiilor mascate de „sindromul formațiunii de volum în unghiul cardio-diafragmatic”.

### Obiectivele lucrării

Elaborarea algoritmilor de diagnostic diferențial în sindromul radiologic al formațiunii de volum în unghiul cardio-diafragmatic în baza criteriului al complexului de organe afectate.

### Material și metode de cercetare

Algoritmii de diagnostic diferențial au fost elaborați în baza materialului propriu acumulat în perioada anilor 1990-2005, care cuprinde 415 cazuri radiologice, manifestate printr-o formațiune de volum în unghiul cardio-diafragmatic. Cazurile diferențiate în funcție de complexul de organe implicat poate fi împărțit în 4 grupe majore de patologie depistată: mediastinală (131 pacienți – 31,6%), respiratorie (146 pacienți – 35,2%), gastrointestinală (96 pacienți – 23,1%) și cardiovasculară (42 – 10,1%). O asemenea clasificare considerăm logică datorită orientării ulterioare imediate spre o decizie chirurgicală sau terapeutică specifică, influențând astfel esențial procesul elaborării managementului al pacientului concret.

Diferențierea formațiunilor de volum din unghiul cardio-diafragmatic a solicitat o abordare imagistică versatilă, deseori

fiind aplicat tot ansamblul de metode diagnostice radiologice, nucleare și ultrasonografice disponibile la momentul evaluării cazului în Republica Moldova. Examenul radiologic a servit drept baza pentru depistarea diagnosticului primar, precum în procesul aprecierii imagisticii inițiale a patologiilor suspectate, fiind utilizate: radiografia toracică de față și profil drept sau stâng la inspirație, radioscopia și tomografia convențională. În cazurile dubioase, cu sugestia unei formațiuni de volum parenchimotoase, au fost efectuate tomografia computerizată și rezonanța magnetică nucleară. În caz de suspexie a patologiei tractului digestiv au fost efectuate examenul baritat, în dublu contrast și funcțional al esofagului, stomacului și duodenului, la necesitate – irigoscopia. Prezența unei patologii cardiovasculare de regulă a impus implementarea ecocardiografiei și angiografiei.

Au fost consultate abstractele lucrărilor (81) selectate din baza de date Pubmed, alese cu ajutorul cuvintelor-cheie „cardiophrenic” AND (space OR angle), HUMAN, TITLE OR ABSTRACT, ANY DATE.

### Rezultate și discuții

În condiții normale spațiul cardio-diafragmatic este ocupat de țesutul adipos, care crește în cantitate la pacienții cu obezitate, indicând un risc cardiovascular global crescut [12]. Un număr de patologii pot manifesta prin acest tablou radiologic, având ca factorul etiologic afectarea diferitor organe și sisteme [2]. Pot fi implicate necroza țesutului gras pericardic [6], masele tumorale, limfomul, metastaze diferitor neoplazii în ganglionii limfatici regionali, se pot dezvolta varicele secundar unei hipertensiuni portale [5,12]. Alte patologii răspunzătoare includ chist pericardic, tumorile mediastinale și hernia diafragmatică [3, 11]. De asemenea, în spațiul cardio-

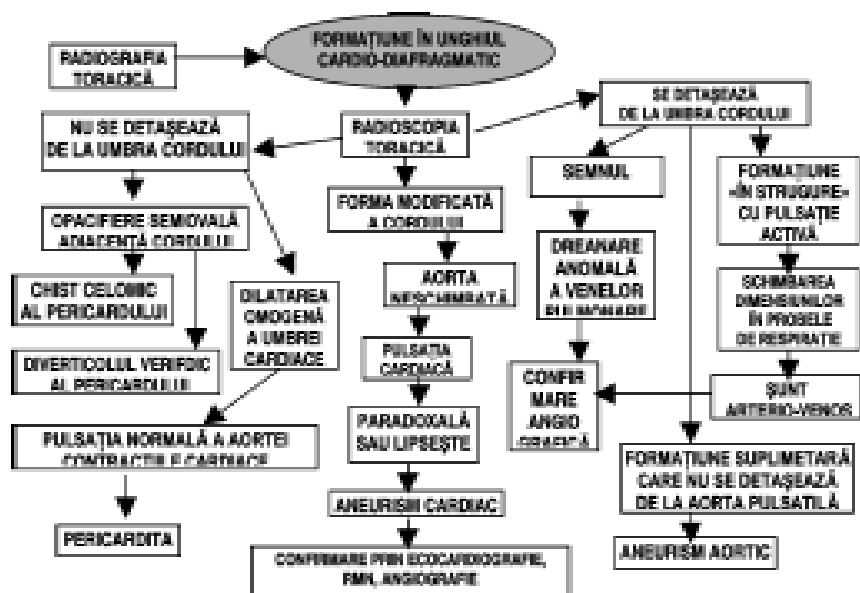


Fig. 1. Diagnosticul diferențial al formațiunilor patologice localizate în unghiul cardio-diafragmatic secundare patologiei sistemului cardiovascular

diafragmatic pot fi proiectate o gamă întreagă de maladii sistemului respirator precum și diferite malformații congenitale ale sistemului cardiovascular [2,5,10].

Vorbind despre secvența diagnostică, ca primul pas este solicitată efectuarea radiografiei cutiei toracice în 2 proiecții (față + profilul respectiv), mobilitatea formațiunii fiind apreciată radioscoptic. Formațiunile de volum pulsatile se supun studiului ecografic, în caz de o masă atașată de structurile vasculare – CT sau RMN [2]. Astfel pot fi diferențiate lipom, diverticul veridic al pericardului sau chist celomic [3,6]. Chist hidatic de obicei este situat în mediastinul inferior anterior sau posterior, nu este pulsatil, se modifică în cursul probelor respiratorii, uneori este necesară confirmare prin CT sau RMN. Opacitate în loja costo-vertebrală cel mai frecvent este un neurinom și se examinează cu ajutorul procedurii Fleischner, CT, RMN. Dacă formațiunea localizează în etajul inferior și/sau mediu al mediastinului inferior în dependență de manifestare radiologică (semnul Phemister pozitiv, incluziuni roentgen- pozitive sau disfagia asociată actului de deglutiție) după efectuarea CT se determină diagnosticul de chist dermoid, teratom sau timom. În caz de localizare în spațiul Golzknecht se exclude chistul bronho-enterogen. Asocierea semnului “culisei” sau “tubului” la tomografie plană impune efectuarea CT pentru excluderea limfomului [2,5].

Printre patologiile sistemului respirator nu trebuie să fie trecute cu vederea bronșiectaziile, hipoplazia pulmonară chistică, precum și procesele pulmonare infiltrative și distructive. Pleurezie meta- sau parapneumonică, precum și revârsat pleural închistat sunt diagnostice rare și relativ laborioase în diagnosticul diferențial. Sechestrare intralobară este precizată cu ajutorul tomografiei plane, care determină traiectul caracteristic al vasului aberant [13].

Fiind suspectată o patologie a tractului gastrointestinal, ea necesită examenul cu baritarea esofagului, stomacului, intestinelor pentru determinarea localizării procesului

patologic. Uneori sunt necesare examenul în dinamică și efectuarea probelor funcționale [7,8].

MRI și CT spiralată sunt superioare CT convențional în determinarea cauzei posibile ale sindromului radiologic de formațiune patologică în spațiul cardio-frenic. CT spiralată, având un timp de expoziție mai mic, oferă posibilitate de înregistrare a modificărilor patologice la nivelul peridiafragmatic în timpul reținerii unice de respirație, micșorând astfel probabilitatea dezvoltării artefactelor. În special sunt utile în diagnosticarea procesului patologic proiecții coronale și sagitale ale CT. Reconstruirea tridimensională consecutivă ajută în definitivarea coraporturilor spațiale ale structurilor anatomice implicate în procesul patologic [12,14,15].

Studiul propriu precum și rezultatele evaluării schemelor de management propuse în literatura studiată au asigurat elaborarea algoritmilor de diagnostic diferențial a patologiilor principale, manifestate prin sindromul radiologic al formațiunii în unghiului cardio-diafragmatic. Aceste algoritme sunt prezentate în Figura 1 (patologia cardiovasculară) [2,5,10,11,13]; Figura 2 (patologia tractului gastrointestinal) [2,5,7,8]; Figura 3 (patologia mediastinului) [2,3,4,6,12,14,15]; Figura 4 (patologia sistemului respirator) [1,2,5,12].

### Concluzii

Abordarea sistematizată a sindromului radiologic de formațiune în unghiul cardio-diafragmatic oferă posibilitate de elaborare unor algoritme de diagnostic diferențial. Schemele propuse pot ameliora diferențierea patologiei pulmonare, mediastinale, cardiovasculare, gastrointestinale, tumorale și frenice, care pot manifesta prin opacifierea în spațiul cardio-diafragmatic.

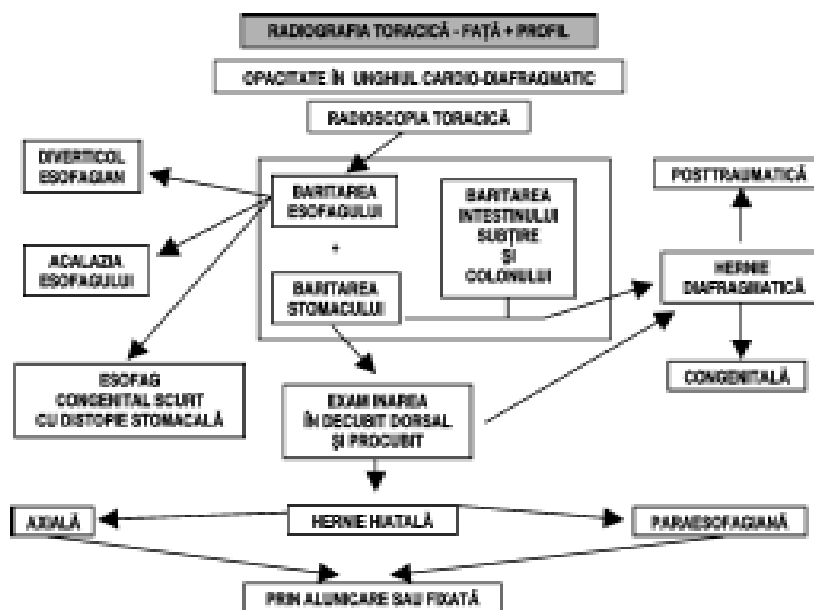


Fig. 2. Diagnosticul diferențial al formațiunilor patologice localizate în unghiul cardio-diafragmatic secundare patologiei gastrointestinale

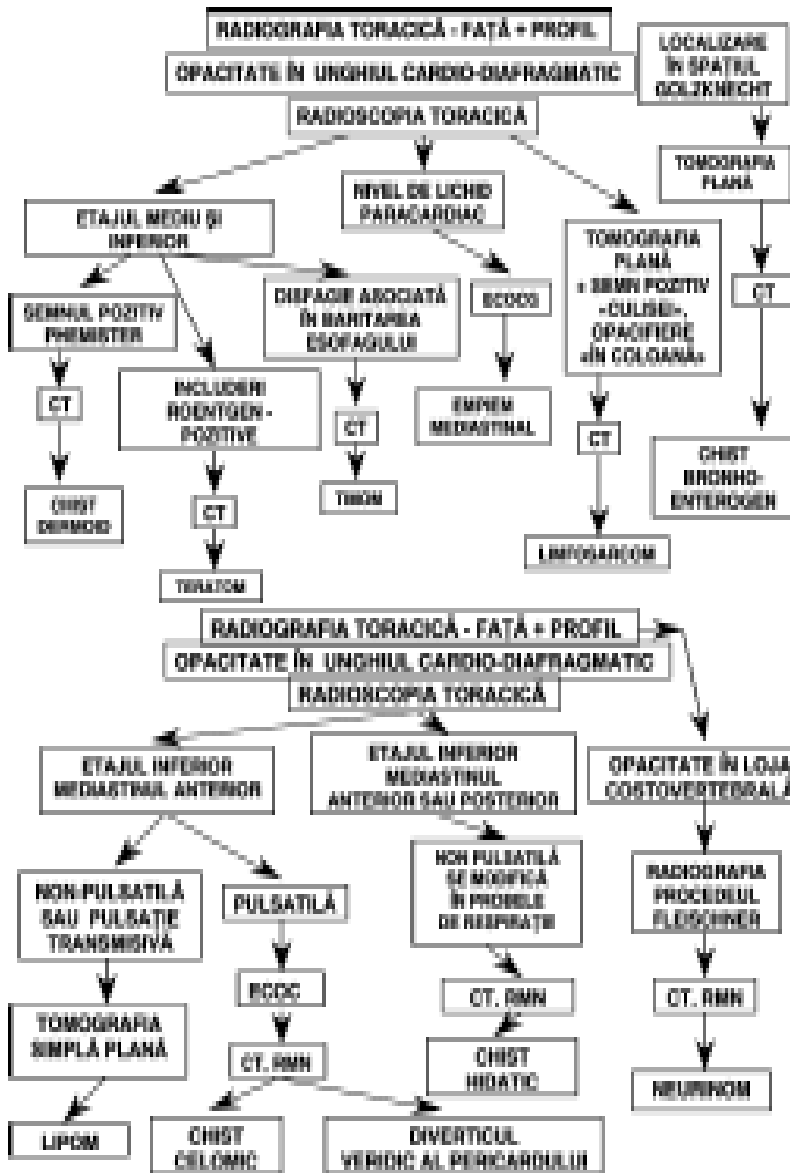


Fig. 3. Diagnosticul diferențial al formațiunilor patologice localizate în unghiul cardio-diafragmatic secundare patologiei mediastinale

6. HASUMI T, YAMANAKA S, YAMANAKA H, SUDA H. Subdiaphragmatic-mediastinal lipoma through the foramen of Bochdalek; report of a surgical case Kyobu Geka. 2003 May;56(5):423-6.
7. KAMIYA N, YOKOI K, MIYAZAWA N, HISHINUMA S, OGATA Y, KATAYAMA N. Morgagni hernia diagnosed by MRI. Surg Today. 1996;26(6):446-8.
8. KAPTANOGLU M, DOGAN K, CEVIT O, ONEN A, BASEL H. Right-sided hiatal hernia of the oesophagus. Scand Cardiovasc J. 1999;33(1):54-6.
9. MICHEL SJ, BENSADOUN ES. A mass in the right cardiophrenic angle. Respiration. 2005 May-Jun;72(3):301-3.
10. MINUTIELLO L. The usefulness of echocardiography in the differential diagnosis of a pericardial cyst simulating an aneurysm of the left ventricle Minerva Cardioangiol. 1994 Jun;42(6):313-9.
11. PATEL J, PARK C, MICHAELS J, ROSEN S, KORT S. Pericardial cyst: case reports and a literature review. Echocardiography. 2004 Apr;21(3):269-72.
12. PINEDA V, ANDREU J, CACERES J, MERINO X, VARONA D, DOMINGUEZ-ORONoz R. Lesions of the Cardiophrenic Space: Findings at Cross-sectional Imaging. Radiographics. 2007 January-February;27(1):19-32.
13. SCHRAMEL FM, WESTERMANN CJ, KNAEPEN PJ, VAN DEN BOSCH JM. The scimitar syndrome: clinical spectrum and surgical treatment. Eur Respir J. 1995 Feb;8(2):196-201.
14. STROLLO DC, ROSADO DE CHRISTENSON ML, JETT JR Primary mediastinal tumors. Part 1: tumors of the anterior mediastinum. Chest 112:511-22, 1997
15. STROLLO DC, ROSADO DE CHRISTENSON ML, JETT JR Primary mediastinal tumors: part II. Tumors of the middle and posterior mediastinum. Chest 112:1344-57, 1997

Prezentat la redacție 11.01.2007

**Bibliografie**

1. BRINK JA, HEIKEN JP, SEMENKOVICH J, TEEFEY SA, MCCLENNAN BL, SAGEL SS. Abnormalities of the diaphragm and adjacent structures: findings on multiplanar spiral CT scans. AJR Am J Roentgenol. 1994 Aug;163(2):307-10.
2. BURUIAN M. "Radiologie: manual practic", ed. Vest R.A., Oradea, România, 1998
3. CANGEMI V, VOLPINO P, GUALDI G, POLETTINI E, FRATI R, CANGEMI B, PIAT G. Pericardial cysts of the mediastinum. J Cardiovasc Surg (Torino). 1999 Dec;40(6):909-13.
4. CARAMORI G, CALIAN, PASQUINI C, ARAR O, RAVENNA F, GUZZINATI I, BONIOTTI A, CAVAZZINI L, CIACCIA A, CAVALLESCO G, PAPI A. Ectopic thymoma simulating a pericardial cyst. Monaldi Arch Chest Dis. 2005 Dec;63(4):230-3.
5. Grancea V. "Bazele radiologiei și imagisticii medicale", Editura Medicală, Amaltea, București, România, 1996

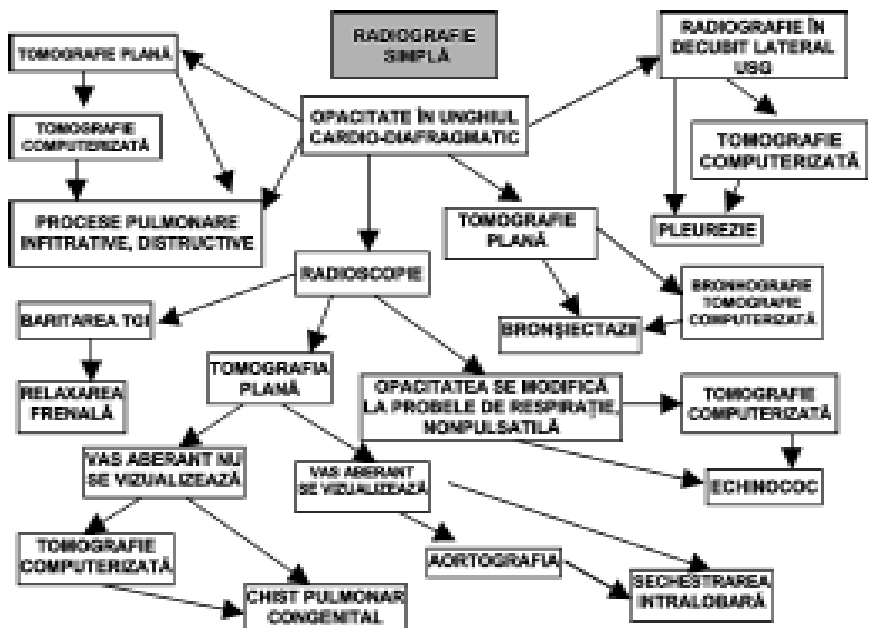


Fig. 4. Diagnosticul diferențial al formațiunilor patologice localizate în unghiul cardio-diafragmatic secundare patologiei pulmonare

# CONCEPȚII ACTUALE REFERITOARE LA ETIOPATOGENIA, DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL INFERTILITĂȚII TUBARE

## ACTUAL CONCEPTS ON ETIO-PATHOGENY, DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF TUBAL INFERTILITY

### Rezumat

Patologia tubară este una din cele mai frecvente cauze ale infertilității și este determinată de blocarea sau afectarea trompelor uterine. Sclerozarea țesutului, infecția urogenitală și ligaturarea tubară sunt cauze frecvente a patologiei tubare. Sclerozarea trompelor uterine rezultă din endometrioză sau chirurgie abdominală sau ginecologică. Infecția urogenitală cu chlamydia poate afecta aparatul ciliar, prevenind fertilizarea oocitelor de spermatozoizi. Metodele de bază de diagnostic a patologiei tubare includ histerosalpingografia și laparoscopia. Aplicarea metodei de in vitro fertilizare oferă cele mai bune șanse de obținere a sarcinii la femeile cu infertilitate tubară.

Veaceslav MOȘIN, Alina HOTINEANU  
Centrul Național de Sănătate a Reproducerii  
și Genetică Medicală

### Summary

Tubal disease, one of the many causes of female infertility, is a disorder in which the fallopian tubes are blocked or damaged. Scar tissue, genital infections and tubal ligation are often causes of tubal disease. Scar tissue results from endometriosis or abdominal or gynecological surgery. Infections, including chlamydia, can damage the cilia, often preventing the sperm and egg from meeting. The basic methods for diagnostic of tubal pathologies are hysterosalpingography and laparoscopy. In vitro fertilization provides the best results in the treatment of infertility of women with tubal infertility.

### Introducere

Infertilitatea constituie o problemă medico-socială de o actualitate crescândă. Se consideră că aproximativ 15-20% cupluri sunt infertili [24]. Mai mulți autori au constatat o sporire semnificativă în ultimii ani a ratei infertilității [5,15,19]. În mare măsură acest fenomen se atribuie creșterii incidenței maladiilor sexual-transmisibile, care condiționează obturarea trompelor uterine. Studiile recente au demonstrat că factorul principal al infertilității feminine e patologia tubară [24]. Astfel infertilitatea tubară e responsabilă pentru aproximativ 40% cauze a infertilității feminine și prevalența ei e în continuă creștere [21].

Cercetările contemporane au arătat că procesul de reproducere necesită interacțiunea și integritatea sistemului reproductiv feminin și masculin, care permite (1) realizarea unui folicul normal preovulator, (2) producerea adecvată de spermă, (3) transportul normal al gametelor în porțiunea ampulară a trompelor uterine, (4) fertilizarea oocitului, (5) transportul normal al embrionului în cavitatea uterină, (6) implantare adecvată și dezvoltare embrionară normală (7).

Este incontestabil faptul că trompele uterine joacă un rol foarte important în reproducere. Studiile științifice experimentale au demonstrat că trompele uterine sunt mai mult decât un simplu conduit [1]. Ele controlează migrația, depozitarea și capacitatea spermatozoizilor. După ovulație fimbriile tubare capturează ovulul din lichidul peritoneal. Cilii epiteliali asigură transportul oocitelor în ampula tubară. Spermatozoizii capacitați sunt transportați din endometriu prin secțiunea cornuală și avansați în ampula tubară unde are loc fertilizarea. După fertilizare embrionul este transportat timp de 96-120 ore spre cavitatea uterină unde are loc implantarea lui. Secretul tubar asigură un mediu de nutriție pentru spermatozoizi, oocite, embrioni în timpul pasajului lor spre locul de fertilizare și implantare [1,20].

Infertilitatea de origine tubară include schimbări anatomomorfologice și funcționale ale trompelor uterine, ce afectează transportul gameților spre locul fertilizării și împiedică survenirea sarcinii. Patologia tubo-peritoneală poate fi consecința unei infecții a tractului genital (cum ar fi chlamydia și gonoreea) și mai puțin frecvent poate proveni de la o inflamație extratubară (cum ar fi apendicita, peritonita), intervenție chirurgicală abdominală, endometrioza. O altă grupă o constituie pacientele cu patologie tubară cauzată de sterilizarea tubară și sarcina ectopică tubară (tubectomie sau plastie tubară) [15,24].

### Etiopatogenie

Studiile recente au arătat ca boala inflamatorie pelvină e principala cauză a infertilității tubare. Denumirea de „boala inflamatorie pelvină” este atribuită infecțiilor care interesează salpingele, ovarele, țesutul musculo-conjunctiv al ligamentelor largi și foița peritoneală pelviană. Incidența anuală a inflamației pelvine la femeile de 15-39 ani e de 10-13 la 1000 femei, cu maxima incidență 20 la 1000 femei în grupa de vârstă 20-24 ani. Organizația Mondială a Sănătății a condus un studiu colaborativ în 25 țări dezvoltate și slab dezvoltate din lume și au determinat că infecția pelvină e un factor etiopatogenetic determinant în survenirea infertilității, ce are o proporție de 38-64%. Studiile „follow-up” de urmărire a fertilității prin documentare laparoscopică au arătat că după un episod de infecție pelvină riscul obturării tubare e de 10%, care se dublează după 2 episoade. Infecția pelvină e asociată de asemeni cu creștere de 2-8 ori a riscului sarcinii ectopice [6,24].

Flora implicată în etiologia BIP este reprezentată de: Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis, Escherichia Coli, Proteus, Klebsiella sp., Streptococcus grupa B, Enterococcus faecalis, Staphylococcus, anaerobi endogeni (Bacteroides fragilis, Peptostreptococcus sp), Mycoplasma hominis, Actinomices israeli [9,22].

Incidența inflamației pelvine are o corelare strânsă cu maladiile sexual transmisibile *Neisseria gonorrhoeae* și *Chlamydia trachomatis*. *N. gonorrhoeae* este un diplococ gram-negativ, cu transmisie pe cale sexuală cu un tropism particular pentru țesuturile tubare și joacă un rol deosebit în etiologia salpingitelor. Cu toate că *N. Gonorrhoeae* poate să fie singurul microb izolat în secreția cervicală, infecția tubară mai frecvent e determinată de o asociere de germeni, care include: *C. Trachomatis*, flora oportunistă vaginală aerobă și anaerobă cât și micoplasme. *N. gonorrhoeae* este regăsită în etiologia a aproximativ 26% din BIP acute [14,18].

În ultimii ani rata infertilității a crescut datorită răspândirii mai largi a infecției chlamidiice, care dublează incidența infertilității. Din cele două specii ale genului *Chlamydia*, în patologia umană este implicată *Chlamydia trachomatis*. Serotipurile L1, L2, L3 determină lympho-granuloma venerum. Serotipurile D-K sunt agenți cu transmisie sexuală și produc: uretrite la ambele sexe, conjunctivite, salpingite la femei și epididimite la bărbați. La nou-născuți determină conjunctivite și pneumonii. *Chlamydia trachomatis* este o bacterie ce conține ADN și ARN, dispunând, de asemenea, de membrana celulară. Prezintă similitudini cu virusurile, fiind în mod obligatoriu parazit celular pe parcursul ciclului său de creștere. Particulele infecțioase pătrund în celule neinfectate. O dată cu înmulțirea parazitului, la 48-72 ore de la infectare, celula se dezintegrează eliberând numeroși noi corpi care vor pătrunde în celulele învecinate. Infecția se propagă astfel de la celulă la celulă [11,17].

*C. Trachomatis* este implicată în etiologia BIP, cu o incidență de 4-6 ori mai mare decât *N. Gonorrhoeae* și actual este cea mai frecventă cauză a infertilității tubare. Fiecare a 3-a – 4-a femeie cu infertilitate tubară e seropozitivă la chlamydia. După o singură inoculație a chlamydiei în trompele uterine ale maimuțelor efectul e nefavorabil sau nu are loc alterarea. Inoculările serice însă cauzează alterarea mucoasei tubare, cauzând adgeții intratubare, obstrucție distală și reprezintă un mecanism imuno-mediat de distrugere sau înlăturare a infecției cronice. A fost arătat că blocajul tubar are loc la 12% după un singur episod de infecție, 25% după 2 episoade și 50% după 3 episoade. Formele clinice ale salpingitelor cu *C. Trachomatis* sunt mai puțin pronunțate decât cele gonococice, dar obstrucția tubară survine mai frecvent. *N. Gonorrhoeae* afectează epitelul mucoasei tubare, iar *C. Trachomatis* afectează membrana bazală a mucoasei, determinând leziuni salpingiene ireversibile [2,7].

Riscul de a contacta o maladie sexual transmisibilă crește cu numărul partenerilor sexuali. Anamneza episoadelor de inflamație a tractului urogenital poate condiționa o patologie anatomică (impermeabilitatea trompelor uterine, aderențe peritoneale). Westrom's a arătat că femeile cu inflamație pelvină acută au risc sporit de a dezvolta infertilitate de origine tubară și sarcină ectopică. Proporția infertilității crește la 12,8% după un episod de infecție, 35.5% după 2 și 75% după 3 și mai multe episoade [24].

*Mycoplasma hominis* și *Ureaplasma urealiticum* sunt frecvent izolate din secreția cervicală a femeilor cu infertilitate. Micoplasmele aparțin grupei procariotelor, plasându-se între viruși și rickettsii. Ele sunt lipsite de membrana celulară completă. Spre deosebire de bacterii, nu dispun însă de un perete celular rigid, ci numai de o simplă membrană citoplasmatică. Colonizarea cu micoplasme a tractului genital are loc o dată cu debutul vieții sexuale. Colonizarea vaginului cu micoplasme este în relație directă cu activitatea sexuală a femeii și proporțională cu numărul partenerilor sexuali. *Mycoplasma*

poate fi izolată în mod frecvent din vaginul femeilor, în lipsa oricărei simptomatologii. Poate fi identificată la femei cu vulvovaginite, în asociere, de regulă, cu alți germeni patogeni. Micoplasmele sunt izolate cu o frecvență mai mare la femeile cu infertilitate, însă datele literaturii asupra implicării lor în patologia tubară sunt contradictorii. Studiile recente au arătat că în caz de salpingită micoplasmele sunt izolate mult mai rar la nivelul salpingelor, decât în cultura cervicală. Cel mai des *M. Hominis* și *U. Urealiticum* care colonizează căile urinare și genitale joase sunt comensale. Circumstanțele în care din saprofite devin însă patogene ar fi prezentate de traumatismele mecanice (rapoartele sexuale traumatizante, examene genitale repetate) [4,7].

Bacteriile aerobe și anaerobe au fost izolate din Douglas la 60% din femeile cu BIP acute. Germenii microbieni aerobi cel mai frecvent implicați în etiologia salpingitelor acute sunt streptococii, *E.coli*, *Haemophilus influenzae*. Dintre anaerobi sunt implicați îndeosebi *Peptostreptococii* și *Bacteroides speciae*. Adeseori flora aeroba și anaerobă „negonococică” invadează salpingele, după ce acestea au fost afectate în prealabil de către *Neisseria*. La femeile purtătoare de DIU sau cu vaginoze bacteriene, flora „negonococică” afectează direct salpingele, în absența unei infecții gonococice anterioare. Același lucru este valabil și în cazul recurențelor BIP [9,23].

Există o comunicare directă între mediul extern și cavitatea abdominală prin sistemul reproductiv (vaginul, uterul, trompele uterine), dar mecanismele de protecție naturală împiedică pasajul germinilor prin canalul cervical. Vaginul este expus la mediu înconjurător și este colonizat de microorganisme nepatogene. Canalul cervical permite penetrarea și pasajul spermatozoizilor înspre cavitatea abdominală numai 1-2 zile a ciclului menstrual (în perioada perioovulatorie). Această barieră își diminuează eficacitatea în următoarele condiții: în perioada menstruală, prezența DIU, în timpul nașterii sau avortului, în prezența unei maladii sexual-transmisibile [12,21]. Circumstanțele de inoculare a agenților microbieni pot fi diferite: raporturi sexuale riscante, explorări și mici intervenții mici (histerosalpingografie, inserție de dispozitive contraceptive intrauterine), manevre abortive, intervenții chirurgicale în sfera genitală [11].

Folosirea DIU de asemeni se asociază cu riscul inflamației pelvine și infertilitate. Infecția chlamidiică pe fundalul DIU sporesc riscul infecției pelvine [22].

Un avort efectuat în condiții neadecvate, nașterile traumatice pot facilita agresivitatea microorganismelor care sunt un component normal al florei vaginale. Infecția este declanșată de bacteriile aerobe (bacterii ce necesită oxigen pentru dezvoltarea lor). Inflamația și consumul de oxigen facilitează atacul microorganismelor anaerobe, care sunt mai agresive. Infecția polimicrobiană poate avea consecințe serioase pentru sănătatea reproductivă a femeii [10].

Infecția obstetricală este însă o cauză mai puțin frecventă a sterilității tubare. Apendicita poate compromite reproducerea prin formarea de aderențe peritubare și periovariene. Endometrioza poate cauza infertilitate prin inflamarea mediului înconjurător al trompelor, formarea de aderențe [7].

## Diagnostic

Diagnosticul infertilității tubar-peritoneale constituie o etapă importantă în evaluarea cuplului infertil. Principalele metode de diagnostic a patologiei tubare sunt histerosalpingografia (HSG), laparoscopia și sonohidrosalpingografia [4].



Histerosalpingografia e considerată ca o metodă de bază de control a infertilității feminine. HSG oferă informație referitor la starea cavității uterine și permeabilitatea trompelor uterine. Cu ajutorul HSG poate fi depistat nivelul obstrucției tubare, prezența unui hidrosalpinx, pot fi suspectate aderențele peritoneale. Studiile recente însă au arătat că valoarea diagnostică a HSG este redusă. Rezultatele fals pozitive se constată la 15-20% din femei, rezultatele fals-negative se atestă în 20-40% din cazuri. Divergența dintre rezultatele HSG și laparoscopiei constituie 60-75%. Studii de meta-analiză care au comparat datele histerosalpingografiei față de laparoscopie și au arătat că histerosalpingografia are o sensibilitate de 65% în diagnosticul obstrucției tubare, iar specificitatea de 83%. Printre cauzele posibile ale inexactității histerosalpingografiei în diagnosticul ocluziei tubare pot fi menționate: anestezia inadecvată folosită în timpul procedurii, diferite proprietăți ale mediilor de contrast, variații anatomice ale lumenului tubar, erori în interpretarea rezultatelor. Până în prezent însă nu sunt efectuate studii referitor la evaluarea informativității histerosalpingografiei în dependență de nivelul de ocluzie a trompelor uterine [1,13, 21].

Laparoscopia este cea mai informativă metodă de diagnostic al unei patologii tubare. Ea permite evaluarea vizuală a stării anatomo-funcționale a trompelor uterine, nivelului impermeabilității trompelor uterine. Laparoscopia e mult mai informativă decât histerosalpingografia în diagnosticul patologiei tubo-peritoneale. Laparoscopia permite de asemenea și evaluarea gradului de răspândire a procesului aderențial în bazinul mic [8].

Echohidrotubarea trompelor uterine poate fi o metodă de alternativă în screeningul inițial efectuat pentru evaluarea permeabilității trompelor uterine. Este deosebit de utilă în evaluarea postoperatorie a stării trompelor uterine după salpingoovariolizisul efectuat în regiunea ampulară. Totuși, informativitatea metodei este mai redusă comparativ cu histerosalpingografia în evaluarea patologiei endometriale și obstrucției tubare unilaterale sau parțiale a trompelor uterine [4,7].

Pot fi identificate 2 forme clinice de patologie tubară după nivelul obstrucției tubare: ocluzie proximală (istmică) și distală (ampulară). Ocluzia ampulară include impermeabilitatea trompei în regiunea fimbrială și formarea de hidrosalpinx.

Printre factorii de bază ce condiționează impermeabilitatea trompelor în regiunea istmică pot fi menționați: boala inflamatorie pelvină, salpingita istmică nodosă, formarea de polipi și endometrioza. Inflamația pelvină poate cauza impermeabilitate tubară proximală prin obliterarea lumenului tubar sau aglutinare. Salpingita istmică nodosă poate surveni în urma inflamației, factorilor mecanici, hormonal și congenitali predispozanți. Polipii și focarele de endometrioza cauzează blocaj proximal prin compresie a oviductului și leziunea segmentului intramural [1,3,14].

## Tratament

Pentru tratamentul blocajului proximal al trompelor uterine au fost propuse mai multe metode: hidrotubațiile intrauterine, reimplantarea cornuală macrochirurgicală, anastomoza microchirurgicală tubo-cornuală, cateterizarea salpingografică proximală, canulația tubară histeroscopică [2,5,9].

În trecut cea mai populară metodă de tratament a infertilității tubare era tratamentul prin aplicarea hidrotubațiilor intrauterine. Însă rezultatele clinice au demonstrat că această metodă are

efect numai în caz de impermeabilitate parțială a trompelor sau spazm istmic. În același timp, aplicarea necontrolată a hidrotubațiilor uterine poate cauza perforarea trompei uterine [16].

Tratamentul obstrucției tubare proximale prin reimplantare cornuală de asemeni are un interes istoric, din considerente a eficacității joase în contextul atât a restabilirii permeabilității trompelor uterine și survenirii sarcinii. În ultimii ani se precută posibilitatea recanalării histeroscopice a trompelor uterine. Pacienta e supusă efectuării concurente a histeroscopiei și laparoscopiei. Procedura necesită participarea a doi chirurghi. Laparoscopia se efectuează pentru a exclude o patologie în porțiunea ampulară a trompei. Dacă porțiunea distală a trompei uterine e sănătoasă, se efectuează canularea histeroscopică. Actualmente sunt disponibile un șir de seturi de instrumente comerciale pentru efectuarea acestei proceduri: Novy Cornual Cannulation Sets, Cook Ob/Gyn, Spencer ș.a. Cu toate acestea rata înaltă de reobturare a trompelor uterine îi determină pe mulți clinicieni de a recomanda metoda IVF ca primă alegere în tratamentul infertilității tubare proximale [4,24].

Tratamentul obstrucției tubare distale include aplicarea hidrotubațiilor intrauterine, efectuarea fimbrioplastiei și neosalpingostomiei prin laparotomie, fimbrioplastie și salpingostomie pe cale laparoscopică. În anii 70-80 ai secolului trecut o metodă de bază în tratamentul infertilității cauzate de obstrucția ampulară a fost hidrotubațiile intrauterine. Însă ulterior a fost demonstrată ineficacitatea lor. Mai mult ca atât, efectuarea hidrotubațiilor uterine au riscuri pentru formarea hidrosalpinxului și formarea fisurilor tubare. Aplicarea fimbrioplastiei și neosalpingostomiei pe cale de laparotomie de asemeni se folosește tot mai rar, atât din considerente ale eficacității joase, cât și a riscului înalt a procesului aderențial pelvin [10,13].

Tradițional laparoscopia e socotită ca o procedură de bază în tratamentul obstrucției tubare ampulare. Laparoscopia e net superioară laparotomiei în tratamentul sterilității tubo-peritoneale. Folosirea endocoagulării și CO2 laserului oferă posibilități tehnice avansate de a efectua fibriolizisul și salpingostomia cu riscuri minime pentru formarea aderențelor pelvine. Chirurgia reconstructivă laparoscopică la trompele uterine în caz de patologie tubară poate oferi anumite șanse de obținere a sarcinii. Însă la pacientele cu hidrosalpinx rezultatele tratamentului sunt destul de modeste. Printre factorii de pronostic al succesului tratamentului operator sunt menționați

- 1) extensia adgeziilor,
- 2) natura adgeziilor,
- 3) diametrul hidrosalpinxului,
- 4) condițiile macroscopice ale endosalpinxului,
- 5) grosimea peretelui tubar.

Condițiile endosalpinxului și extensia procesului aderențial au fost enunțate ca factorii principali de prognoză. Astfel probabilitatea succesului sarcinii intrauterine după salpingo-ovariolizis în grupul de paciente cu prognoză joasă nu depășește 3% [12,14,20].

În ultimii ani un interes deosebit o are studierea posibilității aplicării reproducerii asistate în tratamentul infertilității cauzate de obstrucția tubară. Metoda de in vitro fertilizare (IVF) pentru prima dată a fost folosită pentru tratamentul infertilității feminine cu dereglări severe a trompelor uterine de către Steptoe și Edwards, 1978. Infertilitatea tubară și astăzi rămâne cea mai frecventă indicație pentru tratamentul IVF în majoritatea

centrelor de reproducere asistată. Una din cele mai severe manifestări a patologiei tubare e prezența hidrosalpinxului. Mai multe studii recente au demonstrat că prezența hidrosalpinxului în timpul transferului embrionului se asociază cu șanse reduse de implantare și crește riscul pierderii sarcinii. Prezența hidrosalpinxului de asemenea se asociază cu risc avansat pentru sarcina ectopică [7,13,18].

Există mai multe opinii care explică efectul negativ al hidrosalpinxului asupra ratei sarcinii: (1) factori mecanici, (2) efect embriotoxic al lichidului tubar, (3) reducerea receptivității endometriale [10, 13, 18].

Se consideră că refluxul lichidului din hidrosalpinx în cavitatea uterină are un efect de spălare, care împiedică implantarea embrionului. Studiile recente au arătat, că hidrosalpinxul conține așa factori embriotoxici ca: agenți bacteriologici, debrite, limfocite, citochine, limfochine și prostaglandine, leukotriene. De asemeni, experimentele pe șoareci au demonstrat inhibiția dezvoltării embrionare în prezența hidrosalpinxului. Astfel incubarea embrionilor în hidrosalpinx nediluat reduce cel puțin cu 50% probabilitatea formării de blastocist [5,23].

Interacțiunea între embrion și endometriu e esențială pentru survenirea sarcinii. Acest fenomen e reglat de secreția și expresia a diferitor citochine și substanțe în perioada de timp în care are loc implantarea blastocistei. Se consideră că citochinele de tipul interleukinelor (IL-1), leukemia inhibitor factor (LIF), colony stimulating factor (CSF)-1 și integrina  $\alpha\beta 3$  ar putea juca un rol determinant în expresia ferestrei implantaționale. Investigații recente au arătat că la pacientele cu hidrosalpinx expresia integrinei  $\alpha\beta 3$  e diminuată, fapt ce poate reduce receptivitatea endometriului. A fost demonstrat că receptorii către IL-1 cresc semnificativ în epiteliul glandular al endometriului în faza luteinică a ciclului, iar LIF și CSF-1 joacă un rol important în funcția deciduală, implantare și creștere placentară. Se consideră că lichidul din hidrosalpinx ar putea afecta expresia acestor factori, însă se cer investigații aprofundate pentru a demonstra acest lucru [4,13, 21].

Salpingectomia înainte de IVF la pacienții cu hidrosalpinx poate îmbunătăți rata sarcinii. Acest lucru e susținut de câteva meta-analize recente care au avut scop de a evalua diferențele în rata sarcinii după IVF în infertilitate la paciente cu și fără hidrosalpinx. Suplimentar studiile randomizate multicentrice în Scandinavia despre efectuarea salpingectomiei înainte de prima procedură de IVF au indicat o rată a sarcinii de 36,6% în grupa de salpingectomie și 23,9% în lotul fără intervenție ( $P=0,067$ ). De asemeni pacientele cu hidrosalpinx au o rată de implantare redusă și un procent mai mare de avort spontan și sarcină ectopică decât în lotul de control [5, 6].

Alături de aceste evidențe există opinii care sunt contra efectuării nediscriminative „profilactice” a salpingectomiei înainte de IVF [1,17]. Ei sunt de părere că numai pacientele cu hidrosalpinx vizibil cu reflux în cavitatea uterină pot avea beneficiu de la operație. Pe de altă parte, în perspectiva ovariană, salpingectomia poate deregla circuitul normal al sângelui în ovare. A fost demonstrat că la pacientele ce au avut salpingectomie unilaterală înainte de IVF s-a depistat mai puțini foliculi și respectiv oocite de partea operației în comparație cu anexele intacte [10]. Cu toate că alți autori au arătat că funcția ovariană nu e compromisă după salpingectomie. Suplimentar raporturi recente au demonstrat că lichidul din hidrosalpinx nu afectează dezvoltarea normală a embrionului in vitro [19].

În literatură au fost publicate date despre efectul benefic a aspirației transvaginale a hidrosalpinxului sub ghidaj ultrasonografic în timpul colectării oocitelor. În același timp, la multe paciente a fost demonstrată reacumularea rapidă (timp de 3 zile) a hidrosalpinxului după puncție, care poate compromite succesul intervenției [7].

Ocluzia tubară proximală prin plasarea clipselor sau endocoagulare electrochirurgicală laparoscopică a fost propusă în scopul prevenirii pasajului lichidului din hidrosalpinx în cavitatea uterină. În literatura de specialitate nu există date randomizate pentru a face concluzii referitor la eficiența acestei metode [13].

O metodă de alternativă salpingectomiei e efectuarea salpingostomiei înainte de IVF. Atractivitatea acestei metode constă în faptul că în cazul insuccesului procedurii IVF, există șanse de survenire spontană a sarcinii. În același timp mai mulți autori consideră că salpingostomia sporește riscul sarcinii ectopice, iar riscul de reobturare a trompelor depășește 50% [10].

Actualmente analiza datelor literaturii nu permite de a face concluzii definitive referitor la aplicarea salpingectomiei de rutină înainte de IVF. De asemeni nu e clar care e momentul oportun pentru efectuarea salpingectomiei înainte de prima procedură IVF, sau după insuccesul metodei. Nu se știe dacă în caz de patologie a trompelor uterine în absența hidrosalpinxului e necesar de efectuat tubectomie înainte de IVF [14, 21].

## Încheiere

Așadar patologia tubară e o cauză frecventă a infertilității, care apare ca o consecință a unei inflamații pelvine. Printre agenții infecțioși ai inflamației pelvine o pondere majoră o are infecția chlamidiică. Printre metodele de bază a diagnosticului patologiei tubare o importanță deosebită o au histerosalpingografia și laparoscopia. Efectuarea salpingoplastiilor tubare pe cale laparoscopică oferă anumite șanse pentru obținerea sarcinii. Reproducerea asistată devine o metodă prioritară în obținerea sarcinii la pacientele cu infertilitate cauzate de obstrucția tubară. Pentru îmbunătățirea rezultatelor clinice, rămâne de determinat necesitatea efectuării salpingectomiei înainte de procedura IVF.

## Bibliografie:

- AGUILAR J., REYLEY M. The uterine tubal fluid: secretion, composition and biological effect. *Anim. Reprod.* 2005, v.2, n2, p.91-105.
- AKMAN, M.A., GARCIA, J.E., DAMEWOOD, M.D. *et al.* (1996) Hydrosalpinx affects the implantation of previously cryopreserved embryos. *Hum. Reprod.*, 11, 1013-1014.
- ANDERSEN, A.N., LINDHARD, A., LOFT, A. *et al.* (1996) The infertile patient with hydrosalpinges – IVF with or without salpingectomy? *Hum. Reprod.*, 11, 2081-2084.
- CAMUS E., PONCELET, C., GOFFINET, F. *et al.* Pregnancy rates after IVF in cases of tubal infertility with and without hydrosalpinx: meta-analysis of published comparative studies. *Hum. Reprod.*, 1999, Vol. 14, p.1243-1249.
- Centers for Disease Control and Prevention: 1998 guidelines for treatment of sexually transmitted diseases. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1998 Jan 23; 47(RR-1): 1-111
- CHAN L.Y., CHIU P.Y., CHEUNG L.P. *et al.* A study of teratogenicity of hydrosalpinx fluid using a whole rat embryo culture model. *Hum. Reprod.*, 2003, Vol. 18, p.955-958.
- DECHAUD, H., DAURČS, J.P., ARNAL, F. *et al.* (1998a) Does previous salpingectomy improve implantation and pregnancy rates in patients with severe tubal factor infertility who are undergoing *in vitro* fertilization? A prospective randomized pilot study. *Fertil. Steril.*, 69, 1020-1025.

8. JOHNSON N.P., MAK W., SOWTER M.C. Laparoscopic salpingectomy for women with hydrosalpinges enhances the success of IVF: a Cochrane review. *Hum. Reprod.*, 2002, Vol.17, p.543 – 548.
9. LASS, A. (1999) What effect does a hydrosalpinx have on assisted reproduction? What is the preferred treatment for hydrosalpinges? The ovary's perspective. *Hum. Reprod.*, 14, 1674–1677.
10. MARANA, R., CATALANO, G.F., MUZZI, L. *et al.* (1999) The prognostic role of salpingoscopy in laparoscopic tubal surgery. *Hum. Reprod.*, 14, 2991–2995.
11. McCORMACK WM: Pelvic inflammatory disease. *N Engl J Med* 1994 Jan 13; 330(2): 115-9.
12. NG, E.H.Y., AJONUMA, L.C., LAU, E.Y.L. *et al.* (2000) Adverse effects of hydrosalpinx fluid on sperm motility and survival. *Hum. Reprod.*, 15, 772–777.
13. PAAVONEN J. Immunopathogenesis of pelvic inflammatory disease and infertility – what do we know and what shall we do? *Journal of the British Fertility Society*, 1996, vol. 1, p. 42 – 45.
14. PIEPERT J.F. Genital Chlamydial Infections. *The New England Journal of Medicine*. 2003; 349:2424-2430
15. PUTTEMANS, P., CAMPO, R., GORDTS, S. AND BROSENS, I. Hydrosalpinx and ART: hydrosalpinx|functional surgery or salpingectomy. *Hum. Reprod.*, 2000, Vol. 15, 1427-1430.
16. SELLORS JW, MAHONY JB, CHERNESKY MA: Tubal factor infertility: an association with prior chlamydial infection and asymptomatic salpingitis. *Fertil Steril* 1988 Mar; 49(3): 451-7.
17. SHARARA, F.I. AND McCLAMROCK, H.D. (1997) Endometrial fluid collection in women with hydrosalpinx after human chorionic gonadotrophin administration: a report of two cases and implications for management. *Hum. Reprod.*, 12, 2816–2819.
18. SOPER DE: Pelvic inflammatory disease. *Infect Dis Clin North Am* 1994 Dec; 8(4): 821-40.
19. SPANDORFER, S.D., LIU, H.C., NEUER, A. *et al.* (1999) The embryo toxicity of hydrosalpinx fluid is only apparent at high concentrations: an *in vitro* model that simulates *in vivo* events. *Fertil. Steril.*, 71, 619–626.
20. SPEROFF L, GLASS RH, KASE NG: Female Infertility. In: Speroff L, Glass RH, Kase NG, eds. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 6th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 1999: 1013-42.
21. STRANDELL, A. AND LINDHARD, A. (2000) Salpingectomy prior to IVF can be recommended to a well-defined subgroup of patients. *Hum. Reprod.*, 15, 2072-2074.
22. SWAYNE, L.C., LOVE, M.B. AND KARASICK, S.R. (1984) Pelvic inflammatory disease: sonographic-pathologic correlation. *Radiology*, 151, 751–755.
23. VASQUEZ, G., BOECKX, W. AND BROSENS, I. (1995a) Prospective study of tubal mucosal lesions and fertility in hydrosalpinges. *Hum. Reprod.*, 10, 1075–1078.
24. WESTROM L.W. Chlamydia and its effect on reproduction. *Journal of the British Fertility Society*, 1996, vol1. no.1, p. 23-30.

## REFERATE GENERALE

# ASPECTE ETIOLOGICE ȘI PRINCIPII DE ERADICARE A SURSEI DE PERITONITĂ POSTOPERATORIE (revista literaturii)

## ETIOLOGICAL ASPECTS AND PRINCIPLES OF MANAGEMENT OF THE CAUSES OF POSTOPERATIVE PERITONITIS (a review)

**Rezumat**

Articolul prezintă o trecere în revistă a literaturii referitoare la peritonita postoperatorie - problemă actuală din punct de vedere a incidenței și a letalității postoperatorii înalte. Lucrarea include aspecte etiologice, principii contemporane de tratament, tehnici chirurgicale de eradicare a sursei de peritonită în funcție de localizarea compartimentală abdominală, elucidând probleme ale actului operator nesoluționate la moment.

Valeriu BOGDAN

Catedra Chirurgie Nr. 2 USMF „N. Testemițanu”  
IMSP Spitalul Clinic Republican

**Summary**

Article presents the literature review regarding postoperative peritonitis – actual problem from the point of view of incidence and higher postoperative lethality. Study includes etiological aspects, modern principles of treatment, and surgical techniques of resolving of causes of peritonitis on dependency of abdominal compartmental localization, enlightening the principal non-resolved problems of operating act.

**Introducere**

La etapa actuală de dezvoltare a chirurgiei abdominale, rezultatele tratamentului chirurgical al peritonitelor postoperatorii persistă departe de a fi suficiente. În pofida noilor metode de diagnostic și de tratament, perfecționarea tehnicilor chirurgicale, realizările anesteziologiei și ale reanimatologiei, extinderea posibilităților terapiei antibacteriene, frecvența peritonitelor continuă a fi de 0,5-8 % dintre toate intervențiile chirurgicale abdominale, iar mortalitatea este cuprinsă între 19-79% [1,2,3,4].

Cauzele nemijlocite de deces al bolnavilor cu peritonită postoperatorie sunt perpetuarea răspunsului inflamator sistemic cu declanșarea sepsisului abdominal (63,4-92,2%), șocul toxico-septic (7,3-16,4%), insuficiența hepato-renală (15,5-26,2%), cardio-respiratorie (6,3-12,7%) [2,3,4,5].

Strategia terapeutică în peritonita postoperatorie prevede intervenția chirurgicală, metoda cea mai importantă în rezolvarea sursei de contaminare, precedată de pregătirea preoperatorie de echilibrare a indicilor homeostatici și a funcției organelor de importanță vitală [6,7].

Actul chirurgical reprezintă baza tratamentului unei peritonite postoperatorii, indiferent de predominarea unor semne generale sau locale, realizat precoce și complet, pentru prevenirea gravelor complicații ale evoluției postoperatorii. Cea mai dificilă (în plan tactic și deseori în plan tehnic) etapă a intervenției chirurgicale este eliminarea sursei de contaminare [6,7].

**Principii ale tratamentului chirurgical al peritonitelor postoperatorii**

Principiile de bază ale tratamentului peritonitei postoperatorii sunt bine cunoscute: pregătirea preoperatorie de scurtă durată, relaparotomia de urgență cu eradicarea sursei de peritonită și asanarea cavității peritoneale, decompresia intestinală și drenarea cavității abdominale, antibioticoterapia, terapia intensivă de repleție volemică, detoxicare, corecție a deficitului electrolitic, proteic și a dezechilibrului acido-bazic, restabilirea și menținerea funcției organelor vital importante [2,3,4,6,7].

Studiind eficacitatea asanării cavității peritoneale în peritonitele postoperatorii într-un singur moment, un șir de autori au demonstrat, că indiferent de soluția folosită la lavaj, inflamația și contaminarea bacteriană rămâne să persiste, iar în 72,2-92,2%, cazurile letale sunt determinate de focarul intraabdominal neînălțurat. O singură intervenție chirurgicală nu reușește să controleze în mod suficient un proces septic sever [8,9,10].

Insuficiența unei singure intervenții chirurgicale clasice a determinat în anii '70 ai sec. XX elaborarea procedeelelor de asanare prelungită „în etape” a cavității peritoneale prin laparotomie și relaparotomie programate, care permit controlul vizual și dirijarea procesului inflamator în cavitatea peritoneală cu posibilități de corecție activă chirurgicală și farmacoterapeutică, asigurând reducerea considerabilă a complicațiilor și a letalității postoperatorii [7,10,11,12,13,9].

La etapa actuală, „laparostomia” în tratamentul peritonitelor postoperatorii, deschide mari perspective în reducerea letalității și a complicațiilor postoperatorii. Mai mulți autori [11,7,20,14] constată că succesul în tratarea bolnavilor cu forme grave de peritonită postoperatorie este asigurat de un șir de avantaje ale metodei deschise, dintre care semnificative s-au dovedit a fi:

- efectul intensiv și durabil al asanării cavității abdominale;
- posibilitatea dirijării evoluției procesului inflamator peritoneal prin revizii și asanări repetate;
- lipsa barierei psihologice înainte de relaparotomie;
- diminuarea presiunii intraabdominale, ameliorarea hemodinamicii bazinului splanhnic, a funcției pulmonare;
- efectul dializant în insuficiența renală acută, reducerea semnificativă a numărului de complicații intraperitoneale, și în primul rând al absceselor;
- micșorarea numărului de complicații supurative ale peretelui abdominal;
- efectul bactericid asupra microflorei anaerobe.

În acest context „laparostomia” este apreciată ca o metodă complicată de drenare și de asanare a cavității abdominale, care

necesită nu numai o calificare înaltă a chirurgului, dar și un nivel înalt de conlucrare a întregii unități medico-sanitare.

**Relaparotomia programată** complimentează prioritățile „laparostomieii” cu închiderea fiziologică a cavității abdominale, ce favorizează normalizarea presiunii intraabdominale, micșorează trauma mecanică asupra învelișului seros și duce la reducerea riscului de formare a fistulelor intestinale, împiedică dezvoltarea rapidă a cașexiei de plagă [15,16].

Odată cu avantajele intervențiilor chirurgicale „în etape” (asanaarea adecvată a cavității peritoneale și a spațiului retroperitoneal, diagnosticul și corecția neîntârziată a complicațiilor), există și unele dezavantaje: trauma operatorie repetată, intubarea îndelungată a organelor cavitare și cateterismul vaselor magistrale, ce duce la riscul înalt de dezvoltare a infecțiilor nozocomiale, formarea fistulelor intestinale, cicatrizarea plăgilor prin intenție secundară cu formarea ulterioară a eventrațiilor gigante postoperatorii [19,12,10,18]. Nu poate fi neglijat și riscul anesteziologic al intervențiilor repetate, imobilizarea îndelungată la pat a bolnavului, problema închiderii definitive a cavității peritoneale, chiar și până la aplicarea grefei cutanate libere, și nu în ultimul rând, costul semnificativ de înalt al tratamentului [7].

Conform datelor din literatură [2,3,10,12,20], se poate constata că rezultatele tratamentului „în etape” pot fi ameliorate numai prin respectarea a câtorva principii:

- optimizarea indicațiilor pe baza evaluării corecte a stării pacientului, a gravității peritonitei și a pronosticului cu ajutorul scorurilor de gravitate (APACHE II,III, SAPS I,II etc.);
- alegerea rațională a metodei de tratament „în etape” și a intervalului de timp între reviziile repetate de asanare a cavității peritoneale;
- aprecierea obiectivă a dinamicii ce vizează starea organelor cavității peritoneale și răspândirea peritonitei;
- îmbinarea tratamentului chirurgical cu antibioticoterapie rațională, decontaminarea sistemică și selectivă a tractului digestiv;
- corecție enterală eficientă, detoxicare intra- și extracorporală;
- optimizarea transportului de  $O_2$  în organism și susținerea lui metabolică.

### **Aspecte etiologice și principii de eradicare a sursei de peritonită postoperatorie în etajul supravezocolic**

Peritonitele postoperatorii supravezocolice au o incidență de 5-7% și sunt însoțite de o mortalitate sporită. Obiectivul principal al intervenției chirurgicale, în special rezolvarea focarului infecțios de contaminare a cavității peritoneale prin exteriorizarea lui, este aproape imposibil de realizat [6,7,17,21].

Etiologia peritonitelor supravezocolice este dominată de dehiscențele anastomotice și de sutură, urmată de transformarea septică a unor colecții sanguine sau limfatice drenate inadecvat, interesarea organelor vecine cu inflamația acută a acestora, progresarea peritonitei, ca rezultat al tratării incomplete a acesteia și al virulenței crescute a germenilor microbieni, perforația unui viscer cavitare ca consecință a unor manevre imperative sau a devascularizărilor urmate de mici necroze parietale, leziuni preexistente neidentificate pre- și intraoperator, corpi străini [6].

Fistula anastomotică a esofago-gastroanastomozei sau esofago-jejunoanastomozei e însoțită de o mortalitate care depășește 50%. Sutura dehiscenței, cât și desființarea cu refacerea anastomozei nu au șanse de reușită, din cauza mediului

septic și a calității proaste a țesuturilor, în special al peretelui esofagian. Soluția optimă, considerată de majoritatea autorilor, constă în suplimentarea drenajului la locul dehiscenței, defectul anastomotoc fiind protezat intern cu o sondă transesofagiană [21,17,24,22].

A fost propus drenajul cu tub în “T” al anastomozei dehiscențe și, ca ultimă soluție, fie închiderea, fie exteriorizarea capătului esofagian, combinată cu gastrostomie. Închiderea capătului esofagian se soldează cu o mortalitate de aproximativ 70% [22].

Каншин Н.Н. propune drenarea dublă a zonei de anastomoză: nazo-esofagiană și jejunoesofagiană prin jejunostoma pentru nutriție, combinată cu drenarea zonei de dehiscență [22].

Cauzele principale de apariție a fistulelor gastrice și a celor duodenale sunt dehiscențele de sutură ale gastroduodeno- sau ale gastroenteroanastomozelor, dezunirile suturilor aplicate pe stomac, pe leziunile traumatice ale stomacului și ale duodenului, pancreatita distructivă [24].

În cazul fistulelor mici, sonda gastrică de aspirație și drenajul subhepatic, sonda Foley sau Pezzer pot fi suficiente. Când dehiscența se produce la nivelul micii curburi, în cazul reintervenției precoce se poate recurge la sutura orificiului sau la recupa anastomozei cu transformarea ei într-o anastomoză pe ansa jejunală în „Y” a la Roux sau în „Omega” [6,21].

Dehiscențele gastro-duodenale și gastrojejunale deseori progresează, orificiul treptat se mărește. Pierderile mari de sucrici digestive provoacă dereglări severe proteice, hidroelectrolitice. Unica soluție constă în suplimentarea drenajului alături de fistulă, aspirația gastrică activă, plasarea unei sonde jejunale sau jejunostomia pentru nutriție enterală [24].

Fistulele duodenale prezintă o complicație gravă a intervențiilor chirurgicale pe organele cavității peritoneale și a spațiilor retroperitoneale. Numărul lor crește odată cu prezența bonturilor duodenale „dificile” și ajunge la 10% [25,27]. Letalitatea în peritonitele postoperatorii, cauzate de fistule duodenale, e de 25-70% și e cauzată de peritonita progresivă, de septicemie și de dereglările severe hidroelectrolitice, proteice, de cașexie [24,22].

După rezecțiile distale gastrice (procedeu Bilrot II), dehiscența de sutură apare în 1,2-4% cazuri [23,24,25]. O cauză mai rară a fistulelor duodenale o constituie dehiscența suturilor ulcerului perforat, a piloroplastiei, necroza parietală în pancreatita distructivă, leziunile traumatice și iatrogeniile [23,24,25].

Dehiscența suturilor bontului duodenal este provocată, în majoritatea cazurilor, de localizarea joasă a ulcerului duodenal și de dificultățile tehnice de închidere a bontului, de factorii locali (schimbările inflamatorii și cicatriceale ale peretelui duodenal, penetrarea ulcerului în pancreas și ligamentul hepatoduodenal), de terenul bolnavului dominat de anemie, de hipoproteinemie, de dereglări severe hidroelectrolitice, mai ales la bolnavii cu cancer gastric și cu stenoză decompensată [24,25,27]. Una dintre cauzele dehiscenței suturilor bontului duodenal e considerată ocluzia cronică duodenală cu duodenostază și cu hipertensiune duodenală nedagnosticată și necorijată intraoperator [24]. Unii autori consideră drept cauze principale ale dehiscenței suturilor bontului duodenal erorile tehnice în mobilizarea și formarea bontului duodenal și a gastroenteroanastomozei, greșelile tactice de alegere a tipului de operație și a metodei de prelucrare a bontului.

Soluția optimă, în caz de dehiscență a suturilor bontului duodenal, este realizarea unui drenaj extern cât mai eficient, în speranța constituirii unei fistule dirijate [22]. Unii autori recomandă introducerea unui tub de decomprimare în bontul

dehiscent, etanșietizarea bontului cu o bursă strânsă în jurul tubului, drenaj multiplu și meșaj cu saci tip Mikulicz [22].

O altă soluție este introducerea printr-un orificiu lateral, etanșezat printr-o bursă, a tubului de decomprimare în condiții în care, la nivelul bontului dehiscent, se efectuează o plastică cu epiploon, intestin subțire [21].

Frecvența peritonitelor, după intervenții pe căile biliare extrahepatice, odată cu lărgirea indicațiilor chirurgiei laparoscopice, este în creștere. Cauza cea mai frecventă o constituie leziunile iatrogene ale căii biliare principale, ce survin de două-trei ori mai des în chirurgia laparoscopică decât în chirurgia tradițională [27].

Biliragia postoperatorie reprezintă o complicație mult mai frecventă în colecistectomia celioscopică decât în cea deschisă, cauzată de imposibilitatea peritonizării patului hepatic prin tehnica laparoscopică [28].

O cauză mai rară a peritonitelor după intervenții în sfera biliară poate fi dezunirea unei anastomoze bilio-digestive (coledoco-duodeno-, coledoco-jejuno-, colecistoduodeno- sau colecisto-jejuno-), dezunirea suturilor unei coledocotomii, dehiscenta bontului cistic [28,29].

Căile biliare extrahepatice pot fi traumatizate în timpul intervenției chirurgicale pe stomac. Riscul acestei complicații crește în cazul localizării joase a ulcerului în duoden, a penetrării lui în ligamentul hepato-duodenal, când prelucrarea bontului duodenal se face atipic. În traumatismele abdominale leziunea căilor biliare extrahepatice are loc în 2,2% [28,29].

Soluționarea unei leziuni iatrogene a căii biliare principale, survenite în cursul unei colecistectomii deschise sau laparoscopice, este cu mult mai facilă atunci când leziunea este identificată în timpul intervenției și este deosebit de dificilă după aceea.

În cazul unei leziuni recunoscute precoce postoperatoriu, singura soluție posibilă (indiferent de tipul de leziune coledociană) este efectuarea unei hepatico-jejunoanastomoze protezate de un tub Kehr sau de o proteză internă [21].

În dehiscentele de sutură a anastomozei hepato-duodenale soluția recomandată de unii autori este desființarea acesteia, cu transformarea ei în coledoco(hepatico)-jejunoanastomoză. O altă soluție ar fi protezarea cu un tub Kehr, sutura tranșei digestive, suplimentarea drenajului de siguranță și a sondei nazoduodenale pentru aspirație activă a duodenului [22,29].

Țițău R.Ă. recomandă operația de excludere a duodenului prin efectuarea unei suturi mecanice în regiunea pilorică și aplicarea gastro-jejunoanastomozei pe ansă „Omega” [24].

În cazul leziunii iatrogene a coledocului, a dehiscentei suturilor coledocului, asociate cu peritonită biliară sau cu infecție generalizată, este oportună instalarea unei fistule biliare externe, asociate cu microenterostomie tip Dellany și formarea în perioada postoperatorie, după restabilirea pasajului intestinal, a unui By-pass biliodigestiv extern [17].

Peritonitele generalizate de origine pancreatică survin ca niște complicații ale unei pancreatite acute necrotice și supurate, după intervenții pe stomac, duoden, ficat, splină, colon transvers, după intervenții pe pancreas (suturi, rezecții de pancreas, anastomoze pancreato-gastrice și pancreato-jejunale, chisto-gastrice și chisto-jejunale), după traumatismele pancreasului. Pancreatita acută necrotică supurată cu peritonită generalizată este o combinație deosebit de severă și are un pronostic rezervat [21,30]. Tratamentul chirurgical trebuie să fie agresiv, constituind una dintre indicațiile cele mai frecvente pentru reintervenții programate [21]. Scopul tratamentului chirurgical al pancreatitei necrotice supurate este îndepărtarea țesutului pancreatic și peripancreatic necrozat, evacuarea

revărsatelor lichidiene intraperitoneale și a colecțiilor constituite intra- și/sau retroperitoneal.

Gama largă de intervenții chirurgicale pe pancreas și spațiul retroperitoneal în pancreatita necrotică supurată variază de la necrosectomie, rezecții corporocaudale la rezecții totale de organ.

Metodele operațiilor de drenare a bursei omentale și a spațiului retroperitoneal în pancreonecroză sunt clasificate în : a) închise; b) semideschise; c) deschise [30,31,32].

Varianta tehnică de drenare „închisă” constă în efectuarea necrosectomiei cu drenajul cavității bursei omentale și a cavității peritoneale cu sump-sisteme de tuburi bi- sau trilumen pentru lavaj (2-20 l/zi) închis continuu sau fracționat cu aspirație continuă a acumulărilor fluide [31]. Inconveniențele acestei metode sunt drenarea inadecvată, cauzată de obturarea tuburilor de dren cu țesuturi devitalizate, formarea fistulelor intestinale (5-8%), lipsa controlului vizual al evoluției pancreonecrozei. Din cauza apariției complicațiilor septică și a altor complicații, letalitatea ajunge până la 47% [30,32].

Principiul tratamentului semideschis al pancreatitei necrotice supurate constă în efectuarea necrosectomiei cu drenarea ulterioară a bursei omentale, a spațiului retroperitoneal și a cavității peritoneale cu sump-sisteme de drene în combinație cu drenurile Pensore (țigară).

Letalitatea în cazul acestei metode de tratament variază la diferiți autori de la 24% la 82% și constituie în medie 42%. În 33% cazuri au fost necesare reintervenții, din cauza drenării inadecvate, a recurenței și a persistenței complicațiilor septice. Neajunsurile acestei metode constau în necesitatea reintervențiilor repetate peste 7-14 zile, practic la 1/3 pacienți. Efectuarea acestor reintervenții „on demand”, de regulă, este tardivă, iar metoda de tamponare, chiar și cu sisteme de lavaj continuu, nu asigură un drenaj continuu și eficient al focarului [30,32].

Tratamentul „deschis” al necrozelor pancreatice presupune efectuarea reviziilor și a asanărilor repetate ale bursei omentale, ale spațiilor retroperitoneale și ale cavității peritoneale.

Există două variante principale de rezolvare tehnică, determinate de aria răspândirii și de caracterul afectării spațiului retroperitoneal și al cavității abdominale. Această metodă include:

- 1) pancreatomentobursostomie + lombostomie;
- 2) pancreatomentobursostomie + laparostomie.

Indicațiile principale pentru tratamentul „deschis” al pancreatitei necrotice supurate sunt:

- pancreonecroza extensivă, asociată cu fuzee retroperitoneale, revărsate lichidiene intraperitoneale;
- ineficacitatea tratamentului „închis” și „semideschis”.

Această tactică chirurgicală asigură accesul liber către zonele afectate și efectuarea necrosectomiilor adecvate într-un regim programat, cu un interval de 48-72 ore. Tratamentul deschis prezintă avantajul practicării unei necrosectomii eficiente în dinamica evolutivă a procesului de pancreatită, precum și un risc redus de persistență a sepsisului și are dezavantajul prelungirii în timp a procedurilor de terapie intensivă predispunând la complicații visceroparietale [30,32].

### Aspecte etiologice și principii de eradicare a sursei de peritonită postoperatorie în etajul mediu abdominal

În etajul mediu al cavității peritoneale peritonita postoperatorie constituie rezultatul pierderii etanșietății suturilor, al dehiscentei anastomozelor intestinului subțire și ale colonului (65-85%), al erupției abceselor reziduale după peritonite difuze rezolvate incorect și incomplet la intervenția primară, al complicațiilor septice apărute în urma unor intervenții pe organe

cavitare, fără lipsă de continuitate a tractului digestiv, puse pe seama contaminării peritoneului cu germeni virulenți la un organism cu reactivitate scăzută. Alte cauze mai puțin înregistrate sunt perforațiile intestinale „spontane” postoperatorii, infarctul intestinal postoperator, acutizarea în perioada postoperatorie a unor maladii cronice ale organelor parenchimatose și cavitare abdominale, dehiscenta unui bont apendicular postapendectomie, corpii străini rămași în cavitatea peritoneală [6,21,24,23].

Fistulele intestinale prezintă o complicație gravă a diverselor afecțiuni și traumatisme ale organelor cavității peritoneale. Letalitatea în fistulele intestinale neformate ajunge la 36-71,7% [24,33,36].

Majoritatea autorilor consideră că motivele principale de apariție a fistulelor intestinale sunt iatrogeniile provocate de erorile tactice și de cele ale tehnicii chirurgicale [32,36,34,35]. În 65-85% de cazuri apariția fistulelor este generată de dehiscentele suturilor și ale anastomozelor organelor cavitare [6,21,23,24].

Unele comunicări indică defectele sau leziunile organelor cavitare neobservate în timpul intervenției, decubitusurile de la sondele intestinale și de la tuburile de dren [24,36].

J.Tremolieres(1974), H.Abcarian et al.(1979) leagă apariția fistulelor intestinale de traumatismul intraoperator al seroasei intestinale în ocluzia intestinală, leziunea peretelui de tuburile de dren, tamponane, atitudinea brutală față de țesuturi.

Астафьев и соавт. (1988) consideră cauza principală de apariție a fistulelor ocluzia intestinală distal de sectorul de intestin lezat. Indiferent de cauza apariției fistulei, importanța principală o constituie procesele distructive în peretele intestinal și dereglările de pasaj intestinal.

Tratarea cauzei în peritonite postoperatorii submezocolice ridică probleme mari de tactică și de tehnică operatorie. Tehnicile utilizate sunt în funcție de cauza și de gravitatea peritonitei, de starea generală a bolnavului [6].

În cazul, în care peritonita se datorează altor cauze decât fistula anastomotică sau perforația intestinală spontană, majoritatea autorilor recomandă lavajul minuțios al cavității peritoneale cu drenaj multiplu, la care se poate asocia una din metodele de închidere parietală, ce permite controlul repetat al cavității, urmate de un tratament postoperatoriu susținut [18,23,24,36,39].

Multitudinea manifestărilor patologice în fistulele intestinale, condițiile dificile locale și generale, exclud atitudinea unilaterală în tactica și în tehnica tratamentului chirurgical. Majoritatea autorilor recomandă următoarele etape principale ale tratamentului chirurgical al fistulelor neformate, complicate cu peritonită generalizată: relaparotomia mediană largă, enteroliza totală, rezecția ansei purtătoare de fistulă, asanarea adecvată a cavității peritoneale, decompresia intestinală [7,6,17,21,24,37].

În fistulele anastomotice mici, cu debit redus se poate recurge la un drenaj perianastomotoc cu lavaj continuu sau intermitent, cu scopul formării unei fistule dirijate, și la realimentarea parenterală sau prin enterostomie a bolnavului.

Majoritatea autorilor consideră extirparea anastomozelor sau rezecția ansei intestinale cu fistulă, cu o nouă anastomoză într-o zonă bine vascularizată, ea fiind soluția optimă. Ea poate fi efectuată în situația unor fistule înalte, în cazul unor intervenții precoce și numai atunci când capetele segmentelor de anastomozat nu sunt edemate și infiltrate [21,6,24].

În fistulele intestinului subțire exteriorizarea la piele a capătului proximal cu închiderea celui distal sau exteriorizarea ambelor capete reprezintă cea mai bună soluție, însă produce dereglări metabolice.

Intervențiile de excludere a fistulelor sunt posibile pentru localizări intestinale joase și pot fi realizate prin anastomoză de derivare internă, excluzând bilateral ansa purtătoare de fistulă prin entero- sau colostomie terminală (și nicidecum parietală) mai proximal de fistulă. Anastomoză de derivație internă fără excluderea completă a ansei purtătoare de fistulă, este neeficace, deoarece fistula va funcționa din cauza antiperistaltismului [23,24,35,36].

Tratamentul chirurgical al dezunirilor anastomozelor și al suturilor colonului se axează pe o serie de soluții comune.

În cazul fistulelor de dimensiuni mici, majoritatea autorilor practică drenajul perianastomotoc activ cu lavaj continuu sau intermitent, cu conservarea anastomozelor și confecționarea unei ileo- sau colostomii supriacente [23,24,33,34,35,36].

Cea mai sigură soluție de rezolvare a dehiscentelor de anastomoză și de suturi ileo-colice și colo-colice este desființarea anastomozelor, închiderea capătului distal și exteriorizarea celui proximal prin ileostomie sau colostomie [6,21].

O altă soluție este exteriorizarea anastomozelor dehiscente în întregime, cu formarea stomei duble în „țeavă de pușcă”.

Rezecția colonului cu anastomoză primară, ca metodă de rezolvare a dezunirilor de suturi sau a anastomozelor colonice, complicate cu peritonită, este recomandată de unii cercetători numai în colonul ascendent (hemicolonectomie dreaptă), în cazul unor intervenții precoce, cu o decompresie intestinală obligatorie [18,21,23,24,35,36].

### **Aspecte etiologice și principii de eradicare a sursei de peritonită postoperatorie în etajul pelvin**

În etajul inferior al cavității peritoneale peritonita postoperatorie apare în rezultatul dehiscentei anastomozelor colo-rectale, al dehiscentei suturilor rectului, uterului (după cezariană), a bontului uterin și a bontului vaginal după histerectomii subtotale sau totale [7].

O problemă specială a chirurgiei colo-rectale o reprezintă numărul mare de fistule după operațiile de exereză, urmate de anastomoză colo-rectale, efectuate de multe ori pe rectul subperitoneal. Numărul fistulelor variază în diverse statistici între 3,25- 30%, în funcție de modalitatea de efectuare (manuală sau mecanică) a anastomozelor și de asocierea sau nu a unei colo- sau ileostomii de protecție [38,21].

Numărul mare de fistule după astfel de anastomoză poate fi explicată atât prin dificultatea tehnică de realizare, din cauza profunzimii, a vascularizării adeseori deficitare a rectului, cunoscută fiind inconstanța prezenței arterelor rectale mijlocii, cât și prin terenul precar al pacienților, cel mai adesea operați pentru cancer la vârste înaintate, iradiati preoperatoriu [38,39].

În fistulele rectale de dimensiuni mici, în cazul când s-a intervenit precoce și bolnavul nu prezintă peritonită stercorală veche, suplimentarea drenajului activ cu lavaj continuu în zona dehiscentei anastomotice și confecționarea unei colostomii supriacente, procedeu numit “Vor Ort” de către autorii germani, poate fi suficient [7,17,21].

Altă soluție o constituie desființarea anastomozelor, închiderea capătului distal și exteriorizarea celui proximal în colostomă terminală, cu suplimentarea drenajului activ cu lavaj continuu sau fracționat [6,7,17,21,38,39].

În dehiscentele bontului uterin sau vaginal, după histerectomiile totale și subtotale, se efectuează drenajul activ, exteriorizat printr-o contrapertură posterolaterală a peretelui abdominal, cu lavajul continuu sau fracționat al regiunii dehiscente. Acest tip de drenaj poate fi combinat cu o drenare transvaginală prin dehiscenta de bont al colului uterin sau vaginal [6,17,37,24].

### Concluzii:

1. Problema tratamentului eficient al peritonitelor postoperatorii, din punct de vedere a incidenței și a letalității înalte, rămâne actuală și în secolul XXI.
2. Opiniile vizând tactica și tehnica chirurgicală adecvată de eradicare a focarului de peritonită postoperatorie în funcție de localizarea compartimentală abdominală sunt controversate. Aspectele intervenției chirurgicale sunt redată succint, doar în volumul necesar pentru caracterizarea generală a genului de asistență curativă.
3. În mod diferit sunt argumentate indicațiile pentru metodele de tratament prelungit „în etape” al peritonitelor postoperatorii.
4. Prezența lacunelor menționate în conduita medicală vizând bolnavii cu peritonită postoperatorie determină elaborarea unor atitudini medico-chirurgicale speciale și realmente eficiente, destinate de a ameliora rezultatele postoperatorii.

### Bibliografie

1. KOPERNA T., SCHULTZ F. Prognosis and treatment of peritonitis. Arch. Surg., 1996, 131, p.180-186.
2. ГЕЛЬФАНД В.А., ГОЛОГОРСКИЙ С.З., БУКРНЕВИЧ и др. Абдоминальный сепсис - современный взгляд на нестаряющую проблему. Стратегия и тактика лечения. // Вестник интенсивной терапии. 1997, N1, с.10-16.
3. ГЕЛЬФАНД В.А., ГОЛОГОРСКИЙ С.З., БУКРНЕВИЧ и др. Абдоминальный сепсис - современный взгляд на нестаряющую проблему. Стратегия и тактика лечения. Часть 2 // Вестник интенсивной терапии. 1997, N1-2, с.73-79.
4. ГРИГОРЬЕВ Е.Г. Хирургия послеоперационного перитонита. Под редакцией Григорьева Е.Г., Когана А.С.- Иркутск, 1996.
5. ШЕЛЕСТЮК П.И., БЛАГИТКО Е.М., ЕФРЕМОВ А.В. Перитонит.- Новосибирск: Наука, 2000, 302с.
6. ANGELESCU N., JITEA N. Peritonitele pãostoperatorii. Edit. Medicalã. București, 1995.
7. ХОТИНЯНУ В.Ф. Открытый метод лечения послеоперационного перитонита.// Автореферат дис. док. мед.- К. 1989.
8. HAU T., OHMANN C., WOLMERCHAUSER A., WACHA H., YANGQ. Planned relaparotomy vs relaparotomy on demand in the treatment of intraabdominal infections. The peritonitis study Grup of the Surgical Infection Society- Europa. Arh. Surg. 1995 Nov.; 130(II): 1193-6.
9. АСКЕРХАНОВ ГР, ГУСЕЙНОВ АГ и др Программированная релaparотомия при перитоните. Хирургия. 2000. N8, с. 20-23.
10. WITTMAN D.H., APRABAMIAN C., BERSTEIN J.M. Operative and nonoperative therapy intraabdominal infections. Infection 1998; 26:5:335-341.
11. БЫТКА П.Ф., ХОТИНЯН В.Ф., БОРЩ Ю.Д. и др. Открытое лечение послеоперационного перитонита.- Вестник хирургии. 1988, N.10, с.109-111.
12. САВЕЛЬЕВ В.С., ФИЛИМОНОВИ.И., ПОДАЧИН П.В. Программированная релaparотомия в лечении распространенного перитонита. Анналы хирургии. 2004, N2, стр.43-48.
13. МУСТАФИН РД, КУЧИН ЮВ, КУТУКОВ ВЕ Программированная релaparотомия при распространенном гнойном перитоните Хирургия . 2004, N10, с.27-30.
14. TEICHMANN W., HERBIG V. Planed relaparotomy. //1<sup>st</sup> International Conferens of Emergency Surgery.- Blegrad, Iugoslavia.- 1996.-p.24.
15. ГОСТИЩЕВ ВК, САЖИН ВП, АВДОВЕНКО АЛ. Перитонит. Москва. Медицина. 1992, 224с.
16. ШУРКАЛИН Б.К., КРИГЕР А.Г., ЛИНДЕНБЕРГ А.А., МЕХТИЕВ Р.И. Диагностика и лечение послеоперационного перитонита. Хирургия. 1987, N1, с.87-90.
17. HOTINEANU V, ILIADI A, BOGDAN V, BORȘ I, CARAGAȚ Z, PASECINIC GH, BRÂNZĂ GH. Peritonitele postoperatorii-experiența clinicii. Al IX-lea Congres al Asociației Chirurgilor „N. Anestiadi” I Congres de Endoscopie din Republica Moldova. Chișinău, 2003, p.71
18. SCAPELLATO S, PARRINELLO V, SCUITO GS, CASTORINA G, BUFFONE A, CIRINO E. Valuation on prognostic factor about secondary peritonitis: review of 255 cases. Ann ital chir. 2004 Mar-Apr; 75(2):241-5; discussion 246.
19. ГРИГОРЬЕВ Е.Г., КОГАН А.С. Хирургия тяжелых гнойных процессов. Новосибирск.- Наука, 2000. 314с.
20. WITTMANN D.H., APRABAMIAN C., BERSTEIN J.M. Etappenlavaje: Advanced Diffuse Peritonitis Managed by Planned Multiple Laparotomies Utilizing Zippers, Slide Fastener, and Velcro Analogue for Temporary Abdominal Closur.//Wopld Jurnal of Surgery.-1991, v.14, N2, p.218.
21. POPESCU I Peritonitele. Editura Celsius 1998, p.287.
22. BECKER H.D., BORGERH.W., SCHAFFMAYER. 1980 Operationstaktik undtechnik bei peritonitis nach oberbaucheingriffen. Landenbecks Arch Chir 352:311.
23. КАНШИН Н.Н. Несформированные кишечные свищи и гнойный перитонит (хирургическое лечение). М. 1999, 115с.
24. БОГДАНОВ А.В. Свищи пищеварительного тракта в практике общего хирурга. М.- ИМ, 2001, 196с.
25. НИКИТИН Н.А. «Трудная» дуоденальная культя в ургентной хирургии язвенной болезни двенадцатиперстной кишки Хирургия 2001, №5, с.36-39.
26. МОЛИТВОСЛОВОВ АБ, ЕРАМИШАНЦЕВ АК, МАРКА-РОВА ЛЭ, ДЕМЬАНОВ АИ, БОКАРЕВ МИ. Диагностическая и лечебная тактика при травме двенадцатиперстной кишки. Хирургия. 2004, N8, с.46-51.
27. АСАДОВ СА, ШИРИНОВ ЗТ, АЛИЕВ ЭА, ТИТАРОВ ДЛ, КУРБАНОВ ФС. Пластическое укрытие „трудной” дуоденальной культы с тампонадой язвенного кратера. Хирургия , 2004, N6, с.17-23.
28. OLSEN D. Bile duct injuries during laparoscopic cholecistectomy. Surg. Endosc. 1997, 11:133-138.
29. GIAN MASSIMO GAZZANIDA MD, MARCO FILAURO MD, LORENZO MORI MD.- Surgical treatment of iatrogenic lesion of the proximal common bile duct. World J.Surg. 2001, V 25, p.1254-1259.
30. САВЕЛЬЕВ ВС, ФИЛИМОНОВ МИ, ГЕЛЬФАНД БР, БУКРНЕВИЧ СЗ. Деструктивный панкреатит: алгоритм диагностики и лечения (проект). Новый хир. Архив, 2002, том1,номер5.
31. GHIDIRIM GH, MAHOVICI I, GAGAUZI I, CONȚU G. Particularități de tratament chirurgical ale pancreatitei acute distructive. // Actualități în chirurgia toracoabdominală. Congresul VIII al chirurgilor din Republica Moldova. Chișinău, 1997,p.124-126.
32. HOU-QUAN TAO, JING-XIA ZHANG, SHOU-CHUN ZOU. Clinical characteristics and management of patients with early acute severe pancreatitis: Experience from a medical center in China. World J Gastroenterology 2004; 10(6): 919-921.
33. БАЗАЕВ АВ, ОВЧИННИКОВ ВА, СОЛОВЬЕВ ВА, ПУЗАНОВАВ. Результаты лечения наружных кишечных свищей. Хирургия, 2004, N1, с.30-33.
34. HAFJEJEE A.A. Surgical management of high output enterocutaneous fistulae: a 24-year experience. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2004 May; 7(3): 309-16.
35. MEMON A.S., SIDDIQUI F.G. Causes and management of post-operative enterocutaneous fistulas. J Coll Physicians Surg Pak. 2004 Jan; 14(1):25-8.
36. АТАМАНОВ ВВ. Лечение больных с несформированными кишечными свищами. Автореф. Дис. д-ра мед. Наук. М.1985.
37. BRÎNZĂ G. V., ILIADI A., OPREA A.,PASECINIC G. ET AL. Tratamentul dehiscentelor digestive. Materialele Conferinței practico-științifice dedicate jubileului de 180 ani de la înființarea Spitalului Clinic Republican. Chișinău, 1997, p.62-64.
38. MERAD F, HAY JM et al. Omentoplasty in the prevention of anastomotic leakage after colonic or recta resection: a prospective randomized study in 712 patients.- Annals of Surgery. 1998; 227(2): 179-86.
39. MIRHASHEMI R, AVERETTE HE et al. Low colorectal anastomosis after radical pelvic surgery: a risc factor analysis.- American Journal of Obstetrics & Gynecology. 2000;183(6): 1379-80.
40. MORAN B, HEALD R. Anastomotic leakage after colorectal anastomosis.- Seminar in Surgical Oncology. 2000; 18(3): 244-8.



# SINDROMUL DE DETRESĂ RESPIRATORIE ACUTĂ: ACTUALITATEA PROBLEMEI. REVISTA LITERATURII

## ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME: STATE OF THE ART. A REVIEW

### Rezumat

ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome) reprezintă forma cea mai severă de insuficiență respiratorie hipoxemică și una din marile provocări terapeutice pentru specialistul de anesteziologie-terapie intensivă. Acest sindrom se caracterizează prin inflamarea parenchimei pulmonare, conducând la perturbarea schimburilor gazoase și o eliberare sistemică a mediatorilor proinflamatori, hipoxemie care frecvent rezultă cu insuficiență multiplă de organe. Această condiție este amenințătoare pentru viață și sfârșește deseori letal. De aceea necesită frecvent ventilație mecanică și internare în secția de terapie intensivă. O formă mai puțin severă este numită leziune pulmonară acută (ALI). La Conferința - Consens Americano-Europeană din 1994 a fost propusă o nouă definiție a sindromului de detresă respiratorie acută. Această definiție are două avantaje: 1. ea recunoaște că severitatea injuriei pulmonare variază; 2. este simplă în utilizare. ARDS este definit printr-un coraport PaO<sub>2</sub>/ FiO<sub>2</sub> sub 200 mmHg și infiltrate alveolare bilaterale la examenul radiologic. Aceste infiltrate par similare cu cele din insuficiența ventriculară stângă, dar silueta cardiacă în ARDS pare a fi normală. De asemenea, în cadrul sindromului de detresă respiratorie acută presiunea în capilarele pulmonare este normală (mai mică de 18 mmHg) față de insuficiența ventriculară stângă, unde se constată o presiune crescută. Un coraport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> mai mic de 300 mmHg și prezența infiltratelor bilaterale ne indică o leziune pulmonară acută. Deși, este diferită de ARDS, ALI se consideră, de obicei, ca precursor al ARDS-ului.

Doriana COJOCARU

Clinica de anesteziologie și reanimatologie nr.2 USMF,  
Spitalul Clinic Republican

### Abstract

The acute respiratory distress syndrome (ARDS) represents the most severe form of hypoxemic respiratory failure and is one of the

major challenges for medical treatment in the intensive care unit. It is characterized by inflammation of the lung parenchyma leading to impaired gas exchange with concomitant systemic release of inflammatory mediators causing inflammation, hypoxemia and frequently resulting in multiple organ failure. This condition is life threatening and often lethal. So it usually requires mechanical ventilation and admission to an intensive care unit. A less severe form is called acute lung injury (ALI)

In 1994 a new definition was recommended by the American-European Consensus Conference Committee. It had two advantages: 1. it recognizes that severity of pulmonary injury varies; 2. it is simple to use.

ARDS was defined as the ratio of arterial partial oxygen tension (PaO<sub>2</sub>) as fraction of inspired oxygen (FiO<sub>2</sub>) below 200 mmHg in the presence of bilateral alveolar infiltrates on the x-ray. These infiltrates may appear similar to those of left ventricular failure, but the cardiac silhouette appears normal in ARDS. Also, the pulmonary capillary wedge pressure is normal (less than 18 mmHg) in ARDS, but raised in left ventricular failure

A PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio less than 300 mmHg with bilateral infiltrates indicates acute lung injury (ALI). Although formally considered different from ARDS, ALI is usually just a precursor to ARDS.

### 1. Istoricul și definiția sindromului de detresă respiratorie acută (SDRA).

Sindromul de detresă respiratorie este o reacție acută la variate forme de injurie pulmonară cu un tablou clinic morfopatologic unitar, care se caracterizează prin evoluție fulminantă, hipoxemie, micșorarea complianței pulmonare, prezența infiltratelor pulmonare bilaterale și insuficienței respiratorii acute refractară la oxigen.

Această patologie este cunoscută de mai mult timp și a fost descrisă sub diverse sindroame pulmonare (atelectazii alveolare, plămân spumos), care se dezvoltă la bolnavii politraumatizați, septic și în diferite stări de șoc.

D.G. Ashbaugh și T.L. Petty în 1967 au publicat rezultatele unui studiu efectuat pe 12 bolnavi care prezentau dispnee, hipoxemie severă, micșorarea complianței pulmonare, infiltrate alveolare difuze și edem pulmonar interstițial. În 1977 acești autori au dat acestei patologii denumirea de ARDS (Adult Respiratory Distress Syndrome) motivând prin faptul că în sindromul dat este prezent același defect în sistemul de surfactant ca și la noi născuții cu sindromul membranelor

hialinice [1]. În anul 1969 F.D. Moore a demonstrat absența alterării surfactantului în patogeneza detresei respiratorii.

Acest sindrom a mai purtat denumirea de: displazie bronhopulmonară, plămânul Da Nang, CID pulmonar, sindrom de plămân alb, boala membranei hialine la adult, insuficiența pulmonară la adult, atelectazie hemoragică (congestivă), sindrom hemoragic pulmonar, sindrom hipoxic de hiperventilație, sindromul plămânului rigid (Stiff lung), plămânul de pompă pentru circulația extrapulmonară (Pump lung), atelectazie congestivă, plămânul de respirator (Respirator lung), plămânul umed (Wet lung), intoxicație de oxigen în pulmon, plămân post agresional, sindrom de insuficiență respiratorie postoperatorie, plămân posttransfuzional, sindrom pulmonar postagresiv, atelectazie posttraumatică, insuficiență pulmonară postagresivă, consolidare pulmonară postagresivă, sindrom de suferință pulmonară (Pulm. distress Syndrome), microembolizare pulmonară, plămânul de stres, plămânul posttransplant, plămân traumatic umed, microembolii grăsoase pulmonare, plămân de șoc, sindrom de suferință respiratorie a adultului (Adult Respiratory Distress Syndrome)-ARDS,

enzimopatie pulmonară, sindromul capilarului permeabil (Leaky Capillary Syndrome), edem pulmonar etc.[22].

La începutul anilor 70, în conformitate cu programul național al SUA referitor la tratamentul insuficienței respiratorii acute, s-au efectuat unele cercetări pe un lot de 150 000 bolnavi spitalizați în 9 secții de terapie intensivă și s-a demonstrat că 40 000 din acești pacienți au decedat din cauza insuficienței respiratorii acute. W. R. Bauman în 1986 a constatat că din 11 112 bolnavi internați în saloanele de terapie intensivă, 4926 prezentau stări critice. Din acești pacienți 90 aveau semne de detresă respiratorie la care letalitatea a constituit 64%. F.D. Moor și coautorii (1969), N.O—Connor și F.D. Moor (1980) arată o incidență înaltă (33,0%) a detresei respiratorii la bolnavii decedați după afecțiuni chirurgicale grave.[23] M.Ciorean și E.Cardan (1998) indică la incidența SDR de 7% la bolnavii critici traumatizați, și la 35% din pacienți care au aspirat, cu mortalitatea de 40% la cei politraumatizați și la 65% la bolnavii cu multiple concomitențe patologice.

În anul 1991 N.Shuster [20] propune o definiție a sindromului de detresa respiratorie mai complexă bazată pe criteriile etiologice, fiziopatologice (creșterea permeabilității vasculare) și radiologice (infiltrate alveolare bilaterale).

M. Lamz și G.Debz-Dupont în 1993 au propus mai multe criterii de definire a detresei respiratorii acute:

- prezența insuficienței pulmonare acute, cu hipoxemie severă, care necesită suport ventilator cu  $FiO_2 = 0,5$  și PEEP mai mare 5 cm H<sub>2</sub>O.
- prezența unor infiltrate alveolare, bilaterale, difuze, determinate radiologic.
- prezența edemului pulmonar nonhemodinamic, fără creșterea presiunii capilare pulmonare (<18 mmHg).
- o reducere a complianței pulmonare, cu o complianță statică totală sub 50 ml/cm H<sub>2</sub>O. În ansamblu aceste criterii au o importanță mare teoretică și mai puțin practică din considerentele necesității de aplicare a sondei Swan-Ganz.

La Conferența - Consens Americano-Europeană în 1994 s-a susținut că SDR constă dintr-o alterare anatomico-funcțională a membranei alveolo-capilare urmată de perturbări grave în schimbul de gaze, prezența condensatelor pulmonare bilaterale cu absența semnelor de insuficiență cardiacă stângă și prezența presiunii pulmonare ocluzive. La această conferință a fost propusă și noțiunea de „leziune pulmonară acută” care cuprinde aceleași criterii ca și în SDR cu excepția raportului  $PaO_2 / FiO_2$  peste 200 mmHg și sub 300 (2).

Unii savanți consideră că leziunile pulmonare acute sunt o formă mai ușoară a „edemului pulmonar necardiogen” și SDR cea mai severă manifestare. Această afirmare a fost la baza clasificării leziunilor pulmonare acute în 3 grupe: ușoare, moderate și severe, fiecare cu caracteristicile fiziopatologice și clinice, care necesită o anumită gamă de măsuri curative(ShapiroBA, Peruzzi WT, 2000).

**Leziunile pulmonare acute ușoare** adesea numite „edem pulmonar necardiogen” se caracterizează prin complianță pulmonară ușor scăzută, hipoxemie ușoară care răspunde la administrarea de oxigen, diminuarea moderată a volumelor respiratorii, instalarea unui ușor edem interstițial.

**Leziunile pulmonare acute moderate** denumite și „faza precoce a SDR” se caracterizează prin afectarea semnificativă a complianței pulmonare care răspunde la instalarea PEEP, hipoxemie semnificativă care răspunde la PEEP, edem

interstițial sever, atelectazii și infiltrate evidente radiologic, răspuns inflamator sistemic.

**Leziunile pulmonare acute severe** denumite și „faza tardivă a SDR sau SDR sever” se caracterizează prin atelectazii și consolidări extensive evidente radiologic, afectarea semnificativă a complianței pulmonare care nu răspunde la instalarea PEEP, hipoxemie semnificativă care nu răspunde la oxigenare sau PEEP, diminuarea marcată a volumelor respiratorii, edem interstițial sever, răspuns inflamator sistemic.

## 2. Etiologia SDR

Epidemiologia SDR nu este clar definitivă, datorită lipsei unor criterii de definire, etiologice și clinice. Un studiu epidemiologic efectuat în SUA până la stabilirea criteriilor de diagnostic realizate la conferința de consens din 1994, a constatat o incidență anuală a SDR acută de 75 la 100.000 de locuitori(3). Studiul efectuat în Scandinavia în 1999 a evidențiat o incidență de 17,9 la 100.000 pentru sindrom de leziune pulmonară acută și 13,5 la 100.000 pentru SDR(4).

Factorii agresivi care contribuie la declanșarea SDR sunt multipli și variați.

G. Litarczek în 1990 admite că plămânul de șoc poate fi produs atât de factori agresori hematogeni (pol vascular) cât și de agresioni inițiate pe calea arborelui traheo-bronșic (pol aerian). În această din urmă categorie sunt citate leziunile create de aspirația de soluții acide( suc gastric), care generează sindromul Mendelson, de gaze toxice (clor, fosgen), care realizează plămânul gazat, sau de combustie a gazelor din căile respiratorii existente la bolnavii arși în cadrul unor incendii sau explozii. În prima categorie intră situații ca șocul cu evoluție primar hemodinamică; factorii agresivi provin din aria splanhnică (intestinul de șoc și ficatul de șoc) (22).

Fl. Purcaru și aut. în 2000 menționează că etiologia SDR include o multitudine de factori, atât infecțioși cât și de altă natură(19). Printre factorii infecțioși se menționează: infecții pulmonare(bacterii, viruși, infecții micotice și parazitare); infecții extrapulmonare apărute în diverse circumstanțe cu diferiți germeni gram pozitivi și gram negativi. SDR apare și în cadrul altor agresioni pulmonare sau extrapulmonare. Printre agresionile pulmonare se citează inhalare de conținut gastric, de gaz, fum sau substanțe toxice precum și contuzii pulmonare sau ale căilor aeriene. Printre agresionile extrapulmonare, SDR apare frecvent în cadrul politraumatismelor severe, transfuzii sanguine mari, pancreatite necrotico-hemoragice, stări de șoc severe, fenomene de ischemie-reperfuție, arsuri întinse, toate cu potențial de a se complica septic. De asemenea, apare în cadrul emboliilor pulmonare, circulației extracorporale, eclampsiei și în diverse stări toxice. În această înșiruire de cauze se asociază, foarte frecvent, componenta septică. Sepsisul rămâne factorul cel mai frecvent, după majoritatea studiilor, în producerea ARDS.

A.P.Zilber delimitează factorii etiologici ai SDR în două grupe:(24)

1. Factorii declanșatori ai leziunilor pulmonare primare urmate de apariția disfuncțiilor poliorganice: - aspirarea substanțelor toxice; înecul; inhalarea aerului fierbinte; inhalarea gazelor toxice(inclusiv O<sub>2</sub> în concentrații 100%); infecții bacteriene și virale; contuzia plămânilor; pneumonii totale.
2. Factori declanșatori de leziuni pulmonare secundare prezente în diverse stări critice de insuficiență

poliorganică: stările septice, stările de șoc, sindromul de CID, transfuzia și infuzia masivă, stări hemolitice, exo- și endotoxicozele.

### 3. Patogeneza SDRA

Patogeneza sindromului de leziune pulmonară acută este bine studiată și elucidată în literatura de specialitate. Ținem să accentuăm atenția asupra unor momente cheie în patologia SDRA.

Greutatea plămânilor în condiții normale este de 1000-1100 de grame. În SDRA greutatea plămânilor crește la 2000 – 2400 de grame, datorat lezării membranei alveolo-capilare, care provoacă acumularea excesului de apă extracelulare pulmonare. De la nivelul endoteliului capilarului lezat se eliberează mediatorii inflamației. (25) În leziunea pulmonară acută, factorii etiologici afectează toate trei straturi ale membranei alveolo-capilare: endoteliul, interstițiul, epiteliul alveolar. Leziunile pulmonare primare debutează cu alterarea stratului alveolar, iar cele secundare-cu stratul endotelial. În ambele cazuri este implicat și interstițiul pulmonar. (24)

Stratul interstițial ocupă 40% din membrana alveolo-capilară, celorlalte două straturi le revine câte 30 %. Rolul endoteliului și stratului alveolar sunt bine elucidate în literatura de specialitate mai puțină atenție acordându-se interstițiului.

Colagenul, proteina cea mai răspândită în organism, reprezintă circa 60% din interstițiu și constituie elementul principal de rezistență al tramei pulmonare. I se atribuie o capacitate mare de a lega apa: 1gr. de colagen are capacitatea de a reține până la 0,5ml.apă.

Elastina, constituie 25-30% din trama interstițială și este elementul responsabil de elasticitatea pulmonară. Această proteină poate să-și modifice lungimea până la 140% din cea inițială. Elastina este modificată sau distrusă de o enzimă specifică, elastaza. Procesul este reversibil în cazul rezistenței elastinei, fenomen afectat de toxinele microbiene, fumul de țigară, carența nutritivă.

Proteoglicanii (1% din interstițiu) prezintă o masă amorfă care dețin un rol de filtru pentru moleculele aflate în trecere prin spațiul interstițial pulmonar.

Fibronectina (0,5 % din interstițiu) este o proteină existentă în două variante: tisulară din membrana alveolo-capilară care lipește endoteliul și alveocitele de membrana bazală, asigură regenerarea și impermeabilitatea membranei ; circulatorie (concentrația în plasmă este de 20mg%) care asigură activitatea opsonină (dezactivarea produselor de degradare în rezultatul distrucției propriilor țesuturi). În stările critice însoțite de carența fibronectinei circulatorii se determină o alterare pronunțată a membranei alveolo-capilare cauzată de produsele de degradare chiar dacă interstițiul tisular nu este afectat.

În cazul afectării interstițiului tisular de către factorii agresivi se dezvoltă edemul interstițial, cu acumulare nu numai de apă dar și de proteine, fenomen cauzat de prezența fisurilor în membrana interstițială. Modificarea lungimii elastinei până la 140% din cea inițială chiar și în condițiile rezolvării sindromului ARDS, provoacă fibrozarea țesutului pulmonar, datorită faptului că elastina regenerează foarte lent.

Țesutul pulmonar în timpul SDRA își pierde capacitățile sale funcționale datorită diminuării elasticității și tumefierii lui, cauzând insuficiență respiratorie care la rândul ei provoacă hipoxie și hipercapnie, rezultatul fiind disfuncția poliorganică în cazul dacă MOSF nu a fost cauza alterării membranei alveolo-capilare.

A.P.Silber descrie patogeneza sindromului SDRA în cinci etape (24)

1. Aderarea la endoteliului pulmonar a agregatelor celulare cu diminuarea debitului capilar.
2. Distrucția elementelor componente ale agregatelor cu eliberarea substanțelor agresive, alterarea membranei interstițiale.
3. Edemul pulmonar non-cardiogen.
4. Insuficiență poliorganică (în cazul când ea nu a fost factor declanșator al SDRA).
5. În cazul evoluției benigne a SDRA cu rezolvarea insuficienței poliorganice se dezvoltă fibrozarea țesutului pulmonar cauzat de alterarea elastinei.

C.Zdrenhuș în anul 2006 descrie leziunile alveolo-capilare ca un proces care evoluează progresiv în trei faze. În prima fază, **exudativă**, datorită permeabilității crescute a endoteliului capilar se produce exudarea unui lichid bogat în proteine determinând un edem pulmonar interstițial non-cardiogen. Pe măsură ce procesul progresează sunt afectate și celulele epiteliului alveolar, la început pneumocitele de tip I care își pierd elasticitatea, scade astfel complianța pulmonară și se favorizează trecerea exudatului inflamator în alveole, apărând edemul alveolar. Lichidul alveolar produce ocluzionarea bronșiolelor cu apariția de atelectazii, în principal dispuse gravitațional. Apare astfel șuntul pulmonar prin perfuzia alveolelor neaerate, care este agravat și de efectul vasodilatator al prostaciclinelor endogene. În faza a IIa, **proliferativă**, lichidul de edem din interstițiu și alveole este înlocuit de celule inflamatorii (PMN, limfocite, fibroblaști și macrofage). Pneumocitele de tip I sunt înlocuite de pneumocitele de tip II, mai rezistente la hipoxie, dar impermeabile pentru oxigen. În cursul acestei faze epiteliul alveolar devine de 5-10 ori mai gros, începe organizarea membranelor hialine, hipoxemia se agravează și scade considerabil complianța pulmonară. Ulterior suferă și pneumocitele de tip II, apare deficitul de surfactant cu apariția noilor atelectazii și dezvoltarea hipoxemiei grave refractară la administrarea oxigenului în concentrații crescute. Hipoxemia și hipoxia induc dereglări severe ale microcirculației pulmonare manifestate prin tromboze și creșterea rezistenței vasculare pulmonare, rezultatul lor fiind instalarea hipertensiunii pulmonare. Faza a IIIa, **de fibroză**, apare după 7-10 zile prin proliferarea fibroblaștilor ce determină fibrozarea septului și a ductelor alveolare, rezultând o fibroză pulmonară ireversibilă, alveolită fibrozantă. (25)

Este activat și complementul, cu formarea unor mediatori puternici (C3a, C4a și C5a) care activează neutrofilele polinucleare. Frațiunile C3a și C5a au proprietăți chemotactice determinând aglutinarea și sechestrarea PMN neutrofile în capilarele pulmonare și respectiv aderarea lor la endoteliu. Neutrofilele eliberează proteaze (elastază, catetripsină, colagenază) și radicali liberi de oxigen care vor leza endoteliul capilar și membrana alveolară. Leziunile endoteliului capilar favorizează agregarea trombocitelor și metabolizarea acidului arahidonic. Iau astfel naștere prostanoizii (trombocan A2, prostaglandine în special PGE2 și leucotriene) care la rândul lor vor leza celulele endoteliale. Eliberarea factorului activator trombocitar duce la vasoconstricție și creșterea permeabilității capilare. Activarea monocitelor și macrofagelor migrate în interstițiul pulmonar produce eliberarea de monokine (interleukinele 1,3,8 și factorul de necroză tumorală) care sunt modulatori ai inflamației. În paralel sunt activate proteazele

plasmatică. Activarea factorului Hageman declanșează cascada coagulării, fibrinolizei și producția de chinine plasmatică (bradichinina) (4).

SDRA poate apare la bolnavii cu dereglări hemostazice severe (CID, tromboembolism, hemoragii masive) și invers, leziunile pulmonare acute pot declanșa CID. Evoluția concomitentă a acestor două stări critice este însoțită de o mortalitate crescută. Prezența tromboemboliei inițiată de activarea mecanismelor de coagulare și inhibiția fibrinolizei este o condiție de agravare a insuficienței poliorganice. Coagulopatia de consum participă la alterarea pulmonară, alături de bronhoconstricție, edem și leziunile organice, contribuind la alterarea raportului ventilație-perfuzie, reducerea complianței pulmonare și dezvoltarea hipoxemiei. ARDS este dominat deci de componentă procoagulantă. Pe modele experimentale, s-a demonstrat că microembolia pulmonară poate induce insuficiență respiratorie ce mimează tabloul clinic de detresă respiratorie. S-a demonstrat că unele peptide eliberate în timpul degradării fibrinei au proprietăți vasodilatatoare, facilitând în acest mod permeabilitatea vasculară.

SDRA inițiază un răspuns complex, manifestat prin evenimente celulare și moleculare complexe. Eliberarea *in situ* a eucosanoizilor, citokinelor, monoxidului de azot, complementului, radicalilor liberi, factorilor de coagulare și anticoagulare, participă, împreună cu sistemul nervos, la activarea axei hipotalamo-hipofizare-suprarenale. Conform datelor recente, o reacție postagresivă constă din echilibrul «pro»- și «anti»- ale cascadelor biochimice și interacțiunilor celulare. Integrate, componentele formează sindromul SIRS și CARS, în scopul restabilirii homeostaziei deregulate.

Coraportul SIRS/CARS este extrem de complex cu o amploare direct proporțională factorului nociv. Citochinele proinflamatorii (TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6...) induc sinteza altor citochine și a proteinelor de fază acută. Citochinele antiinflamatorii (IL-4, IL-10, IL-13...) au efecte inverse. Cadrul bimodal SIRS/CARS este relativ fragil, deoarece apariția unui dezechilibru al componentelor poate provoca efecte nocive. Veriga slabă este interacțiunea leucocit-citokine-endotelocit. Cauzele acestui dezechilibru încă nu sunt cunoscute. De asemenea, este imposibil de apreciat evoluția stării pacientului în cazul disfuncției răspunsului postagresiv: spre SIRS sever sau CARS. Au fost propuse mai multe mecanisme ale acestor perturbări: defectele de mediator, excesul de citochine și oxid nitric, eșecul selectiv de transcripție, polimorfismul genetic. Majoritatea SBA, luate drept markeri ai intensității răspunsului postagresiv (CRP, TNF, IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, CD 11b, ICAM 1, E-, S-selectinele, HLA-DR etc.), s-au dovedit a fi inutile; la fel, fără efectul scontat, s-au dovedit a fi și tratamentele. Multiple alterări ale funcției imune și ale derulării procesului inflamator.

#### 4. Clinica SDRA

Diagnosticul și evoluția clinică a detresei respiratorii sunt reflectate în literatură foarte variat. Unii autori includ în criteriile de diagnostic doar evenimentele catastrofale pulmonare sau extrapulmonare pe un plămân anterior indemn. Alți autorii relevă nu numai fazele severe ale detresei respiratorii dar și semnele de diagnostic și clinice precoce. Datorită faptului că SDRA apare în cadrul evoluției unor patologii acute severe sau provoacă perturbări în multiple sisteme, manifestările clinice sunt foarte variate cuprinzând semnele patologiei de bază, leziunilor pulmonare și insuficienței multiple de organe.

Criteriile de diagnostic ale detresei respiratorii includ datele clinice, funcționale, gradul de afectare a membranei alveolo-capilare, aprecierea insuficienței poliorganice din punct de vedere funcțional și clinic.

SDRA se dezvoltă rapid în primele 12-24 ore de la debutul factorului declanșator, deși această perioadă poate fi până la 5-6 zile.

Semnele clinice de detresă respiratorie descrise în literatură includ: tahipnee precedată de anxietate și agitație, creșterea travaliului respirator, infiltrate difuze, inițial interstițiale, ulterior alveolare determinate radiologic, hiperventilație, hipercapnie, creșterea gradientului arterio-venos de oxigen, crepitații apoi și raluri pe întregul câmp pulmonar, cianoză, obnubilarea cunoștinței. La aceste semne clinice pot fi adăugate și simptomele caracteristice stărilor critice însoțite de disfuncții multiple de organe. Evoluția clinică a detresei respiratorii a fost descrisă de mai mulți autori. Majoritatea din ei divizează evoluția clinică în patru faze, însă în caracteristica acestor faze sunt unele divergențe.

După Gomez, evoluția detresei respiratorii are loc în patru faze.

**Faza I**, de injurie acută unde examenul fizic și radiologic pulmonar sunt normale, dar tahicardia și tahipneea se asociază cu alcaloză respiratorie.

**Faza a II-a**, perioade latentă survenită în primele 6-48 ore de la injurie. Pacientul este clinic stabil, dar persistă hiperventilația și hipercapnia, crește ușor travaliul ventilator, crește gradientul arterio-venos de oxigen, iar la examenul fizic și radiologic pulmonar apar anomalii minime.

**Faza a III-a**, de insuficiență respiratorie acută, caracterizată prin tahipnee și dispnee marcate, reducerea complianței pulmonare, crepitații pe întregul câmp pulmonar.

**Faza a IV-a** de anomalii severe, unde domină hipoxemia severă refractară la tratament, punct de vedere neuropsihic inițial pacienții sunt confuzi, apoi agitați când deja cianoza este clinic evidentă.

Criteriile de diagnostic ale detresei respiratorii acceptate unanim de comunitatea medicală europeană și nordamericană sunt:

- instalarea subită a insuficienței respiratorii acute
- prezența infiltratelor pulmonare difuze bilaterale la examenul radiologic pulmonar
- PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 200
- Presiunea de ocluzie creșterea extremă a șuntării intrapulmonare iar acidoza este mixtă: respiratorie și metabolică. Din a arterei pulmonare < 18 mmHg

Comunitatea medicală rusă utilizează aceleași criterii clinice și radiologice în stadializarea detresei respiratorii însă există și unele divergențe:

- În fază I pe lângă prezența tahicardiei și tahipneei, se axează atenția la accentuarea desenului pulmonar pe ariile pulmonare periferice și diminuarea PaO<sub>2</sub> și PaCO<sub>2</sub> în sângele arterial. În fază I hipoxemia instalată poate fi corijată prin creșterea concentrației de O<sub>2</sub> în aerul inspirat.
- În faza II ei mai indică la prezența cianozei, matității sunetului percutor pe diverse arii pulmonare, auscultativ diminuarea respirației cu apariția ralurilor buloase mici, reducerii capacității vitale și complianței plămânilor, creșterii șuntului pulmonar până la 20% cu dezvoltarea acidozei metabolice. În această fază hipoxemia este practic incorijabilă cu administrarea de oxigen, deoarece autorii presupun dezvoltarea unui șunt alveolar.

În faza III se acordă o atenție deosebită caracteristicelor actului respirator: respirație forțată cu implicarea mușchilor centurii scapulare, celor intercostali și aripelor nasului. În faza III poate se apăra spută spumoasă cu elemente sangvinolente. Pe ariile pulmonare se determină sectoare cu matitate pronunțată, respirație aspră cu raluri umede. Complianța pulmonară este doar până la 25% din valorile normale, șuntul pulmonar pronunțat, acidoză metabolică și respiratorie decompensată.

Faza III acești autori o caracterizează ca o stare agonală cu toate caracteristicile ei clinice.

Este foarte util în stabilirea SDRA explorarea imagistică. Radiografia arată infiltrate difuze bilaterale identice cu edemul pulmonar. În multe situații însă, imaginile radiologice lipsesc. Opacitățile pulmonare difuze se evidențiază deseori după instalarea tabloului clinic. Acestea pot deveni confluențe și realizează aspectul radiologic de „plămân alb” sau „plămân nins” sau ”furtuna de zăpadă”.

Examenul tomografic arată hiperdensitatea specifică detresei respiratorii, caracteristicile epanșamentului pleural, abceselor pulmonare, leziunilor barotraumei și permite recunoașterea prezenței aerului extraalveolar. Tomodensimetria redă cu mare precizie heterogenitatea atingerilor pulmonare în detresa respiratorie, evidențiază condensările bilaterale multiple, hiperdensitatea parenchimului, atelectazia, condensarea alveolară.

Este important de menționat că analiza imaginilor la computer-tomografic a demonstrat că leziunile pulmonare acute nu sunt omogene, ci au o dispoziție heterogenă, având tendința de a fi localizate în părțile posterioare. Acest fapt a contribuit la modificarea concepției asupra suportului ventilator la pacienții cu SDRA.

Examenul lichidului de lavaj bronho-alveolar reflectă activitatea metabolică a interstițiului pulmonar și alveolar ca urmare a răspunsului inflamator și constituie un important mijloc de studiu a patogeniei și al diagnosticului detresei respiratorii și. În lichidul de lavaj bronho-alveolar pot fi găsiți mediatorii implicați în patogenia detresei respiratorii. Compoziția lichidului de lavaj bronho-alveolar nu este caracteristică pentru SDRA, dar este utilă pentru excluderea altor patologii pulmonare acute: pneumoniei euzinofilice acute, sarcoidozei etc. Tehnica lavajului bronho-alveolar este simplă, dar poate fi efectuată doar în condiții maxime de securitate deoarece este foarte riscantă la bolnavii în stări critice.

## 5. Tratamentul SDRA

Strategia și tactica tratamentului intensiv a bolnavilor cu sindromul de detresă respiratorie reiese din mai multe principii și sunt privite și descrise în literatură în mod diferit. Unii autori (M. Ciorean) susțin că măsurile terapeutice trebuie să atace fenomenul patologic general văzut ca variantă de sindrom inflamator generalizat pentru menținerea homeostaziei mediului intern și a funcțiilor organice, dar să se adreseze și plămânului în mod direct cu măsuri terapeutice care să recupereze cât mai mult țesut funcțional și să favorizeze vindecarea leziunilor locale.

Ei susțin că tratamentul este necesar de inițiat cu contracararea mai multor elemente patologice:

- evenimentul inițiator al detresei respiratorii;
- activarea proteinelor plasmatiche responsabile de inducerea leziunilor endoteliului capilar;
- creșterea edemului interstițial cu reducerea capacității reziduale pulmonare consecutivă

- scăderea debitului cardiac;
- declanșarea reacțiilor care duc la acumularea radicalilor oxidanți.

Deși aceste fenomene se produc aproape simultan, tratarea lor este secvențială.

Alții (Silber) susțin că este necesar de avut în vedere faza patogenetică în care bolnavul a fost plasat în unitatea de terapie intensivă și de inițiat terapia corespunzător fazei. Concomitent este necesar de a efectua măsurile de menținere a organismului în stare compatibilă cu viața. Acești autori determină 7 obiective principale în tratamentul bolnavilor cu leziuni pulmonare acute:

- 1) normalizarea circuitului sanguin pulmonar;
- 2) suportul respirator;
- 3) ameliorarea funcției membranei alveolo-capilare;
- 4) normalizarea mecanismelor de drenare a căilor respiratorii;
- 5) asigurarea procesului de oxigenare și eliminare a CO<sub>2</sub> în cazul dereglărilor severe a schimbului de gaze;
- 6) tratamentul dereglărilor sistemice concomitente;
- 7) reabilitarea bolnavului în scopul profilaxiei fibrozării pulmonare.

Ținând cont că SDRA deseori este un sindrom secundar, nu există succes în tratamentul acestui sindrom fără **îndepărtarea bolii de bază care a declanșat leziunea pulmonară acută**. Aceste măsuri vizează: imobilizarea fracturilor, rezolvarea leziunilor abdominale, digestive, vasculare, ginecologice, cura focarelor septice, eliminarea toxinelor, contracararea unor reacții imune.

**Tratamentul intensiv necesar susținerii funcțiilor vitale** se adresează tuturor funcțiilor organismului afectate de maladie. Acest lucru necesită monitorizarea generală a funcțiilor vitale și corectarea dereglărilor (hemodinamice, respiratorii, excretorii, digestive, metabolice, hematologice, neurologice, psihice, imunologice) care pot precipita complicații severe.

### 5.1 Suportul hemodinamic

Este acceptat unanim că la majoritatea bolnavilor de SDRA sunt afectate performanța miocardului, componentul volemic circulator, sistemul vascular, elementele celulare circulante etc. Performanța cordului este afectată de factorii nocivi ai bolii inițiale (acidoza, hipoxia, TNF) de intervențiile terapeutice care influențează oferta adecvată de oxigen.

La bolnavii cu edem pulmonar necardiogen, care apare în rezultatul creșterii permeabilității vasculare, forțele hidrostactice pot avea o contribuție importantă la creșterea lichidului extravascular în țesutul pulmonar. În condițiile creșterii valorilor tensionale, permeabilitatea capilară crescută la bolnavii de SDRA provoacă schimbări mult mai grave decât la oamenii sănătoși. Din acest motiv, scăderea volumelor circulante și a presiunilor intravasculare pot să amelioreze funcția plămânilor prin micșorarea edemului pulmonar. Totodată, în condițiile administrării limitate de lichide sau utilizării metodelor de diureză forțată bolnavii cu SDRA pot avea un volum circulant insuficient care poate afecta funcția cardiacă și vascularizarea tisulară, mai ales în condițiile de PEEP în valori mari. Compromiterea perfuziei tisulare este o mare provocare pentru bolnavii cu SDRA, deoarece majoritatea lor prezintă și/sau pot declanșa sindromul MSOF.

Pierderile de lichide (inițial de soluții izotonice), prin declanșarea mecanismului compensator, induc tahicardie reflexă și creșterea rezistenței vasculare periferice. Ținând cont

de corelările dintre sistemele respirator și cardiovascular, odată cu progresarea insuficienței pulmonare, crește hipertensiunea pulmonară (HTP), se dezvoltă hipoxemia sistemică, volum sanguin circulant diminuează, se deteriorează debitul ventricular stâng. Din cauza dezvoltării șuntului vascular periferic crește fracția de extracție a oxigenului din sângele capilar, care determină o scădere a presiunii centrale a sângelui venos amestecat (PvO<sub>2</sub>) cu reducerea consecutivă a PaO<sub>2</sub>. Rezultanta patogenetică a acestui lanț de fenomene este hipovolemia, scăderea PVC, tahicardia, oliguria. Deci, una din cele mai urgente și importante măsuri terapeutice o constituie suportul cu fluide, de preferință cu soluții cristaloidice, în funcție de PVC și de debitul urinar orar (diureză).

Refacerea volemică ameliorează debitului cardiac dar nu și hipoxemia care se deteriorează în continuare. Debitul în creștere forțează perfuzia în patul capilar relativ rezistent care are un raport V/Q scăzut. Efectul net este creșterea amestecului venos intra pulmonar. În această situație se impune utilizarea presiunilor pozitive continue de ventilație, dar nu și ridicarea valorii FiO<sub>2</sub> deoarece ele nu ameliorează oxigenarea.

Insuficiența respiratorie poate fi agravată de sindromul anemic frecvent prezent la acești bolnavi. Se solicită obligatoriu corectarea anemiei pentru asigurarea ofertei necesare de oxigen cu asigurarea unei hemoglobine de cel puțin 10g%. Se preferă concentratul eritrocitar care poate asigura oxigenarea adecvată și posibilități de tamponare organică.

În ceea ce privește alegerea soluțiilor pentru refacerea hipovolemiei relative, s-au conturat mai multe strategii. Unii autori preferă soluțiile cristaloidice, din mai multe motive. Nu există studii comparative asupra diferențelor între efectele refacerii volemiei exclusiv cu cristaloidice sau numai cu substanțe coloidale. Pare dificil de imaginat cum o moleculă relativ mică, având 60000 unități atomice de masă cum este albumina ar putea rămâne în patul vascular și să împiedice trecerea fluidului în spațiul interstițial. Timpul de înjumătățire al albuminei administrate exogen în spațiul intravascular se reduce la 18 ore. Odată ajunsă în compartimentul interstițial, albumina se comportă ca o sursă de azot rapid disponibilă dar și ca particulă osmotic activă care atrage fluidul din compartimentele intracelulare. Apa intracelulară ajunge în spațiul intravascular dacă este atrasă de forțele osmotice care tind să crească volemia.

Soluțiile cristaloidice izotonice au și ele un timp de înjumătățire plasmatic redus. Livrarea Na<sup>+</sup> spre compartimentul extracelular va reface funcția membranei celulare. Acest lucru se realizează fără ca „apa liberă” administrată să se acumuleze selectiv în interstițiul pulmonar (fapt dovedit prin microscopie electronică). Pentru a obține reducerea acumulării pulmonare cu ameliorarea funcției pulmonare, cea mai adecvată alegere pare a fi resuscitarea inițială cu soluții cristaloidice, cu administrarea de coloide pentru a menține volumul eritrocitar și factorii de coagulare.

C. Zdenhuș (2006) afirmă că la acești pacienți acumularea lichidului interstițial și intra alveolar este unul dintre factorii majori responsabili de dereglările severe a schimburilor de gaze care apare în faza precoce a SDRA. De aceasta se indică o restricție lichidiană cu micșorarea presarciniei, ca măsură de combatere și de prevenire a edemului interstițial dezvoltat imediat după leziunea pulmonară acută cu administrarea diureticelor de ansă și, când nu este posibil a hemofiltrării veno-venoase. El recomandă menținerea presiunii în capilarul pulmonar la 12-15 mmHg pentru a asigura o bună perfuzie

tisulară. Pentru menținerea debitului cardiac se recomandă utilizarea dobutaminei. Dacă există semne de hipovolemie aceasta necesită corecție cu mici doze de coloide.

## 5.2 Terapia respiratorie

### a) Profilaxia colapsului alveolar și recrutarea de noi alveole

Unii autori recomandă oxigenoterapia pentru a asigura o SaO<sub>2</sub> peste 90%. Creșterea PAO<sub>2</sub> ameliorează difuziunea moleculară a sângelui, reduce vasoconstricția pulmonară reflexă, crește fluxul sanguin în alveolele relativ atelectatice, ceea ce reduce gradul de insuficiență ventriculară dreaptă, ameliorând temporar oxigenarea arterială. Colapsul relativ și ventilație slabă în mai multe arii pulmonare crește în timp gradul de amestec venos intrapulmonar (șuntul intrapulmonar). Alți autori nu recomandă utilizarea unor mari concentrații de oxigen deoarece datorită șuntului intrapulmonar prezent la bolnavii în ditresă respiratorie oxigenoterapia în doze mari (peste 0,6 ale FiO<sub>2</sub>) nu ameliorează hipoxemia, dar poate induce sau agrava leziuni pulmonare acute. Administrarea FiO<sub>2</sub> peste 0,6 provoacă colapsul alveolar printr-un proces de denitrogenare intra-alveolară. La FiO<sub>2</sub> 0,21, un strat de azot mărginește peretele alveolar servind drept proteză chimică pentru menținerea volumului intraalveolar. Utilizarea oxigenului în doze mari elimină acest suport, creând un mediu care favorizează reabsorbția oxigenului rezidual în sângele care traversează capilarele pulmonare. Lipsite de acest amestec gazos, alveolele continuă să-si reducă dimensiunile și se instalează colapsul alveolar total. Ventilația cu oxigen cu FiO<sub>2</sub>>0,5 peste 72 ore provoacă instalarea fazei exudative a detresei respiratorii.

b) **Refacerea capacității funcționale reziduale (CRF)** direct prin diverse metode de suport ventilator cu aplicarea presiunilor pozitive pe căile aeriene. Se începe cu CPAP pe mască dacă pacientul este cooperant, are o conformație facială care permite etanșizarea măștii. Limita de presiune a măștii este de 15 cm H<sub>2</sub>O. Peste acest nivel apare disconfortul și apare riscul de dilatație gastrică acută. La instalarea insuficienței respiratorii acute ventilația mecanică prezintă principala măsură de menținere a vieții pacientului în detresă respiratorie.

Valorile CRF pot fi crescute în funcție de nivelul de presiune expiratorie utilizat și de extinderea leziunii pulmonare. Alveolele funcționale sunt hiperdestinse și exercită o tracțiune radială asupra segmentelor colabate deschizându-le. Creșterea volumul curent, va direcționa din alveolele hiperdestinse inițial funcționale și compliante spre alveolele anterior atelectatice fluxul de gaze, conform gradientului de presiune. Odată CRF restabilită, suportul aerian trebuie treptat diminuat. Întreruperea bruscă duce la hipoxie rapidă, și revenirea la parametri anteriori este mai lungă, uneori de peste 30 minute.

### c) Utilizarea PEEP

PEEP este o formă de terapie larg utilizată pentru detresa respiratorie. Introdusă de Ashbaugh și colaboratorii săi în 1969, această metodă are trei obiective principale: minimalizarea colapsul alveolar, recrutarea de alveole colabate și stabilizarea ariilor pulmonare recrutate sau recrutabile. Ea se realizează prin aplicarea unei presiuni reziduale în timpul fazei expiratorii a ventilației mecanice.

Când presiunea expiratorie a pacientului devine egală cu PEEP, expirul încetează și plămâni rămân expansionați la un

volum crescut. Înainte ca alveolele să se destindă este necesară atingerea unei presiuni *critice de deschidere* ( $COP = \text{critical opening pressure}$ ). În timpul expirului, volumul și presiunea scad atât de mult încât nu mai pot menține distensia alveolară și alveolele colaborează. Acest punct se numește CCP (*critical closing pressure = presiune critică de închidere*). Atât timp cât  $CCP < COP$ , pentru a menține alveolele deschise este nevoie de o presiune mai mică decât cea necesară pentru recrutarea de noi alveole. Aplicată asupra unor alveole destinse,  $PEEP > CCP$  previne colapsul. Întrucât valorile presiunilor critice de închidere alveolare nu sunt uniforme pentru toate unitățile pulmonare atelectatice, un nivel uniform de PEEP poate fi insuficient pentru recrutarea alveolară maximă și ameliorarea CRF.

Pentru PEEP au fost enunțate două obiective:

*PEEP optimal* = volumul care reduce  $Qs/Qt$  la 0,15 sau la mai puțin cu conservarea funcției cardiovasculare normale.

*Best PEEP* = urmărește ameliorarea maximă a complianței pulmonare care se corelează cu aportul maxim de oxigen.

Mecanismele prin care PEEP contribuie la creșterea  $PaO_2$  sunt: distensia alveolelor indemne, contracararea colapsului alveolelor instabile, recuperarea alveolelor colabate, redistribuirea lichidelor în plămâni, scăderea șuntului pulmonar și debitului cardiac.

Sunt foarte diverse valorile PEEP folosite în tratamentul SDRA. Unii clinicieni au propus nivele mari de PEEP (25-50 cm apă), dar fără a prezenta studii controlate. Studiile efectuate ulterior au demonstrat o creștere a complicațiilor (Ghio AJ, Elliot CG, Crapo RO, 1989). În ultimii ani mai frecvent se utilizează PEEP cu valori mai scăzute, cu folosirea unor  $FIO_2$  mai mari, dar tot nu sunt aceste metode unanim acceptate.

În ultimele două decenii s-a demonstrat experimental că ventilația mecanică poate provoca sau agrava leziunile pulmonare acute: ventilația cu volume mari și presiuni mari provoacă supradistensie pulmonară urmată de apariția de noi leziuni pulmonare. Această constatare a fost demonstrată prin analiza imaginilor obținute prin CT care a arătat că leziunile sunt mai degrabă localizate decât omogene și difuze.

Rezultatele acestor lucrări experimentale au conturat strategema că leziunile pulmonare acute provocate de ventilația mecanică pot fi evitate prin folosirea PEEP cu valori mici și limitarea volumelor. Este evident că utilizarea acestor principii duce la creșterea  $PaCO_2$  și la acidoză respiratorie. Deci, este discutabil faptul că trebuie să fie limitate volumele sau presiunile ventilatorii. Majoritatea medicilor la moment consideră că cea mai simplă și practică metodă este efectuarea ventilației mecanice sub controlul presiunii de platou cu valori sub 35 cm apă.

#### d) Metodele de oxigenare

În ultimele decenii au fost tentative de a utiliza noi metode de oxigenare care ocolesc plămânii: **oxigenarea intravasculară (IVOX), ventilația cu NO, oxigenarea extracorporală, îndepărtarea extracorporală a  $CO_2$ , ventilația cu oscilații, de înaltă frecvență (HFOV)** etc.

Oxigenarea extracorporală se efectuează cu ajutorul oxigenatoartelor intravasculare (IVOX) care se plasează în vena cavă printr-o venă periferică. Aceste aparate au niște fibre tubulare care funcționează ca o membrană pulmonară artificială. În prezent folosirea oxigenării extracorporale este utilizată doar în câteva centre, specialiștii cărora consideră că este o metodă simplă cu efecte adverse minime, totodată necesită o selecție

minuțioasă a pacienților. Principalele complicații legate de folosirea IVOX sunt tromboembolismul pulmonar, embolie gazoasă, insuficiență cardiacă prin scăderea întoarcerii venoase spre inima dreaptă, dilacerarea sau perforarea venei cave, infecție generată de IVOX.

Utilizarea ventilației cu NO cu scop de relaxare vasculară este atribuită calității vasodilatatoare selective a oxidului nitric. Se presupune că, relaxarea vasculară indusă de NO ameliorează oxigenarea prin creșterea perfuzării regiunilor pulmonare ventilate. Nu s-a demonstrat diminuarea presiunii arteriale pulmonare în rezultatul îmbunătățirii oxigenării prin administrarea de NO. Ventilarea cu NO pe termen lung poate altera reactivitatea pulmonară, determinând modificări hemodinamice cu efect letal și a schimbului de gaze. Unele studii au demonstrat variații mari a concentrațiilor de NO în circuitul inspirator care pot pune în pericol viața pacientului.

Oxigenarea prin membrane extracorporale este indicată în cazul formelor severe de insuficiență respiratorie la care terapia convențională eșuează. Metoda este frecvent utilizată la nou-născuți, în prezent numărul acestora fiind de câteva mii/an; rezultatele sunt foarte bune, supraviețuirile ajungând până la valori de 90% la cazuri la care terapia convențională eșuează. Există mai multe centre care utilizează cu succes această metodă și la maturi. Tot mai mulți cercetători consideră că oxigenarea prin membrane extracorporale trebuie reevaluată și îmbunătățită din punct de vedere tehnic.

Utilizarea metodei de îndepărtarea extracorporală a  $CO_2$  pe un șunt artero-venos a demonstrat experimental reducerea frecvenței respiratorii și a presiunilor inspiratorii de vârf fără hipercapnie. Această metodă are perspective datorită simplității utilizării și cost-eficienței.

Utilizarea surfactantului în tratamentul detresei respiratorii au dat rezultate contrare. La unii cercetători ele au fost dezamăgitoare, Un alt studiu efectuat pe pacienți suferinzi de detresă respiratorie la care s-a determinat pierderea funcției surfactantului s-a administrat surfactantul natural Alveofast 300mg/Kgc prin intermediul bronhoscopului în doze devizate pentru fiecare segment al ambilor plămâni. Raportul  $PaO_2/FIO_2$  a crescut de peste două ori la toți pacienții, dar la jumătate din ei, efectul a durat nu mai mult decât câteva ore. Repetarea procedurii la acești bolnavi a redresat parametrii oxigenării.

Tratamentul antioxidant administrat bolnavilor cu leziuni pulmonare acute cu scopul creșterii complianței pulmonare nu a adus un beneficiu final. Nu a putut fi demonstrat creșterea relevantă a complianței pulmonare.

Insuficiența pulmonară ca și cea cardiacă prezente frecvent la bolnavii cu detresă respiratorie pun probleme deosebite de terapie nutrițională prin faptul că disfuncțiile acestor două sisteme direct sau indirect duc la malnutriție. Între malnutriție și funcția cardio-pulmonară există o interacțiune directă. Malnutriția deține un șir de efecte majore asupra funcțiilor cardio-pulmonare și deschide un cerc vicios care se autoîntreține și se amplifică:

- Scade performanța cardiacă prin hipoxie și aport alterat și insuficient de substanțe nutritive, în cazuri grave provoacă o atrofie a miocardului;
- Scade volumul pulmonar și ventilația pulmonară, scade sau crește excesiv frecvența respiratorie, alterează răspunsul adecvat al organismului la hipoxie și hipercapnie provocând tulburări grave ale metabolismului acido-bazic; Scade semnificativ forța musculaturii

respiratorii micșorând performanța respiratorie cu 50 % din valorile inițiale. În condițiile inaniției de stres mai ales în stările septice topirea masei musculare duce la o scădere importantă a performanței respiratorii. Aceasta se răsfrânge în primul rând asupra ventilației maxime posibile, ulterior afectând capacitatea vitală și ventilația de repaus. În aceste condiții reflexul și forța de tuse sunt semnificativ diminuate ceea ce duce la o acumulare de secreții, obstrucție a căilor aeriene, atelectazie alveolară, suprainfectare. La bolnavii cu suport ventilator mecanic se suprapune și atrofia musculară produsă de lipsa de solicitare care sumată cu cea produsă de inaniție duce la îngreunarea sevrajului de ventilator;

- Este afectat aparatul imun al plămânilor prin scăderea semnificativă a macrofagelor alveolare, diminuarea funcției fagocitare a leucocitelor și macrofagelor, scăderea capacității alveolelor de a se opune adeziunii bacteriene și diminuarea producției de IgA;

#### e) Suportul nutrițional

Metabolismul glucidic în disfuncția respiratorie de origine pulmonară necesită privire prin prisma coeficientului respirator ( $Q=1,0$ ). Eliberarea excesivă de bioxid de carbon provoacă creșterea travaliului respirator. Aportul mare de glucide necesită un aport adecvat de Thiamină, lipsa ei permite instalarea sindromului de oboseală musculară.(21);

Metabolismul lipidelor la bolnavii cu detresă respiratorie este foarte activ cu un aport mare de energie și coeficient respirator de  $Q=0,7$ . Doar cu un aport adecvat de lipide poate fi ameliorat bilanțul azotat. Lipsa aportului de acizi grași duce la diminuarea producției de surfactant și la alterarea funcției pneumocitelor(9). Amploarea răspunsului inflamator este influențată semnificativ de raportul acizilor grași omega-6/omega-3: acizii grași omega-6 determină, prin metabolizare, producerea de acid arahidonic, de leucotriene 4 cu efect proinflamator și respectiv prostanoizi și tromboxani din seria 2, cu efecte proagregante; acizii grași polinesaturați omega-3 produc prin metabolizare acizii eicosapentaenoic(EPA) și decosaheptaenoic(DHA), precursori ai prostanoizilor și leucotrienelor cu efecte antiinflamatoare și antiagregante. S-a constatat de asemenea că structura membranelor celulare în acizii grași este influențată decisiv de alimentație. Astfel administrarea în perfuzie de acizi grași omega-3 determină, după 48 de ore, modificarea structurii membranei celulare, cu modularea eliberării de citochine și a amplitudinii răspunsului inflamator.(15)

Pe lângă influențarea răspunsului inflamator prin tipul de metaboliți, acizii grași omega-3 posedă veritabile efecte antiinflamatorii prin mecanisme specifice unui agent farmacologic:

- blochează TLR4 ( Toll Like Receptor 4 ) de pe membranele celulare, evitând fixarea pe acesta a endotoxinelor bacteriene;
- blochează TLR2, pe care se fixează bacteriile gram pozitive;
- blochează – intracelular - NF-K $\beta$  ( factorul nuclear kappa beta), prevenind astfel activarea genelor ce comandă sinteza de mediatori inflamatori;
- blochează mediatorii inflamației.

Toate aceste mecanisme benefice ale imunonutrienților au fost confirmate într-o serie de studii experimentale și clinice în SDRA:

- reducerea neutrofilelor în lavajul bronho-alveolar din SDRA;
- reducerea incidenței disfuncțiilor de organ.

Aceste rezultate au fost confirmate pentru nutriția artificială îmbunătățită cu acizi grași din ulei de pește și ulei de măsline precum și cu antioxidanți( vitamina E), cu administrare enterală sau parenterală. În aceste preparate, raportul omega-6/omega-3 este de 2,5/1, apropiindu-se de raportul ideal 2/1 spre deosebire de preparatele convenționale, unde este de 7/1.

Imunonutriția în SDRA cu ulei de pește și antioxidanți este recomandată de ghidurile unor importante societăți profesionale, cum ar fi ESPEN(European Society for Clinical Nutrition and Metabolism) sau Societatea Canadiană de Nutriție Artificială (9).

Catabolismul proteic crescut în SDRA provoacă insuficiența sintezei surfactantului și atrofia musculaturii striate cu consecințe directe asupra performanței sistemului respirator. Carența proteică induce un spectru de fenomene care afectează funcțiile de protecție pulmonară: micșorarea funcției chemotactice a macrofagilor alveolari, diminuarea fagocitozei, micșorarea secreției de IgA, sensibilitatea scăzută a receptorilor față de CO $_2$ , diminuarea funcției de regenerare a epitelului pulmonar, colonizarea bacteriană a plămânilor. În aceste condiții de catabolism intens, necesarul de proteine crește la 1-1.5g/Kgc/zi, cu un raport de aminoacizi esențiali/neesențiali de 1/1(21).

Pacienții cu SDRA necesită o evaluare și monitorizare minuțioasă a statusului nutritiv în vederea inițierii terapiei intensive nutritive cu aplicarea măsurilor terapeutice adecvate de corecție a metabolismului hidro-electrolitic, aportului energetic, proteic, de vitamine. La bolnavii în regim de respirație artificială este necesară includerea alimentației enterale cu emulsii specifice domeniului.

În anul 2005 la congresul Societății Europene de nutriție Enterală și Parenterală(ESPEN) s-a ajuns la un consens în ceea ce privește principiile nutriției artificiale ale pacientului critic, care se aplică și în cazul SDRA(9)

- nutriție enterală precoce, cu un aport caloric adecvat;
- evitarea aportului caloric exagerat, peste 25 kcal/kgc/zi la pacientul critic;
- evitarea unui aport excesiv de carbohidrați, care pot determina creșterea coeficientului respirator și a efortului ventilator;
- control strict al glicemiei.

#### Corecția dereglărilor hemostazice

**Dereglările hemostazice** prezente la bolnavii cu detresă respiratorie obligă îngrijirea hemostazei pe tot parcursul evoluției sindromului cu un monitoring minuțios al statusului hemostazic (coagulograma, timpul de sângerare Duke, timpul de coagulare, trombocitele etc.) Îngrijirea hemostazei și corecția dereglărilor hemostazice necesită măsuri de ameliorare a schimbărilor în mecanismele de coagulare și anticoagulare, fibrinolitice și antifibrinolitice.

#### Bibliografie:

1. ASHBAUGH DG et al. Acute respiratory distress in adults. Lancet 1967; 2: 319-323.
2. BERNARD GR et al. The American-European Consensus Conference on ARDS: definitions, Mechanisms, relevant out-



- comes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 818-824.
3. VILLAR J, SLUTSKY AS. The incidence of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 814-816.
  4. LUHR OR et al. Incidence and mortality after acute respiratory failure and acute respiratory distress syndrome in Sweden, Denmark and Iceland. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1849-1861.
  5. HUDSON L.D., MILBERG J.A. et al. Clinical risks for development of the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 293-301.
  6. MILBERG JA, DAVIS DR et al. Improved survival of patients with ARDS:1983-1993. *JAMA* 1995; 273: 306-309.
  7. PUGIN J, VERGHESE G et al. The alveolar space is the site of intense inflammatory and profibrotic reactions in the early phase of ARDS. *Crit Care Med* 1999; 27: 304-312.
  8. LORRAINE BW et al. The Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Eng J Med* 2000; 343 (7): 520.
  9. LOCHS H. Guidelines on Enteral Nutrition. ESPEN Congress Brussels 2005; web version: [www.espen.org](http://www.espen.org)
  10. BRAUNSCHWEIG CL et al. Enteral compared with parenteral nutrition: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2001; 74: 534-542.
  11. GRAMLICH L et al. Does enteral nutrition compared to parenteral nutrition results in better outcomes in critically ill adult patient? A systematic review of the literature. *Nutrition* 2004; 20: 843-848.
  12. SIMSON T et al. Parenteral vs enteral nutrition in the critically ill patient- a meta-analysis. *Intensive Care Med* 2004; epub 10.1007/200134-004-2511-2.
  13. WOODCOCK NP et al. Enteral vs parenteral nutrition: a pragmatic study. *Nutrition*. 2001; 17: 1-12.
  14. MARTIN CM et al. Multicenter, cluster-randomized clinical trial of algorithms for critical care enteral and parenteral therapy (ACCEPT). *CMAJ* 2004; 170: 197-204
  15. MAYER K et al. Short-time infusion of fish-oil based lipid emulsions reduces monocyte proinflammatory cytokine generation and adhesive interaction with endothelium in humans. *The Journal of Immunology* 2003; 171: 4837-4843.
  16. GADEK JE et al. Effect of enteral feeding with eicosapentaenoic acid and antioxidants in patients with ARDS. *Crit Care Med* 1999; 27: 1409-1420.
  17. MAYER K et al. Parenteral nutrition with fish oil modulates cytokine response in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1321-1328.
  18. HEYLAND DK et al. Canadian Clinical Practice Guidelines for Nutrition in Mechanically Ventilated, Critically Ill Adult Patients. *JPEN* 2003; 27: 357-382.
  19. PURCARU FI. et al. Sepsis. *Șoc septic. MODS.2000; Craiova, 154-166.*
  20. SCHUSTER H.P. - Sepsis: Clinical definitions and incidence- În sepsis-Ed.Springer-verlag-Berlin, 1991.
  21. KHOROSHILOV I.E. Manual of parenteral and enteral nutrition. Nord-med izdat. Saint-Petersburg, 2000, 311-317.
  22. LITARCZEC G. Terapia intensivă a insuficienței pulmonare. Editura medicală; București, 1990, 143-149.
  23. РЯБОВ Г.А. Синдромы критических состояний. Москва. „Медицина” 1994. 107-156.
  24. SILBER A.P. Respiratory care medicine. Petrozavodsk University Press. 1996, 343-385.
  25. S.-M. COPOTOIU, L. AZAMFIREI. Actualități în anestezie și terapie intensivă. University Press-Târgu Mureș, 2006.

# MANAGEMENTUL CETOACIDOZEI DIABETICE

## MANAGEMENT OF DIABETIC KETOACIDOSIS

### Rezumat

Cetoacidoza diabetică reprezintă o complicație severă a diabetului zaharat. Cauzele principale ale cetoacidozei diabetice sunt procesele infecțioase, tratamentul inadecvat, infarctul miocardic, accidentele vasculare cerebrale etc. Criteriile de diagnostic ale cetoacidozei diabetice sunt: concentrația plasmatică a glucozei peste 13,9 mmoli/l, pH sângelui arterial mai mic de 7,3, nivelul bicarbonatului seric sub 18 mmoli/l, prezența corpiilor cetonici în sânge și urină. Tratamentul de elecție reprezintă administrarea insulinei intravenos și rehidratarea adecvată. Este necesară suplینirea deficitului de potasiu și fosfați. Administrarea de bicarbonat de sodiu este necesară numai la un pH < 7,0.

Tatiana TĂZLĂVAN<sup>1</sup>, Victor COJOCARU<sup>2</sup>,  
Elena MORARU<sup>3</sup>  
*Clinica Anestezie și Reanimare nr.2,  
USMF „Nicolae Testemițanu”,  
Spitalul Clinic Republican*

<sup>1</sup> - conferențiar universitar, doctor în medicină

<sup>2</sup> - profesor universitar, doctor habilitat în medicină

<sup>3</sup> - medic, șef secție reanimare

### Summary

Diabetic ketoacidosis is a severe complication of diabetes mellitus. The most common causes of diabetic ketoacidosis are infections, insulin omissions and myocardial infarction. Diagnostic criteria of diabetic ketoacidosis are: blood glucose concentration above 13,9 mmol/l, the pH level less than 7,3, bicarbonate level – 18 mmol/l or less. The mainstays of therapy are

intravenous insulin and fluid replacement. Potassium and phosphorous may need to be replaced. No bicarbonate is necessary if pH > 7,0.

Cetoacidoza diabetică reprezintă o complicație severă a diabetului zaharat de tip 1, deși se poate depista și la pacienții cu diabet zaharat de tip 2. Se întâlnește primordial la tineri, dar se poate manifesta și la pacienții mai în vârstă. Aproximativ 25-40% de copii și tineri diabetici sunt diagnosticați cu diabet zaharat cu ocazia unui prim episod cetoacidotic. Mortalitatea pacienților cu cetoacidoză este < 5% în centrele medicale specializate.

Articolul se bazează pe recomandările de tratament ale cetoacidozei diabetice elaborate de Asociația Americană de Diabet (2).

### Factorii precipitanți

Cel mai des sunt incriminate în decompensarea diabetului zaharat și apariția cetoacidozei procesele infecțioase (12). Alți factori care predispun la apariția cetoacidozei diabetice sunt:

tratamentul inadecvat cu insulină (12), abaterile alimentare, omitera prizelor de insulină, infarctul miocardic, accidentele vasculare cerebrale (8), utilizarea drogurilor (cocaină, corticosteroizi, glucagon, interferon, simpatomimetice) (15, 18). Cetoacidoza diabetică poate surveni la un diabetic anterior necunoscut în 20% (12).

### Semne clinice

Cetoacidoza diabetică evoluează de obicei pe parcursul a mai puțin de 24 ore. Pacienții prezintă grețuri, vomismente (inițial lichidiene și alimentare, ulterior în zaț de cafea), durere abdominală (inițial în etajul superior, ulterior difuze), care pot fi atât de violente încât pot simula abdomenul acut de cauză chirurgicală, semne de deshidratare (mucoase uscate, tahicardie, hipotensiune arterială). În cetoacidoza severă respirația e de tip Kussmaul cu miros de acetonă. Tegumentele sunt uscate și calde

Table 1

Criteriile de diagnostic ale cetoacidozei diabetice

	Cetoacidoza diabetică		
	ușoară	moderată	severă
Concentrația plasmatică a glucozei	>13,9 mmoli/l	>13,9 mmoli/l	>13,9 mmoli/l
pH arterial	7,25-7,30	7,00- <7,24	<7,00
Nivelul bicarbonatului mmoli/l	15-18	10-<14,9	<10
Corpi cetonici în urină	pozitivi	pozitivi	pozitivi
Corpi cetonici în plasmă	pozitivi	pozitivi	Pozitivi
Statutul psihic	stare vigیلă	stare vigیلă /somnolență	stupor/comă
Osmolaritatea serică	variabilă	variabilă	variabilă

(se explică prin vasodilatația indusă de acidoză). Majoritatea pacienților sunt normo- sau hipotermici (chiar și dacă coexistă un episod infecțios). În acest caz, febra poate apărea după ce s-au corectat deja tulburările hidroionice majore. În absența unei infecții numărul de leucocite este de regulă crescut.

Starea de cunoștință, apreciată calculând scorul Glasgow, variază de la starea vigیلă, până la comă profundă cu un scor Glasgow 3. Numai 20% din cetoacidozele diabetice evoluează cu alterarea cunoștinței (13).

Criteriile de diagnostic ale cetoacidozei diabetice (adaptate după Kitabchi AE, 2001, 2004) sunt redată în tabelul N 1.

Investigațiile de laborator la pacientul cu cetoacidoză diabetică (după Kitabchi AE, 2004):

1. glucoza serică
2. electroliții cu determinarea golului anionic și osmolarității
3. fosfații
4. creatinina și ureea
5. corpii cetonici sanguini
6. analiza generală a urinei cu determinarea corpurilor cetonice
7. gazele sanguine arteriale
8. analiza generală a sângelui
9. înregistrarea electrocardiogramei

La necesitate:

- a) însămânțarea urinei, sângelui
- b) radiografia toracică în caz de suspecție la pneumonie sau a unei maladii cardiace
- c) nivelul seric al magneziului dacă pacientul prezintă semne de hipomagnezemie (disritmii cardiace, pacientul este alcoolic sau este sub terapie diuretică).

## Tratament

O prioritate trebuie acordată menținerii permeabilității căilor respiratorii, mai cu seamă la pacienții obnubiți sau comatoși și terapiei intensive a șocului. Pacientul trebuie să fie monitorizat atent. Nivelul glucozei serice va fi determinat fiecare 1-2 ore până la stabilizarea stării pacientului, iar nivelul seric al ureei, creatininei, sodiului, potasiului și bicarbonatului – fiecare 2-6 ore în funcție de severitatea cetoacidozei. Monitorizarea funcției cardiace este necesară la pacienții cu dereglări ionice. Deși este necesară monitorizarea debitului urinar, nu se recomandă cateterizarea vezicii urinare de rutină. Scopul tratamentului este de asemenea tratamentul cauzelor ce au precipitat apariția cetoacidozei, spre exemplu administrarea antibioticelor în caz de prezență a proceselor infecțioase.

## Refacerea volemică

Rehidratarea adecvată contribuie la diminuarea hormonilor de contrareglare, are drept scop optimizarea funcției cardiovasculare și refacerea perfuziei renale. Administrarea de fluide se soldează cu o expandere a volumului extracelular, iar în urma acestui fapt concentrația glucozei scade cu 23% (20). Deși în cetoacidoza diabetică organismul pierde lichid hipoton, pentru rehidratare se va folosi ser fiziologic sau sol Ringer. La pacienții fără dereglări ale funcției cardiace în prima oră serul fiziologic se va administra cu viteza de 15-20 ml/kg/oră. Rehidratarea ulterioară se va face în funcție de gradul rehidratării, nivelul electroliților serici și diurezei. În general se consideră adecvată o administrare de lichide cu viteza de 4-14 ml/kg/oră. Soluția administrată ulterior va depinde de concentrația serică a sodiului (0,9% NaCl dacă concentrația sodiului e diminuată și 0,45% NaCl dacă concentrația sodiului este normală sau crescută).

## Insulina

Tratamentul de elecție este administrarea insulinei ordinare intravenos cu viteza de 0,1 U/kg/oră (9). La o administrare a insulinei cu o așa viteză se va realiza o concentrație a insulinei serice la care se inhibă lipoliza și producerea hepatică de glucoză. Dacă concentrația glucozei nu scade cu 3 mmoli/l timp de o oră după inițierea tratamentului este necesar de a verifica corectitudinea rehidratării. Deși viteza de scădere a nivelului glucozei poate varia la diferiți pacienți, la pacientul dat viteza de diminuare a concentrației glucozei este constantă. În medie, concentrația glucozei scade de la 30-36 mmoli/l la nivelul scontat de 14 mmoli/l în aproximativ 4-6 ore. Acidoza se corectează mai lent, în aproximativ 12 ore. La atingerea nivelului seric al glucozei de 14 mmoli/l viteza de administrare a insulinei poate fi scăzută până la 0,05-0,1 U/kg/oră și din acest moment este necesar de a administra sol. 5-10% glucoză cu viteza de 1-1,5 ml/kg/oră. Scopul terapiei este menținerea nivelului seric al glucozei la cifrele de 8,3-11,1 mmoli/l. Trebuie de menționat că administrarea de insulină să nu fie întreruptă. Dacă nivelul glicemiei atinge valori prea scăzute, viteza administrării soluției de glucoză va crește. Administrarea intravenoasă de insulină și glucoză este necesară până la rezolvarea acidozei (pH>7,3, HCO<sub>3</sub>> 15) și reluarea alimentației orale.

## Bicarbonatul de sodiu

Investigațiile efectuate pe pacienții cu un pH seric de 7,0 și mai mare nu au dovedit că bicarbonatul este benefic (13) și multe investigații (10, 16, 17, 19) au arătat că bicarbonatul are efecte negative la acești pacienți. Alcalinizarea produce acidoză paradoxală a S.N.C., agravarea hipopotasemiei, dereglarea disocierii oxihemoglobinei și încetinirea metabolismului corpurilor cetonice, edem cerebral.

Referitor la utilizarea bicarbonatului la pacienții cu un pH mai mic de 6,9 nu au fost efectuate studii randomizate. Deoarece acidoza severă poate avea influențe negative vasculare, se consideră că la pacienții adulți cu un pH<6,9 se poate administra 100 mmoli sodiu bicarbonat (diluat în 400 ml apă și infuzat cu viteza 100 ml/oră (1, 11)). La pacienții cu pH sanguin 6,9-7,0 se diluează 50 mmoli de bicarbonat de sodiu în 200 ml și se administrează pe parcursul a o oră. Dacă pH este mai mare de 7,0 nu este necesară administrarea de bicarbonat de sodiu.

## Potasiu

În cetoacidoza diabetică deficitul de potasiu atinge valorile de 3-5 mmoli/l. Acidoza contribuie la creșterea nivelului potasiului plasmatic, iar glucoza și insulina administrată – la scăderea nivelului. Înainte de inițierea tratamentului nivelul potasiului seric este de obicei normal sau crescut. Nivelul scăzut al potasiului seric ne vorbește despre aceea că deficitul de potasiu este mai mare de 3-5 mmol/l. Administrarea insulinei, corectarea acidozei și creșterea volumului circulant vor contribui la scăderea concentrației potasiului seric, care poate fi uneori foarte rapidă.

Dacă la prezentare nivelul potasiului e mai mic de 3,3 mmoli/l este necesar în primul rând de a începe tratamentul cu administrarea de fluide și corectarea hipopotasemiei și numai când nivelul seric al potasiului atinge valoarea de 3,3 mmoli/l se începe tratamentul cu insulină intravenos. Aceste manevre au drept scop profilaxia aritmiilor, stopului cardiac și slăbiciunii musculaturii respiratorii (2). În rest corectarea hipopotasemiei se inițiază numai când nivelul seric al potasiului e mai mic de 5,0 mmoli/l și diureza este adecvată. Pentru a menține nivelul potasiului seric în limitele normale (4-5 mmoli/l) este necesară

adăugarea a 20-30 mmoli de potasiu la fiecare litru de fluid administrat.

### Fosfații

La prezentare deficitul de fosfați poate fi de 0,5-2,5 mmoli/kg. Pe parcursul tratamentului cetoacidozei diabetice concentrația serică a fosfaților scade. Corectarea brutală a hipofosfatemiei poate provoca hipocalcemie iar studiile randomizate nu au arătat vre-un efect pozitiv al tratamentului hipofosfatemiei asupra evoluării clinice a pacienților (3, 6). Totuși corectarea blândă a hipofosfatemiei poate fi indicată în disfuncții cardiace, anemii, depresie respiratorie, concentrație serică diminuată a fosfaților (11).

### Faza secundară a tratamentului

După ce pacientul este capabil să se alimenteze oral insulina se administrează subcutanat, însă trebuie ținut cont de faptul că administrarea intravenoasă de insulină trebuie continuată 1-2 ore după administrarea subcutanată de insulină pentru prevenirea cetoacidozei. Pacienților cu diabet, supuși tratamentului cu insulină anterior, după rezolvarea cetoacidozei insulină poate fi administrată în dozele anterioare apariției cetoacidozei (11).

### Complicațiile cetoacidozei

Drept complicații ale cetoacidozei pot fi menționate: hipopotasemia, hipoglicemia, sindromul de detresă respiratorie acută, infarctul miocardic, pneumonia de aspirație, sepsisul, edemul pulmonar, tromboembolia pulmonară, insuficiența multiplă de organe, rbdomioliza (1,7, 11).

Hipopotasemia și hipoglicemia pot fi evitate prin administrarea judicioasă a potasiului și glucozei. Hiperglicemia poate fi depistată în perioada de refacere când se întrerupe administrarea intravenoasă de insulină și nu se administrează insulina subcutanat.

O complicație gravă, dar întâlnită foarte rar este edemul cerebral. Se manifestă clinic prin deteriorarea cunoștinței, cefalee. Se asociază cu o mortalitate de 20-90% (4, 5, 14). Patogenia edemului cerebral nu este elucidată complet. Unii autori (12) consideră că el rezultă în urma treceri apei după gradientul osmotic în timpul tratamentului cetoacidozei diabetice la reducerea prea rapidă a osmolarității plasmei sanguine. Studiile recente efectuate pe copii au arătat că la apariția edemului cerebral poate contribui administrarea de bicarbonat de sodiu și rehidratarea prea agresivă (9). La pacienții în perioada de refacere după cetoacidoza diabetică se poate detecta o acidoză metabolică hipercloremică care poate ceda pe parcursul a câtorva zile.

### Bibliografie

1. ALBERTI K.G.M.M. Diabetic ketoacidosis, hyperosmolar coma, and lactic acidosis. In: Becker K.L. editor. Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism. 3rd ed. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins, 2001.p.1438-50.
2. American Diabetes Association. Hyperglycemic crises in patients with diabetes mellitus. Diabetes Care 2001; 24: 1988-96.
3. CARRELL P., MATZ R.. Uncontrolled diabetes mellitus in adults: Experience in treating diabetic ketoacidosis and hyperosmolar coma with low dose insulin and uniform treatment regimen Diabetes Care 1983;6:579-85.
4. DUNGER D., EDGE J. Predicting cerebral edema during diabetic ketoacidosis N Engl J Med 2001; 344:302-03.
5. EDGE J., FORD-ADAMS M., DUNGER D. Causes of death in children with insulin dependent diabetes 1990-1996. Arch Dis Child 1999; 81:318-23.
6. FISHER J., KITABCHI A. A randomized study of phosphate therapy in the treatment of diabetic ketoacidosis. J Clin Endocrinol Metab 1983; 57:177-80.
7. FOSTER D.W., MCGARRZ J.D., Acute complications of diabetes mellitus: Ketoacidosis, hyperosmolar coma, and lactic acidosis. In: DeGroot L.J., Jameson J.L., editors. Endocrinology. 4th ed. Philadelphia:WB.Saunders Co; 2001.p.908-20
8. HAMBLIN P.S., TOPLISS D.J., CHOSICH N. et al. Deaths associated with diabetic ketoacidosis and hyperosmolar coma. 1977-1988. Med J Aust 1989; 151:439-44.
9. ILAG L.L., KRONIC S., ERNEST R.D. et al. Impact of a critical pathway on inpatient management of diabetic ketoacidosis Diabetes Res Clin Pract 2003; 62:23-32.
10. KANNAN C.R., Bicarbonate therapy in the management of severe diabetic ketoacidosis. Crit Care Med. 1999; 27 (12): 2833-34.
11. KITABCHI A.E., MURPHY M.B. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes mellitus. In: Wass J.A.H., Shalet S.M. editors. Oxford Textbook of Endocrinology and Diabetes. Oxford; Oxford University Press; 2002.p.1734-47.
12. KITABCHI A.E., UMPIERREZ G.E., MURPHY M.B. et al. Hyperglycemic crises in diabetes. Diabetes Care 2001; 24:131-53.
13. KITABCHI A.E., UMPIERREZ G.E., MURPHY M.B. et al. Hyperglycemic crises in diabetes. Diabetes Care 2004; 27(suppl 1): S 94-102.
14. MAGEE M., BHATT B. Management of decompensated diabetes Crit Care Clin 2001; 17:75-106.
15. MOFREDJ A., HOWAIZI M., GRASSET D. et al. Diabetes mellitus during interferon therapy for chronic viral hepatitis. Dig Dis Sci 2002; 47:1649-54.
16. MORRIS L.R., MURPHY M.B., KITABCHI A.E. Bicarbonate therapy in severe diabetic ketoacidosis. Ann Intern Med. 1986 Dec; 105 (6):836-40.
17. ROSIVAL V. Should sodium bicarbonate be administered in diabetic ketoacidosis? Am J Resp&Crit Care Med. 2002, 166 (9):290.
18. TYLER J., WALSH C.H., BADDELY R.M. et al. Diabetic ketoacidosis following glucagon therapy in acute pancreatitis. A case report. Ir. Med. J. 1977; 70:488-9.
19. VIALON A., ZENI F., LAFOND P. et al. Does bicarbonate therapy improve the management of severe diabetic ketoacidosis. Crit Care Med. 1999; 27(12):2690-93.
20. WALDHAUSI W., KLEINBERGER G., KORN A. et al. Severe hyperglycemia: effects of rehydration on endocrine derangements and blood glucose concentrations. Diabetes. 1979 Jun; 28(6):577-84.

# OCLUZIILE DUODENALE CRONICE: ACTUALITATEA PROBLEMEI (revista literaturii)

## CHRONIC DUODENAL OBSTRUCTION: STATE OF THE ART

### Rezumat

Articolul dat este dedicat ocluziilor duodenale cronice-problemă actuală de diagnostic și o componentă principală a patologiei zonei pancreato-duodenale. Lucrarea include aspecte contemporane de etiopatogeneză, de clasificare, de diagnostic și de tratament, elucidând problemele principale nesoluționate ale acestei patologii.

Valerii PRIPA

*USMF „N. Testemițanu”,  
Catedra de Radiologie și Imagistică Medicală,  
Catedra 2 Chirurgie Clinică*

### Summary

The article is dedicated to the problem of chronic duodenal obstruction- actual problem of diagnosis and main component of the pathology in pancreatoduodenal region.

Study included modern aspects of etiopathogenesis, classification, diagnosis and treatment, highlight the principal non-resolved problems of this pathology.

### Introducere

În ultimele decenii au fost obținute succese marcante în tratamentul bolii ulceroase (BU) concomitent cu sinteza H<sub>2</sub>-blocatorilor, a inhibitorilor pompei protonice și terapiei de eradicare. În pofida acestor fapte 3-12% din pacienții rămân refractari tratamentului medical, ceea ce provoacă complicații grave ale ulcerului (Earnest L., 1991; Orban-Șchopu A.M., 1996). În spectrul ulcerelor refractare la tratamentul medical au fost decelate ulcerele simptomatice [12;13]. În structura lor un loc deosebit îl ocupă ulcerele instalate pe un duoden malrotat complicat cu dereglări evacuomotorii cronice [17;20]. Depistarea ultimilor rămâne a fi o problemă și impune o tactică specifică de tratament. Malrotația duodenală (MRD) e un viciu congenital de rotație și de fixare a duodenului, produs în momentul II de rotație al intestinului primitiv. Actualmente frecvența malrotațiilor intestinale este de 1:500-1:1000 cazuri la nou-născuți (Pinkas L., 1994; Catalano O., 1996; Kovanlikaya A., 1996). În același timp MRD ca patologie congenitală a duodenului nu este corect definită și mai frecvent către această nozologie se atribuie – pesa arterio-mezenterială, duoden compresat prin brida Jecson.

Formele cu simptomatologie acută se prezintă în frageda copilărie printr-o ocluzie intestinală înaltă acută [4;18]. La adulți MRD prezintă forme cu simptomatologie ștearsă, ce provoacă dereglări cronice evacuomotorii ale duodenului, denumită ocluzia duodenală cronică (ODC) [7;22]. Ultima are repercusiuni asupra întregului bloc funcțional gastro-duodeno-bilio-pancreatic, prin instalarea stazei duodenale și a refluxului duodeno-gastric, duodeno-coledocial și duodeno-virsungia [24]. Astfel stabilirea diagnosticului de MRD și a gradului dereglărilor evacuomotorii prezintă un obiectiv decisiv pentru acești pacienți.

### Generalități

Ocluzia intestinală reprezintă una din patologiiile chirurgiei viscerală-abdominală. Acest tip de patologie se divizează în ocluzii intestinale acute (OIA) și ocluzii intestinale cronice

(OIC). Printre OIC se numără și ocluziile duodenale cronice (ODC). ODC reprezintă o stare patologică determinată de dereglarea funcției de evacuare a duodenului. Pentru a marca astfel de situații în literatura modernă de specialitate se folosesc și alte sinonime: staza duodenala, dereglări cronice ale pasajului duodenal, megaduodenum, dischinezia duodenului, boala Wilkie etc. (8, 21, 25).

Prima descriere a ocluziei duodenale cronice în literatura de specialitate ar trebui considerată lucrarea lui Boenerus în 1752 (citata de Kellog E. L., Kellog W. A., 1921), însă importanța clinică a ocluziei duodenale (OD) a fost studiată mult mai târziu – la finele secolului XIX și începutul secolului XX. Majoritatea autorilor deosebesc două forme de ODC: mecanică și funcțională (14, 15) etc.

Forma mecanică a OD este divizată în două forme: congenitală și dobândită. Formele congenitale includ în sine anomaliiile de dezvoltare – ocluzia arterio-mezenterială, membranele intralumenale ale duodenului, pancreasul circular, chisturi, diverticuli, etc. Cele mai frecvente motive a ODC sunt ocluzia arterio-mezenterială, procesele aderențiale paraduodenale, tumorile și chisturile retroperitoneale, procesele inflamatorii ale pancreasului, sindromul ansei aferente, apărut după rezecțiile gastrice, anevrismul aortei duodenale etc. (3,4,6,8)

Formele funcționale ale ODC pot fi primare, determinate de lezarea plexurilor intramurale nervoase, de anomaliiile de dezvoltare ale musculaturii netede, de dereglările interacțiunii a mecanismelor neuromorale (19,20,24) și secundare, aparute ca rezultat al reflexelor visceroviscerale în cazurile schimbărilor patologice ale stomacului, ale duodenului, ale pancreasului și ale ficatului (1,9, 10).

Staza duodenală sau ocluzia duodenală cronică (ODC) reprezintă o componentă principală a patologiei zonei pancreato-duodenale și frecvent se prezintă ca o complicație a patologiei acestei zone.

Multiplele patologii ale organelor zonei pancreato-duodenale până în prezent nu au o etiologie și o patogeneza

clară, deaceia până în prezent există probleme în depistarea acestora și în aplicarea metodelor de tratament rațional și efektiv.

De regulă, ODC preoperatorie nu se depistează, din cauza tabloului clinic nespecific și a dificultății lor în stabilirea diagnosticului. A fost stabilit că patogeneza ODC este determinată de dereglări ale funcției motorii și de modificările tensiunii intraduodenale. Este cunoscut faptul că funcția fiziologică a duodenului este o condiție necesară nu numai pentru evacuarea bolului alimentar, dar și a funcției fiziologice de interacție a duodenului cu organele adiacente, în primul rând funcția ficatului și căilor biliare.

Conform studiilor fiziologilor moderni duodenul este coordonatorul sistemului hepato-biliar. În literatura de specialitate ODC e descrisă ca stază duodenală, megaduodenum, ocluzie duodenală idiopatică (Stupin V.A. și coaut. 1990; Rata A. 1961; French W.E., 1970; Bradley E.L., 1981) reprezentând încetinirea funcției de evacuare a duodenului și pînă în prezent este o temă de discuție în gastroenterologie. Complicat și controversat sunt tratate problemele ce țin de utilizarea metodelor de tratament ale ODC. ODC nedagnosticată și necorijată la timp în foarte multe cazuri provoacă diferite complicații postoperatorii după rezecțiile gastrice: sindromul ansei aferente, pancreonecroza, ulcere peptice etc.

În literatura de specialitate există un șir de date contradictorii vizând etiopatogeneza maladiei ulceroase a stomacului și a duodenului, colecistitei calculoase, pancreatitei cronice și a altor patologii ale acestei zone, aparute ca rezultat al ODC. Luând în considerare asocierea patologiei zonei pancreatoduodenale cu ODC, diagnosticul modern și tratamentul adecvat chirurgical al acestor patologii are o importanță deosebită în practica medicală. Pentru alegerea corectă a metodei de tratament este necesară concretizarea formei și a gradului de dezvoltare a ODC, însă diagnosticul radioimagic mai necesită unele completări în acest domeniu. Dificultatea stabilirii diagnosticului este cauzată de mulțiplii factori etiologici ale ODC și lipsa simptomelor specifice acestei maladii.

### 1.2 Aspecte de anatomie și de fiziologie a duodenului

Aspectul anatomic general al duodenului variază în raport cu vârsta și cu tipul constituțional, realizându-se diverse forme ale desfășurării potcoavei duodenale în plan frontal: în formă de „U”, patrat, „O” sau „V” (2). Configurația, mai mult sau mai puțin patrată a duodenului, determină descrierea a patru porțiuni, depistate radiologic, variabile de la caz la caz: ansa duodenală superioară (D1), ansa descendentă (D2), ansa duodenală inferioară (D3), ansa ascendentă (D4).

Cele patru porțiuni ale duodenului condiționează apariția a unui șir de formațiuni în formă de genunchiuri și unghiuri: genunchiul superior, genunchiul inferior, unghiul format de unirea porțiunii a treia și a patra și unghiul duodeno-jejunal. Investigațiile embriologice ne demonstrează că fixitatea duodenului nu este primitivă, ci secundară. În urma rotației (din sagital în plan frontal) și a coalescenței (fuzionare a mezoduodenului cu peritoneul parietal) se formează fascia lui Treitz. Lama lui Treitz, unul dintre principalele mijloace de fixare ale duodenului la peretele abdominal posterior, prezintă limita de separare a cadrului duodenal față de organele retroperitoneale – vase mari, ganglioni, rinichi etc. În același timp această lamă prezintă locul de clivaj și de decolare a duodenului față de formațiunile retroperitoneale.

Dispoziția structural-anatomică a duodenului determină, în

mare parte, aspectele radiomorfologice și funcționale ale cadrului duodenal. Ultimul, fiind considerat ca segment de legătura dintre stomac și intestinul subțire, și în același timp ca primă porțiune a intestinului subțire, prezintă caractere anatomice comune cu tubul digestiv, parțial asemănătoare stomacului (bulbul duodenal), în mare parte asemănătoare jejunului și, în fine, particularități proprii, distinctive, față de restul segmentelor tubului digestiv.

Inervația intrinsecă a tubului digestiv este asigurată de către plexul lui Auerbach, pe cînd inervația extrinsecă provine din nervii vag și simpatic; cele două sisteme sunt interdependente iar acțiunea nervului vag este predominant motorie, cu închiderea sfincterelor, iar acțiunea simpaticului este predominant inhibitoare, cu deschiderea sfincterelor. Plexul Meissner determină tonusul și contracția stratului muscular al mucoasei.

### 1.3. Embriogeneză duodenului

În cursul dezvoltării normale a duodenului, ansa intestinală suferă o mișcare de torsiune [1, 2, 10, 14] și un proces de alipire la peretele posterior al abdomenului.

Ansa primitivă este situată în plan sagital fiind legată de peretele posterior printr-un mezu în care se află artera mezenterică. Această arteră re-prezintă un pivot în jurul căreia se produce o torsiune de 270 grade în sens invers acelor ceasornicului [2], în primul stadiu al rotației se execută o torsiune de 90 grade (săptămâna a 8-a a perioadei vieții intrauterine) prin care fața stîngă a ansei superioare devine superioară (ileonul este situat în dreapta, colonul -în stîngă). În stadiu doi (săptămâna a 10-a a perioadei vieții intrauterine), torsiunea atinge 180 grade (colonul este în sus și ileonul în jos). La sfârșitul celei de a 10-a săptămîni, rotația se termină și duodenul se deplasează sub artera mezenterică, iar unghiul duodeno-jejunal se deplasează în jos, apoi spre stînga și în sus, duodenul preluând forma sa de potcoavă definitivă. Procesul de alipire apare după ce ansa duodenală s-a rotit iar foiața posterioară a mezoduodenului s-a unit cu peritoneul primitiv, rezultând lama lui Treitz. Această lamă fixează în plan frontal ansa duodenală de peretele posterior abdominal. Astfel, numai bulbul duodenal în mod normal poate păstra un mezu și o oarecare mobilitate, restul cadrului duodenal este situat retroperitoneal.

De regulă, anomaliile duodenale se împart în:

- anomaliile de dezvoltare, intervenite, în urma modificărilor ce au loc pe parcursul evoluției propriuzise a anselor intestinale;
- anomaliile de formă și de poziție, urmare a dereglărilor în procesul de torsiune al ansei intestinale și a fenomenului de alipire a mezoduo-denumului.

Anomaliile duodenale, sub diversele lor aspecte radiologice, au o deosebită importanță pentru modificările de tranzit duodenal pe care le prezintă și, în același timp, pentru asocierile morbide pe care le pot ocasiona. Aceste anomaliile pot favoriza încetiniri ale tranzitului pînă la staza duodenală severă, accentuată radiologic. Diagnosticul diferențial, de multe ori dificil de realizat, trebuie să stabilească cauza veritabilă a acestor dereglări de tranzit, înainte de a le pune pe seama malformației congenitale. Un capitol de diagnostic diferențial, poate și mai dificil de stabilit, este similitudinea între anomaliile duodenale congenitale și cele provocate de procesele patologice adiacente.

#### 1.4 Aspectele de etiologie a ODC.

Până în prezent nu există o definiție concretă a ODC. Este o formă nosologică de sinestatoare sau este un sindrom caracteristic altei patologii ale acestei zone? Unii autori [21,23] consideră că ODC este o patologie secundară.

Virjocovscaia M.F. [14] consideră că ODC nu reprezintă o patologie aparte, ci este doar o stare a duodenului sau un simptom al dereglării evacuării intestinului. I.A. Nesterenco și coautorii [23,24,25,26] susține că ODC este un sindrom cu un tablou clinic caracteristic. În același timp majoritatea autorilor consideră ODC ca o maladie sinestătătoare pentru care este caracteristic afectarea combinată a organelor zonei hepatopancreatoduodenale.

Dintre cauzele mecanice mai frecvent se constată compresia arterio-mezenterică a duodenului și diverse procese inflamatorii- aderențiale care deformează duodenul și primele anse ale jejunului [3, 4,6, 8].

În rezultatul evoluției umane cu modificarea poziției de deplasare a omului pe verticală, unghiul de pornire al arterei mezenterice superioare de la aorta a devenit mai ascuțit. Duodenul este situat între 2 ramuri vasculare mari - aorta și artera mezenterică și în anumite condiții poate fi supus unei compresiuni din partea arterei mezenterice sau a ramurilor ei, ceea ce provoacă o ocluzie duodenală parțială.

Melinicov A.V. printre primii a accentuat posibilitatea dezvoltării unei ODC în rezultatul curbărilor patologice la nivelul trecerii duodenojejunale. În opinia unor autori [17,20] procesele inflamatorii din această zonă pot apărea ca rezultat al infecțiilor răspândite pe căile limfatice sau venoase din diferite regiuni ale cavității abdominale. Aceste procese inflamatorii provoacă inițial apariția edemului și infiltrărilor, apoi sclerozarea piciorușului arterei mezenterice, mărirea dimensiunilor ganglionilor limfatici localizați pe rădăcina omentală, ce pot strangula și deforma duodenul, în special unghiul duodeno-jejunal.

Datele literaturii de specialitate conțin informații contradictorii vizând frecvența răspândirii diferitelor forme de ODC: forma mecanică se stabilește doar la 14% din pacienți cu ODC [22], sau la 7% [20]. După datele altor autori din cauza cauzele mecanice se întâlnesc la 80% din pacienți și numai 20% constituie cauzele fiziologice [17]. Conform ultimelor date ale literaturii de specialitate predomină totuși cauzele mecanice, iar cauzele funcționale se constată mult mai rar [24, 27].

##### 1.3.1. Patogeneza ocluziei duodenale funcționale

Până în prezent cauzele apariției ODC funcționale nu sunt cunoscute complet. Teoriile, ce explică mecanismul de dezvoltare a ODC funcționale sunt contradictorii. Se consideră [15] ca cauzele ODC funcționale au la baza lor efectele reflexelor patologice repetate și de lungă durată care survin din alte organe, inclusiv din stomac, pancreas, ficat și duoden. Aceste reflexe patologice sânt responsabile de modificările ce apar în sistemul nervos intramural a duodenului provocând atonia și ectazia acestuia.

Unii autori [25] presupun că la baza dezvoltării ODC funcționale se află dereglările hormonale, alții [21] consideră că cauza principală este dereglarea funcției motorii a duodenului pe cale nervoasă. Un grup de autori [13, 15] presupune că factorul primordial în dezvoltarea ODC la unii pacienți este prezența maladiilor psihice (depresiile latente). Dezvoltarea ODC funcționale este determinată de acțiunea diversilor factori atât cu caracter local, cât și general, cauza cărora rămâne încă

neclară până la final, putând fi explicată nu numai ca un sistem de reglare în organism. Una din motivele apariției ODC este și malrotatia duodenala (MRD) - varianta de formă, de poziție și de fixare a duodenului, urmare a dereglării de rotație genetică finită a intestinului primitiv, pe parcursul ontogenezei, provocând deteriorarea funcției normale a duodenului și organelor anatomic și funcțional adiacente.

Frecvența dereglărilor congenitale de rotație a duodenului este de 1 la 2000 de copii nou-născuți.

##### 1.3.4. Asocierea sindromului de stază duodenală cu boala ulceroasă

După datele literaturii de specialitate ODC se combină frecvent cu boala ulceroasă (BU) a stomacului și duodenului [5,10]. Nesterenco S.A. et al. a stabilită din 167 bolnavi cu ODC la 86 (51,5%) din ei s-a depistat BU a stomacului și duodenului. Cadociuc T.A. a depistat BU la 11 (28,9%) din 38 bolnavi cu ODC. După datele lui Friedenwald J., Feldman M. și Anderson W.G. aceasta combinație era la 53-59% pacienți.

Date contradictorii despre frecvența răspândirii ODC se explică prin lipsa unor criterii unice de diagnostic, interpretarea frecventă diametral opusă a datelor obținute și folosirea diverselor metode de examinare. Factorii patogeni principali în declanșarea maladiilor stomacului la pacienții cu ODC sunt: refluxul duodeno-gastral și dereglările evacuatorii a stomacului [24,25]. Mai mulți autori consideră refluxul duodeno-gastral un factor de formare a gastritei cronice [10,11,19], BU a stomacului și a duodenului [12,25,26], cancerului gastric [21]. Cauza principală a refluxului duodeno-gastral la pacienții cu ODC se consideră hipertenzia duodenală, provocată atât de factorii mecanici cât și de cei funcționali [3,6,10].

Combinarea frecvența a BU a stomacului și duodenului cu ODC, nu este ocazională. Cox W.L și Donald L.M. explică combinarea frecvența a BU cu ODC excitarea de lungă durată a regiunii antrale de către staza duodenală și cea antrală provocată la rândul ei de hipersecreția a gastrinei, care stimulează secreția a acidului clorhidric și a pepsinei. Mis V.G. și Obut T.A. examinând influența refluxului duodeno-gastral asupra concentrației gastrinei în sânge au ajuns la concluzia că refluxul duodeno-gastral (RDG) este un excitant specific al celulelor ce produc gastrina. Majorarea concentrației gastrinei în sânge provoacă creșterea nivelului secreției acidului clorhidric. Thomas W.E. 1984 deasemenea consideră că RDG provoacă hipersecreția, dar și scăderea activității somatostatinei. În același timp cercetările lui Climinschi I. V. și coautorii 1981 au demonstrat că la pacienții cu BU duodenala și cu ODC nivelul acidului clorhidric a fost cu mult mai scăzut decât la pacienții cu BU duodenală fără ODC. Acești autori consideră că în cazul vizat este vorba despre o formă deosebită a BU care nu poate fi cauzată de hipersecreție ca și la pacienții cu BU clasică a duodenului.

Lezarea mucoasei stomacului din contul pătrunderii în el a conținutului duodenal, ce conține pigmenți biliari și lizocetina, se considera cauza principală a BU a stomacului [11,24]. Punctul de vedere a lui Saenco V.F. și coautorii 1984 este că principala cauză a apariției ulceratiilor e invazia microbiană a mucoasei gastrice. Un alt factor principal al formării ulcerelor se consideră atât creșterea tensiunii în duoden și în stomac, cât și dereglarea circulației sanguine din cauza ODC [15,25].

Școala medicală românească [1,2] a căutat să stabilească o entitate nosologică din staza duodenală. Fodor O. o denumește „dischinezia duodenală cu stază”, Gheorghescu B. și colab. o

încadrează în „disinergiile duodenale”. Bârză I. o include în grupul tulburărilor funcționale ale duodenului — distonii, dischinezii. Școala franceză și anglo-saxonă nu folosesc, în general, termenul de stază duodenală, utilizat de autorii în sensul autorilor români.

Hațieganu I. (1955), care a conturat sindromul stazei duodenale, recu-noaște o stază duodenală primitivă (rară), asociată unei dereglări corti-cosubcorticale, condiționată de efort, de emoții sau de surmenaj și o stază duodenală secundară care însoțește majoritatea afecțiunilor cavității abdominale. Alți autori (R.A. Gutmann, G. Albot etc.) încadrează aspectele diverse ale stazei duodenale în sindroamele dispeptice și dischinetice de origine veziculară, biliară, hepatică, apendiculară, pancreatică etc. Sindromul „colonului iritativ”, atât de mult folosit în literatura gastroenterologică modernă de specialitate, conține o serie de elemente semiologice, aparținând sindromului stazei duodenale (O. Pascu, 1985). Diagnosticul clinic prezumptiv trebuie confirmat radiologic, iar clinicianul trebuie să încerce să identifice cauza stazei duodenale, în vederea unui tratament eficace.

#### 1.4 Diagnosticul contemporan al ODC

##### *Manifestările clinice ale ODC*

Diagnosticul de ODC este dificil din cauza lipsei simptomelor patognomonice [24,26] și implicarea în proces a diferitor organe și sisteme [22]. În același timp Nesterenco I.A. și coautorii 1991 considera că clinica ODC este destul de clară și concretă.

Acuzele principale sunt: dureri permanente sau sub forma de colica în regiunea epigastrică și sub rebordul costal pe dreapta, senzație de greutate, tensiune după masă, vomă cu conținut de bilă, eructații cu aer, alimente, gust amar în gură, mai acut și frecvent dimineața. Starea se ameliorează după vomă (18,20). Simptomatologia ODC depinde de gradul de dezvoltare al patologiei și de starea pacientului (compensare, subcompensare, decompensare), de stadiul maladiei (remisie sau exacerbare) și de complicațiile care survin din cauza dereglării funcției motoevacuatorii a duodenului [1,21,27]. Asadar, tabloul clinic al ODC este divers, depinzând de complicațiile apărute și de patologia asociată. În aceste circumstanțe se ivește necesitatea folosirii metodelor suplimentare de diagnostic.

##### *Metodele instrumentale de diagnostic ale stazei duodenale*

Una din metodele principale de detectare a ODC este examinarea de radiodiagnostic [2,4, 14,27,28]. În condiții normale suspensia de contrast trece prin duoden timp de 5-20 secunde [14,15,21,], diametrul lumenului duodenului în timpul umplerii fiind de 1-2cm [14]. După datele lui Șlacoberschi V.I. și Neporent M.N. (1935), suspensia de bariu traversează duodenul timp de 3-18 sec la 85% pacienți sănătoși, timp de 25-30 sec la 12 % și timp de 30 sec la 3%. Majoritatea examinatorilor [2,14,15,17] consideră ca principalele semne radiologice ale ODC sunt: reținerea suspensiei baritate în duoden mai mult de 30-45 de secunde; dilatarea lumenului duodenului; prezența mișcărilor antiperistaltice; reflux duodeno-gastric; dilatarea difuză a stomacului și prezența unei cantități mari de lichid în el.

Când ODC e provocată de compresia arterio-mezenterială este caracteristică o transparență în bandă la nivelul D3 pe parcursul a 1,5-3cm, care corespunde proiecției mezenteriale superioare și se vizualizează o restabilire a pasajului duodenal în poziția Tredelenburg [1,2,14].

Se constată două forme de stază duodenală: totală și parțială și fiecare din ele putând fi de tipurile hipertonic sau hipotonic.[2]. Necatând la semiologia radiologică bine determinată a ODC, multi autori întâmpina unele dificultăți în stabilirea diagnosticului radiologic și în determinarea stării motorii ale duodenului. După datele lui Aisenștat A.I. (1957), propulsarea retrogradă a suspensiei baritare ca rezultat al pseudoantiperistalticii segmentului descendent al duodenului, este fiziologică.

După parerea lui Cimino C.V. (1961), dilatarea duodenului apare în majoritatea cazurilor reflector în rezultatul gastritei, BU, pancreatitei, colecistitei.

Antiperestaltismul accentuat, combinat cu refluxul duodeno-gastral, cu stază duodenală și cu dereglarea pasajului duodenal deseori se vizualizează la pacienții hipostenici fiind interpretată ca o variantă normală fiziologică.

Unii autori [24,29] consideră că mișcările antiperistaltice cu reflux baritat în lumenul bulbului duodenal sau în stomac, staza duodenală cu nivel orizontal în lumenul D3, transparența în bandă la nivelul D3 în cazurile compresiei arterio-mezenteriale sunt simptome ale ODC.

Diagnosticul de ODC este dificil din cauza că tabloul radiologic al dereglării pasajului duodenal depinde de metoda investigației și de stadiile ODC. E necesar de a investiga pacienții în perioada acutizării maladiei care se manifestă printr-un tablou radiologic mai accentuat [13,14,22,]. Pentru a preciza cauzele care determină ODC, mai frecvent se aplică duodenografia polipozitională [28,30]. Mai frecvent se folosește duodenografia în condiții de hipotonie artificială [30].

Duodenuografia relaxantă totuși are limita sa în diagnosticul radioimagic. Slobojančin A.D. 1968 consideră duodenuografia fără hipotonie e mai informativă și permite studierea funcției peristaltice a duodenului, viteza pasajului și timpul reținerii masei baritale în lumenul duodenului. O metodă importantă în depistarea cauzei dereglării pasajului duodenal este aorto-mezenteriografia în combinație cu duodenuografia [16,31]. Mansberger A.R (1968) efectuind aorto-mezenteriografia în același timp cu contrastarea duodenală, a demonstrat că, în mod normal unghiul dintre artera mezenterică superioară și aortă este de 45-60 de grade, iar la pacienții cu compresie aortomezenterială de 10-20 de grade. Distanța dintre aorta mezenterică superioară și aorta la nivelul intersecției cu duodenul în normă este 7-20mm, iar la pacienții cu compresie aorto-mezenterială – de 2-3 mm.

Investigația radiologică a sindromului stazei duodenale, presupune stabilirea unor coordonate și impune o serie de precauții pentru a evita incertitudinile unui sindrom morfo-funcțional dependent de atâția factori de vecinătate și de la distanță. În acest sens, medicul imagist trebuie să supravegheze următoarele procese:

- durata tranzitului, care se consideră ca început de stază duodenală când are loc o întârziere de peste 30 de secunde (început de stază funcțională), cu durata posibilă de 10-15 minute, după care începe staza organică [2,14,15].
- Supravegherea în această perioadă trebuie realizată în ortostatism, întrucât poziționările pacientului în decubite pot modifica tranzitul duodenal în anumite limite.
- Aprecierea corectă a duratei tranzitului duodenal necesită o atenție deosebită.



### 1.5 Atitudinea terapeutică și chirurgicală către ulcerul simptomatic în malrotația duodenală

Dat fiind faptul că în MRD există verigi patologice de inițiere și de menținere a ulcerului, atitudinea terapeutică necesită adresare directă diferențiată către studiul clinic și cel funcțional al duodenului. Astfel pot fi apreciate următoarele variante de tactică terapeutică:

- În cazul unui ulcer fără complicații ulceroase (stenoză), instalat pe fondul unui duoden malrotat compensat funcțional se va recurge la una din schemele moderne de tratament antiulceros prin protejarea farmacoterapeutică a funcției evacuomotorii duodenale cu medicamente din grupa procinetice (metoclopramid, motilium).
- La existența refractarității ulcerului către tratamentul medical aplicat, apariția recidivelor și a acutizărilor frecvente, pacienții vor fi supuși duodenolizei și a plastiei flexurilor duodenojejunale;
- La apariția complicațiilor organice ulceroase și/sau a hemoragiilor în asociere cu decompensarea funcției evacuatorii duodenale, tratamentul de elecție va consta în rezecția gastrică prin procedee ce asigură decompresia duodenală (procedeele Roux sau Balfour). În prezența complicațiilor biliopancreatice, a colecistolitiazii și a pseudochisturilor pancreatice, pacienții vor necesita corecția chirurgicală respectivă.

Cauzele eșecului terapeutic și al apariției ulcerului peptic recidivant sunt diverse. În 3-60% din cazuri se consemnează asocierea ulcerelor gastroduodenale cu ocluzia cronică duodenală, care poate fi de geneză funcțională sau mecanică. Ultima în 7,2 % din cazuri este determinată de MRD – anomalii de rotație și de fixare a duodenului în perioada embriogenezei. Anterior descrisă sporadic, noțiunea reapare în literatura modernă de specialitate, fiind apreciată și studiată în ocluzia duodenală acută la copii. Refluxul duodenogastral și dereglările evacuomotorii, ce succed ocluzia duodenală cronică, sunt considerate verigi patologice majore în inițierea ulcerelor.

### Concluzii

- ◆ Constatarea MRD congenitale este precedată de dificultăți majore din cauza lipsei metodelor specifice de diagnostic radioimagic
- ◆ Analizarea datelor literaturii moderne de specialitate a demonstrat că studiul semeiologiei radiologice al MRD este insuficient elucidat, ceea ce a și determinat necesitatea studiului nostru științific în acest domeniu.
- ◆ Argumentele expuse oglindesc complicitatea și diversitatea problemelor de radiodiagnostic a pacienților ulceroși cu MRD.

### Bibliografie

1. ANGELESCU N. Megaduodenul secundar. în *Tratat de Patologie Chirurgicală (sub red. Angelescu N.)*. Ed Medicală, București, 2001, 1516 – 1517
2. AUREL ORDEANU. *Tratat de radiologia tubului digestiv*; Editura Dacia; Cluj – Napoca, 1985
3. BASLEY V. BRAUN R. Arteriomesenteric obstruction of duodenum // *Ann. Surg.*-1954.-v. 82, Nr 7.-p. 72-80.
4. BERDON W. E. The diagnosis of malrotation and volvulus in the older child and adult: A trap for radiologists. *Springer Berlin / Heidelberg Volume 25, Number 2 / March, 1995*

5. BILBAO MK, FRISCHE LH, ROSCH J et al: Postbulbar duodenal ulcer and ringstricture. *Radiology* 100:27, 1971
6. GOINS L. S., WILK S. P. Intermittent arteriomesenteric occlusion of the duodenum // *Radiology*-1956.-v. 67.-p. 729-736
7. GRAVGAARD E, HOLM MOLLER S, ANDERSEN D. Malrotation of the duodenum and duodenal ulcer. *Scand J Gastroenterol.* 1977;12 (5):589-92
8. HIGGINS C. C. Chronic duodenal ileus with report of 56 cases // *Arch. Surg.*- 1926.- Ó. 13, N2 1.- đ. 1-42.
9. HOTINEANU V.T. Megacoledocul secundar. "Arta Medica", 2003 Nr.1, pag. 4 – 11.
10. HOTINEANU V.T., D.V. GOREA „Malrotația duodenală – factor etiopatogenic al ulcerelor simptomatice duodenale” *Congresul XXIII International al chirurgilor din Romania, Oradea 2006*
11. HOTINEANU V.T., D.V. GOREA, V.M. PRIPA, V.M. COREȚCHII „Ulcerale gastroduodenale simptomatice la pacienții cu malrotații duodenale”, *Conferența anuală științifică universitară, Chișinău 1996*
12. HOTINEANU V.T., D.V. GOREA, V.M. PRIPA, V.M. COREȚCHII „Malrotațiile duodenale la pacienții cu ulcere gastroduodenale”, *Congresul VIII al chirurgilor din Republica Moldova, Chișinău 97*
13. ВИТЕБСКИЙ Я. Д. Хронические нарушения дуоденальной проходимости и язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки // *Челябинск: Южно-Уральск. кн. изд-во, 1976. 190с.*
14. ВЫРЖИКОВСКАЯ К. Я. Рентгенодиагностика заболеваний двенадцати-перстной кишки.- М.: Медгиз, 1963-252 с.
15. ЕФРЕМОВ А. В., ЭРИСТАВИ К. Д. Заболевание двенадцатиперстной кишки.- М.: Медицина, 1969.-360 с.
16. КАРМАЗАНОВСКИЙ Г.Г. ГУЗЕЕВА Е.Б. ШИПУЛЕВА И.В. спиральная компьютерная томография при заболеваниях органов гепатопанкреатодуоденальной зоны *Анналы хирургической гепатологии. 1998.Т. 3. Nr. 2. С.15-23.*
17. КАСУМЬЯН С.А., АЛИБЕГОВ Р.А. функциональные и органические нарушения проходимости двенадцатиперстной кишки. Смоленск, 1997.
18. КУЗИН Н. М. Особенности течения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки в молодом возрасте. *Медицина, 1999, с. 83-86.*
19. ЛИНАР Е. Ю. Кислотообразовательная функция желудка в норме и патологии. Рига, 1968. С. 281.
20. МАЯТ В.С., НЕСТЕРЕНКО Ю.А., СТУПИН В.А. Хроническая дуоденальная непроходимость, диагностика и лечение. *Всероссийный съезд гастроэнтерологов, 111-й. М.-Л., 1984. т.10, 1-2, с.42-43.*
21. МИРЗАЕВ А. П. Дуоденальный стаз. – Л., 1976ю 176 с.
22. НАПАЛКОВ П.Н., МИРЗАЕВ А. П. Осложнения, связанные с нарушением моторно-эвакуаторной деятельности двенадцатиперстной кишки // *Вестник хирургии. 1970. - № 11. – с. 131. – 136.*
23. НЕСТЕРЕНКО Ю.А., СТУПИН В.А., ФЕДОРОВ А. Е. Хроническая дуоденальная непроходимость. – М.: Медицина, 1990. – 238 с.
24. НЕСТЕРЕНКО Ю.А., СТУПИН В.А., ФЕДОРОВ А. Ф. и др. Дуоденогастральный рефлюкс при патологии верхних отделов желудочнокишечного тракта // *Советская медицина. – 1983. № 10. – с.36 – 39.*
25. НЕСТЕРЕНКО Ю. А. и др., *Диагностика хронической дуоденальной непроходимости. Хирургия. 1981., №7. с. 3-7.*
26. Нестеренко Ю. А., Ступин В. А., Федоров А. В., Богданов А. Е. *Хроническая дуоденальная непроходимость.- М.: Медицина, 1990.-238 с.*
27. САЛЬМАН М.М., ГРЯЗНОВА Н. А., ГУРВИЧ Р. Н. Рентгендиагностика дискинезий двенадцатиперстной кишки с дуоденостазом // *Физиология и патология тонкой кишки. – Рига, 1970. – с. 234.*
28. СЛОБОЖАНКИН А. Д., МАГРИЛОВА К. Г., ЮТИН А. И. Дуоденография (без гипотонии) и ее роль в диагностике заболеваний органов гепатопанкреатодуоденальной системы // *Вестник хирургии. – 1968. - № 6. – с. 26 – 30.*
29. СПЫНУ А.В., КАБАК А.И. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в хирургическом аспекте. Кишинев. Штиинца. 1993.
30. СТУПИН В. А., ВИНУКОВ И. Л., ФЕДОРОВ Н. В. Релаксационная дуоденография в диагностике хронической дуоденальной непроходимости // *Хирургия.- 1983.- NQ 10.- с. 80-82.*
31. ФЕДОРОВ В.Д. КАРМАЗАНОВСКИЙ Г.Г. ЦВИРКУН В.В. и др. Новые возможности спиральной компьютерной томографии – виртуальная хирургия *Мед. Визуализация 2000. Nr 2.С. 169-170.*

# NOI PERSPECTIVE ÎN TRATAMENTUL CARDIOPATIEI HIPERTENSIVE: BETA-ADRENOBLOCANT NONSELECTIV VERSUS DIHIDROPIRIDINĂ DE GENERAȚIA III

## NEW PERSPECTIVES OF TREATMENT HYPERTENSIVE HEART DISEASE: NONSELECTIVE BETA-BLOCKER VERSUS THIRD GENERATION DIHYDROPYRIDINE

### Rezumat

Regresiunea hipertrofiei ventriculului stâng la pacienții hipertensivi reduce considerabil riscul evenimentelor cardiovasculare majore.

În acest sens, prezența HVS impune o abordare terapeutică riguroasă, de succesul căreia depinde îndepărtarea celor mai nefaste complicații posibile.

Scopul studiului constă în aprecierea comparativă a acțiunii asocierii medicamentoase beta-adrenoblocant nonselectiv + inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei II + derivat tiazidic versus dihidropiridină de generația III + inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei II + derivat tiazidic asupra hipertrofiei miocardului ventriculului stâng la pacienții hipertensivi cu risc cardiovascular înalt. În studiu au fost incluși 101 pacienți cu hipertensiune arterială esențială de gradul II-III și cu risc concomitent sporit. După o perioadă de 2 săptămâni, fără de administrarea remediilor antihipertensive, în mod aleatoriu pacienții au fost divizați în 2 loturi: lotul I a inclus 45 pacienți, tratați cu Amlodipin 8,7 mg/zi, Lisinopril 20 mg/zi și Indapamid 2,5 mg/zi; al II-lea lot – 56 pacienți, tratați cu Timolol 16 mg/zi, Lisinopril 20 mg/zi și Indapamid 2,5 mg/zi.

Rezultate. Hipertrofia concentrică este cea mai frecventă formă de adaptare a miocardului ventriculului stâng la suprasolicitare cu presiune. Medicația triplă pe parcursul a 6 luni a demonstrat o acțiune benefică importantă asupra reducerii HVS la utilizarea ambelor remedii, însă cu efect predominant la completarea asocierii cu beta-adrenoblocant.

Liuba POPESCU  
cercetător științific

IMSP "Institutul de Cardiologie", or. Chișinău

### Summary

Regression of left ventricular hypertrophy (LVH) at the background of hypotensive therapy is associated with additional lowering of cardio-

vascular risk. This should be taken into consideration in selection of a hypotensive medication.

The aim of the study was to comparative evaluation of efficacy of three-drug combination with nonselective beta-blocker, angiotensin converting enzyme inhibitor and thiazide-type diuretic versus third generation dihydropyridine, angiotensin converting enzyme inhibitor and thiazide-type diuretic on left ventricular hypertrophy in hypertensive patients with high concomitant risk.

The study included 101 patients with essential hypertension grade II-III and high to very high concomitant risk. After a 2 weeks free of medication period ("washout"), patients were randomly divided in two equal groups: I group included 45 patients treated with Amlodipine 8,7 mg, Lisinopril 20 mg and Indapamide 2,5 mg and II group - 56 patients treated with Timolol 16 mg, Lisinopril 20 mg and Indapamide 2,5 mg.

Results. Concentric hypertrophy of left ventricular myocardium was more frequent pattern of remodelling to pressure overload. After 6 months follow-up period we observed the good results in both groups, but the better in the II group (Timolol+Lisinopril+Indapamid). Triple medication is believed to have most pronounced ability to cause reverse development of LVH.

### Introducere

Principalul obiectiv al tratamentului la pacientul hipertensiv constă în reducerea maximă a riscului global de morbiditate și de mortalitate cardiovasculară pe termen lung. În acest context se impune tratamentul tuturor factorilor de risc reversibili, inclusiv fumatul, dislipidemia și diabetul, tratamentul adecvat al condițiilor clinice asociate, precum și reducerea tensiunii arteriale *per se* (1). Una dintre complicațiile majore ale hipertensiunii arteriale (HTA) o reprezintă dezvoltarea insuficienței cardiace. Deși există multe medicamente eficiente în scăderea tensiunii arteriale, tratamentul preventiv optim al progresiei spre insuficiență cardiacă nu este încă elucidat în mod cert [1, 2].

Cea mai răspândită formă de afectare a organelor-țintă în cadrul HTA este hipertrofia miocardului ventriculului stâng (HVS). Studiul de la Framingham a relevat că HVS este cel mai puternic factor de risc pentru moarte subită, insuficiență cardiacă congestivă, infarct miocardic acut și ictus [3]. HVS asociată HTA

se caracterizează prin creșterea masei ventriculare, cu hipertrofia celulelor miocardice (creșterea numărului de sarcomere în miocite) și creșterea colagenului miocardic [4]. Principalul determinant al creșterii masei ventriculului stâng este reprezentat de sarcina hemodinamică. HVS este influențată însă și de vârstă, sex și de rasă. S-a demonstrat că aportul de sare este, de asemenea, un determinant independent pentru HVS. Substanțele neurohumorale (catecolamine, angiotensina II, hormonul de creștere) au o forță modulatorie.

HVS apare la 30% - 60% dintre pacienții hipertensivi, în funcție de criteriile de diagnostic și de severitatea hipertensiunii [5].

În prezent electrocardiograma (ECG) și ecocardiograma (ECoCG) reprezintă principalele mijloace de diagnostic ale HVS.

Sensibilitatea electrocardiografei în detectarea HVS este scăzută dar, în același timp, prezența semnelor electrocardiografice (ECG) de HVS crește de 7-9 ori riscul de mortalitate cardiovasculară, iar apariția tulburărilor secundare de repolarizare

majorează riscul de încă 2-3 ori. Chiar la pacienții asimptomatici cu valori normale ale tensiunii arteriale (TA) creșterea masei ventriculului stâng reprezintă un factor de risc pentru cardiopatia ischemică, decesele cardiace și toate cauzele de mortalitate [6] având un risc relativ mai mare la femei decât la bărbați (2,0 față de 1,5 pentru fiecare 50 g/m<sup>2</sup> de creștere a masei ventriculului stâng) [7].

Majorările valorilor tensiunii arteriale sistolice (TAS) și a tensiunii arteriale diastolice (TAD), anamnestical hipertensiv de durată, creșterea activității sistemului simpatoadrenal și renin-angiotensin-aldosteron, obezitatea și viscozitatea crescută a sângelui sporesc probabilitatea dezvoltării HVS. A fost constatată o corelare directă între valorile medii ale indicelui masei miocardului ventriculului stâng (IMMVS) și nivelul TAS și TAD.

Un număr mare de studii au relatat că controlul TA poate determina regresivitatea HVS, ceea ce reprezintă un important obiectiv terapeutic. Astfel, în rezultatul unei meta-analize recente, a fost semnalat că regresivitatea HVS până la valorile normale ale IMMVS la pacienții hipertensivi scade riscul evenimentelor cardiovasculare majore cu 60%, situație similară cu cea a pacienților hipertensivi fără HVS (8). În acest sens, prezența HVS impune o abordare terapeutică riguroasă, ce va contribui mai eficient la reducerea HVS.

### Scopul studiului

Aprecierea comparativă a influenței asocierii medicamentoase beta-adrenoblocant nonselectiv + inhibitor al enzimei de conversie + derivat tiazidic versus dihidropiridină de generația III + inhibitor al enzimei de conversie + derivat tiazidic asupra hipertrofiei miocardului ventriculului stâng la pacienții hipertensivi cu risc cardiovascular înalt.

### Material și metodă

În studiu au fost incluși 101 pacienți cu hipertensiune arterială esențială gr.II-III cu hipertrofie ventriculară stângă (confirmată ecocardiografic) și cu risc cardiovascular înalt și foarte înalt, la care nu s-a reușit normalizarea valorilor tensionale în monoterapie. După 2 săptămâni libere de medicație ("washout"), prin metodă aleatorie, pacienții au fost divizați în 2 loturi în corespundere cu programul terapeutic:

Lotul I – administrat Lisinopril (20 mg/zi) + Indapamid (2,5 mg/zi) + Amlodipin (5-10 mg/zi) (45 pacienți);

Lotul II – administrat Lisinopril (20 mg/zi) + Indapamid (2,5 mg/zi) + Timolol (10-40 mg/zi) (56 pacienți).

**Criterii de excludere din studiu:** hipertensiune arterială simptomatică, cardiopatie ischemică, fibrilație atrială, bloc de ramură, valvulopatii dobândite sau congenitale, cardiomiopatie hipertrofică și restrictivă, pericardită constrictivă, tamponadă cardiacă, accident vascular cerebral (AVC), boli bronhopulmonare obstructive, diabet zaharat, insuficiență renală stadiul intermitent-terminal, graviditate, refuzul pacienților de a participa la studiu.

Criteriul de bază în stabilirea dozei terapeutice eficiente a fost pentru tensiunea arterială sistolică valorile sub 140 mmHg și pentru

tensiunea arterială diastolică sub 90 mmHg. Investigațiile clinico-instrumentale au fost efectuate de 2 ori – inițial și peste 6 luni de tratament permanent.

### Examenle obligatorii (inițial și peste 6 luni):

1. Antropometrie (înălțime, greutate, aria suprafeței corporale)
2. Măsurare clinică triplă a TA
3. Monitorizare ambulatorie automată a tensiunii arteriale
4. Examen electrocardiografic în 12 derivații
5. Ecocardiografie în regim M și B (au fost determinați: diametrul telediastolic al ventriculului stâng - DTDVS, grosimea septului interventricular - SIV, grosimea peretelui posterior al ventriculului stâng - PPVS, masa miocardului ventriculului stâng - MMVS a fost calculată după formula propusă de Devereux și coaut., acceptată de Societatea Americană de Ecocardiografie [9]:  $MMVS = 0,80 (1,04 (DTDVS + SIV + PPVS))^3 - (DTDVS)^3$ )
6. Retinoscopie

În scopul determinării remodelării miocardului VS, inițial și după tratament a fost calculat indicele masei miocardului (IMMVS) și grosimea relativă telediastolică a peretelui posterior al VS (GRPPVS) prin aplicarea formulelor:  $IMMVS = MMVS / \text{aria suprafeței corporale}$  și  $GRPPVS = 2 \times PPVS / DTDVS$

Analiza statistică a fost efectuată cu utilizarea criteriului t-Student par și impar. Statistic autentice au fost considerate diferențele indicilor, unde  $p < 0,05$ .

### Rezultate

A fost constatată comparabilitatea loturilor la toate compartimentele: vârstă, durata maladiei, sex, tensiune arterială sistolică (TAS) și tensiune arterială diastolică (TAD) la măsurările clinice, frecvența contracțiilor cardiace (FCC), hipertrofia septului interventricular și a peretelui posterior (Tab. 1).

- Lotul I tratat cu Amlodipin (45 pacienți)
- Lotul II tratat cu Timolol (56 pacienți)
- TAS mmHg – Tensiunea arterială sistolică
- TAD mm Hg – Tensiunea arterială diastolică
- FCC (b/min) – Frecvența contracțiilor cardiace
- SIV mm – Septul interventricular
- PPVS mm – Peretele posterior al ventriculului stâng

Afecțiunea cordului a fost reprezentată de hipertrofia miocardului ventriculului stâng (HVS): hipertrofia septului interventricular și a peretelui posterior al ventriculului stâng.

Adaptarea miocardului VS la supraîncărcare cu presiune a rezultat cu dezvoltarea tipului de remodelare concentrică la 8,9% și la 10,7%; hipertrofie concentrică - la 84,4% și la 82,1%; hipertrofie excentrică - la 4,4% și la 5,3% pacienți în loturile I și II respectiv. Ventriculul stâng a avut aspect normal la câte un pacient în ambele loturi (Tab. 2).

În acest context se poate remarca că la majoritatea pacienților predomină tipul de hipertrofie concentrică, fără diferență autentică

**Tabelul 1**

**Caracteristica clinică a pacienților la momentul inițierii studiului (M±m)**

Lot pct	Vârstă (ani)	Durata maladiei (luni)	Bărbați	Femei	TAS (mmHg)	TAD (mmHg)	FCC (b/min)	SIV (mm)	PPVS (mm)
I (45)	51,1±0,93	15,0±1,18	30(66,7%)	15(33,3%)	202,7±3,28	117,1±1,64	70,2±1,2	14,8±0,2	13,7±0,2
II (56)	51,3±0,79	14,1±0,92	26(46,4%)	30(53,6%)	198,0±3,04	118,0±1,58	76,8±1,0	15,4±0,2	13,6±0,3

Tabelul 2

Tipurile de remodelare a miocardului ventriculului stâng inițial

Variabilă	Lotul I (%) Amlodipin	Lotul II (%) Timolol	P
Remodelare concentrică	4 (8,9%)	6 (10,7%)	> 0,05
Hipertrofie ventriculară concentrică	38 (84,4%)	46 (82,1%)	
Hipertrofie ventriculară excentrică	2 (4,4%)	3 (5,3%)	
Ventriculul stâng cu aspect normal	1 (2,2%)	1 (1,8%)	

între loturi. Celelalte tipuri de remodelare au avut o incidență comparabilă în ambele loturi.

Administrarea tratamentului antihipertensiv combinat la pacienții cu hipertensiune arterială esențială gr. II-III a demonstrat eficiența asupra reducerii grosimii septului interventricular și al peretelui posterior. Deci, la medicația de 6 luni s-a înregistrat regresivitatea hipertrofiei, în ambele loturi comparabilă: în lotul I SIV (-11,8%) (de la 14,8±0,2 la 13,0±0,2 mm) (p<0,001) și PP (-9,9%) (de la 13,7±0,2 la 12,4±0,3 mm) (p<0,001) versus (-11,6%) (de la 15,4±0,2 la 13,7±0,3 mm) (p<0,001) și (-12,6%) (de la 13,6±0,3 la 11,8±0,2 mm) (p<0,001) în lotul II (Tab. 3).

Astfel, spre finele perioadei de supraveghere a fost atestată normalizarea grosimii peretelui posterior la 36,7% pacienți din lotul I și la 48% din lotul II, spre deosebire de septul interventricular care a revenit la normalitate în 20,4% și în 34,7% cazuri respectiv.

Medicația neîntreruptă pe parcursul a 6 luni s-a soldat cu o reducere substanțială a IMMVS, fiind documentată normalizarea lui la 35 (79,5%) și 47 (87%) în loturile I și II respectiv. Peransamblu - reducerea cu 46,3% în lotul I (de la 156,7±26,3 la 84,2±16,6 g/m<sup>2</sup>; p<0,001) și 52,3% în lotul II (de la 155,6±74,6 la 51,6±13,3 g/m<sup>2</sup>; p<0,001) (Tab. 3).

Grosimea relativă a peretelui posterior a fost semnalată inițial ca fiind crescută, valorile absolute medii fiind comparabile în ambele loturi. La medicația de 6 luni a fost constatată tendința de reducere a acestui indice în ambele loturi paralel: în lotul I cu (-9,3%) (de la 0,54±0,08 la 0,49±0,06) (p<0,01) și (-14,5%) (de la 0,55±0,12 la 0,47±0,06) (p<0,001) în lotul II (Tabelul 3). Normalizarea s-a semnalat la 20 (45,5%) și la 31 (57,4%) în loturile I și II respectiv.

Medicația de 6 luni a avut drept consecință determinarea tipului de remodelare concentrică la 61,4% și 53,7%; ventriculul stâng a avut aspect normal la 18,2% și la 35,2%; hipertrofie concentrică la 20,5% și la 11,1% pacienți în loturile I și II respectiv (p<0,05). Hipertrofia excentrică nu a fost depistată (Tabelul 4).

La medicația antihipertensivă combinată de 6 luni a fost atestată o ameliorare vizibilă a tipurilor de hipertrofie, trecându-se din categoria cu pronostic mai prost (hipertrofia concentrică și excentrică) în categoria cu pronostic mai favorabil (remodelarea concentrică și ventricul stâng cu aspect normal).

Efectuarea analizei corelative între indicii masei miocardului ventriculului stâng (IMMVS) și valorile tensiunii arteriale sistolice și diastolice medii de zi/noapte, 24 ore a relevat un raport înalt-mediu (>0,5) în următoarele situații: IMMVS și tensiunea arterială sistolică medie 24 ore (TAS medie/24ore) (0,55) (p<0,0001); IMMVS și tensiunea arterială sistolică medie zi (TAS medie/zi) (0,52) (p<0,0001); IMMVS și tensiunea arterială sistolică medie noapte (TAS medie/noapte) (0,50) (p<0,0001); IMMVS și

Tabelul 3

Evoluția hipertrofiei miocardului VS și a indicelui masei miocardului VS pe parcursul supravegherii (M±m)

Variabilă[	Inițial	6 luni
SIV (mm)	14,8±0,2	13,0±0,2***
		-11,8%
I	15,4±0,2	13,7±0,3***
		-11,6%
PP (mm)	13,7±0,2	12,4±0,3***
		-9,9%
I	13,6±0,3	11,8±0,2***
		-12,6%
IMMVS (g/m <sup>2</sup> )	156,7±26,3	84,2±16,6***
		-46,3%
II	155,6±37,2	74,6±13,3***
		-52,3%
GRPPVS	0,54±0,08	0,49±0,06**
		-9,3%
I	0,55±0,12	0,47±0,06***
		-14,5%

SIV, mm – septul interventricular, milimetri  
PP, mm – peretele posterior al ventriculului stâng, milimetri  
IMMVS, g/m<sup>2</sup> – indicii masei miocardului ventriculului stâng, gram/metru pătrat  
GRPPVS – grosimea relativă a peretelui posterior al ventriculului stâng  
\*\* - p<0,01 comparativ cu inițial  
\*\*\* - p<0,001 comparativ cu inițial

Tabelul 4

Tipurile de remodelare a miocardului ventriculului stâng la medicația de 6 luni

Variabilă	Lotul I (%) Amlodipin	Lotul II (%) Timolol	P
Remodelare concentrică	27 (61,4%)	29 (53,7%)	> 0,05
Hipertrofie ventriculară concentrică	9 (20,5%)	6 (11,1%)	> 0,05
Hipertrofie ventriculară excentrică	0 (0%)	0 (0%)	-
Ventriculul stâng cu aspect normal	8 (18,2%)	19 (35,2%)	< 0,05

tensiunea arterială diastolică medie noapte (TAD medie/noapte) (0,48) (p<0,0001).

Analiza corelațională între GRPPVS și valorile tensiunii arteriale sistolice și diastolice medii de zi, 24 ore a relevat o corelare medie (>0,3) în următoarele situații: GRPPVS și TAS medie/24ore (0,33) (p<0,0001); GRPPVS și TAS medie/zi (0,32) (p<0,0001); GRPPVS și TAS medie/noapte (0,34) (p<0,0001).

Discuții

Hipertrofia ventriculară stângă reprezintă un proces maladaptiv. Deși, inițial, îngroșarea peretelui ventricular are rolul să compenseze creșterea postsarcinii, în cele din urmă, mecanismul de adaptare este depășit și apar disfuncția contractilă a miocitelor și fibroza interstițială și perivasculară (10). O scădere a umplerii ventriculare, observată la pacienții cu HVS, este determinată de scăderea

compliancei ventriculului stâng. Aceste modificări structurale, localizate mai ales la nivelul straturilor miocardice, situate în zona subendocardică, preced și însoțesc tranziția de la hipertrofie ventriculară stângă compensată la insuficiență cardiacă [11].

Odată diagnosticată cardiopatia hipertensivă în stadiile precoce, principalele ei mecanisme pot fi atacate prin medicamente specifice. Regresiunea HVS a fost demonstrată în câteva studii prospective. A. Klingbeil și coautorii au consemnat că la administrarea antagoniștilor receptorilor de angiotensină II s-a redus IMMVS cu 13%, a antagoniștilor canalelor de calciu – cu 11%, a inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei II – cu 10%, a diureticelor – cu 8%, a beta-adrenoblocantelor – cu 6% [12]. Studiul LIVE aduce argumente în favoarea superiorității diureticului Indapamid versus IEC – Enalapril după 12 luni [13]. Studiile ELLVERA [14], PRESERVE [15] și FOAM [16] au relevat o regresie egală la IEC (Lisinopril, Enalapril, Fosinopril) și la antagoniști de calciu (Amlodipin, Nifedipin). Studiul ELSA a raportat regresie egală după un an cu un antagonist de calciu – Lacidipin și un beta-blocant – Atenolol (17).

Utilizarea beta-adrenoblocantelor în HTA se datorează următoarelor mecanisme de acțiune: micșorarea debitului cardiac și eliberarea de renină și de catecolamine, reducerea hipertrofiei VS prin ameliorarea fazei de umplere diastolică.

În cadrul HTA, în terapia antihipertensivă de lungă durată sunt binevenite și beta-adrenoblocantele nonselective. Unul dintre cele mai puțin studiate adrenoblocante nonselective în cazul prezentei HVS este Timololul.

Timololul este un beta-adrenoblocant nonselectiv, fără activitate simpatomimetică intrinsecă, având efect membranostabilizator. Debutul acțiunii după administrare perorală -30 min, punctul culminant al acțiunii – 1-2 ore, durata acțiunii 24 de ore. Biodisponibilitatea la administrare perorală este de circa 50%, regimul alimentar nu o influențează. Timololul posedă proprietăți lipofile. Prin proprietățile lipofile s-a demonstrat eficiența pentru reducerea morții subite postinfarct [18].

Amlodipina, un blocant al canalelor de calciu din grupa dihidropiridinelor de clasa III, are un profil farmacodinamic, ce permite administrarea în doză zilnică, unică și lipsită de efectele adverse secundare stimulării simpatică (caracteristice dihidropiridinelor de generațiile I și II).

Efectul important al medicației asupra gradului de hipertrofie al ventriculului stâng la pacienții hipertensivi cu risc cardiovascular înalt a fost atestat și în studiul nostru la utilizarea remediilor Timolol și Amlodipin. Medicația neîntreruptă pe parcursul a 6 luni s-a soldat cu o reducere importantă a IMMVS în ambele loturi: - 46,3% în lotul I și -52,3% în lotul II ( $p>0,05$ ), ca și GRPPVS: -9,3% în lotul I și -14,5% în lotul II ( $p>0,05$ ).

Se cere menționat și faptul că pentru controlul adecvat al tensiunii arteriale, după datele studiilor clinice mari randomizate, în 45-93% este necesară terapia antihipertensivă combinată [1].

Acest lucru a fost demonstrat și în studiul nostru, medicația triplă fiind eficientă chiar în doze medii, fapt important care contribuie la amplificarea compliancei pacientului la tratament și care minimizează efectele adverse.

### Concluzii:

1. Hipertrofia concentrică este cea mai frecventă formă de adaptare a miocardului ventriculului stâng la suprasolicitare cu presiune, fiind diagnosticată în 83,2% cazuri. Remodelarea concentrică se atestă în 10% cazuri și, rar, – hipertrofia excentrică – în 5% cazuri.

2. Regresiunea hipertrofiei ventriculului stâng s-a produs la administrarea ambelor remedii, însă efectul a fost evident mai important în cazul asocierii cu includere a beta-adrenoblocantului Timolol.
3. Indicele masei miocardului ventriculului stâng s-a redus autentic cu 46,3% la administrarea Amlodipinei și 52,3% la Timolol.
4. Nu au fost înregistrate reacții adverse sau alt gen de complicații care ar fi impus suspendarea medicației la administrarea ambelor remedii.

### Bibliografie

1. Guidelines Committee. European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-53.
2. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 Report. *JAMA* 2003; 289: 2560-72.
3. Levy D., Anderson K., Savage D. Echocardiographically detected left ventricular hypertrophy: prevalence and risk factor. The Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 1988; 108: 7-13.
4. Lorell H.B., Carabello A.B. Left Ventricular Hypertrophy. Pathogenesis, Detection, and Prognosis. *Circulation*. 2000; 102:470-479.
5. Savage D.D., Drayer J.L., Henry W.L. et al. Echocardiographic assessment of cardiac anatomy and function in hypertensive subjects. *Circulation*. 1979.59:623-632.
6. Levy D., Garrison R.J., Savage D.D. et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in Framingham Heart Study. *N. Engl. J. Med.* 1990; 332:1561-1566.
7. Liao Y., Cooper R.S., Mensah G.A. et al. Left ventricular hypertrophy has a greater impact on survival in women than in men. *Circulation*. 1995;92:805-810.
8. Verdecchia P., Angeli F., Borgioni C. et al. Changes in cardiovascular risk by reduction of left ventricular mass in hypertension: a meta-analysis. *Am J Hypertens* 2003; 16:11:Pt 1:895-899.
9. Devereux R.B., Alonso D.R., Lutas E.M., et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy. *Am. J. Cardiol.* 1986; 57:450-458.
10. Lip GYH, Felmeden DC, Li-Saw-Hee FL, Beevers DC. Hypertensive heart disease. A complex syndrome or a hypertensive "cardiomyopathy"? *Eur Heart J* 2000; 21: 1653-65.
11. Pearlman ES, Weber KT, Janicki JS, Pietra G, Fishman H. Muscle fiber orientation and connective tissue content in the hypertrophied human heart. *Lab Invest* 1982; 46: 158-64.
12. Klingbeil A.U., Schneider M., Martus P. et al. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med* 2003; 115: 1: 41-46.
13. Gosse P., Sheridan D.J., Zannad F., Dubourg O., Gueret P., Karpov Y., et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1,5 mg versus enalapril 20 mg; the LIVE study. *J Hypertens* 2000;18: 1465-1475. RT
14. Trepstra W.L., May J.F., Smit A.J., de Graeff P.A., Havinga TK, van der Veer E. et al. Long-term effects of amlodipine and losinopril on left ventricular mass and diastolic function in elderly, previously untreated hypertensive patients: the ELVERA trial. *J Hypertens* 2001; 19:303-309. RT
15. Devereux R.B., Palmieri V., Sharpe N., De Quattro V., Bella J.N., de Simone G., et al. Effects of once-daily angiotensin-converting enzyme inhibition and calcium channel blockade-based antihypertensive treatment regimens on left ventricular hypertrophy and diastolic filling in hypertension. The Prospective Randomized Enalapril Study Evaluating Regression of Ventricular Enlargement (PRESERVE) trial. *Circulation* 2001; 104:1248-1254. RT
16. Zanchetti A., Ruijlope L.M., Cuspidi C., Macca G., Verschuren J., Kerselaers W. Comparative effects of the ACE inhibitor fosinopril and the calcium antagonist amlodipine on left ventricular hypertrophy and urinary albumin excretion in hypertensive patients. Results of FOAM, a multicenter European study (abstract). *J Hypertens* 2001; 19 (suppl 2): S92. RT
17. Agabiti Rosei E., Muiesan M.L., Trimarco B., Reid J., Salvetti A., Hennig M., Zanchetti A. Changes of LV mass and ABPM during long-term antihypertensive treatment in ELSA (abstract). *J Hypertens* 2002; 20 (suppl 4):S4. RT
18. Ake Hjalmarson M.D., PhD—Effect of Beta Blockade on Sudden Cardiac Death During Acute Myocardial Infarction and the Postinfarction Period. *Am J Cardiol.*, vol.80, suppl.2, 1997 p.351-391.

## STANDARDE DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT

## ISCHEMIA MEZENTERICĂ ACUTĂ

*Ghid practic bazat pe evidența clinică**Grupul clinic consultativ*

Eugen MALOMAN, Nicolae GLADUN,  
Sergiu UNGUREANU, Oleg CONȚU, Cornel LEPADATU

Obstrucția mezenterică acută este o catastrofă vasculară abdominală, care declanșează o morbiditate periculoasă, aproape fatală (infarct intestinal, peritonită, sepsis abdominal) și o mortalitate înaltă, aproximativ 75%, în pofida progreselor metodelor de diagnostic și tratamentului operator din ultimele decenii<sup>1,2,3,4,5</sup>.

**Scurt istoric**

Prima rezecție a intestinului infarctizat a fost efectuată de Elliot (1895). Dunphy (1936) sugerează necesitatea diagnosticului oportun și a revascularizării pentru prevenirea infarctului intestinal, dar prima embolectomie a arterei mezenterice superioare a fost efectuată de Shaw și Rutlege doar în a.1957.

**Incidența ischemiei mezenterice acute** are loc la 0,1% din toți bolnavii chirurgicali, la 1% din pacienții cu dureri abdominale violente și a fost observată la 0,4% din laparotomiile de urgență<sup>3,4,9</sup>.

**Patofiziologia ischemiei mezenterice acute.** Această maladie poate fi rezultatul unuia din următoarele procese patologice distincte<sup>1,2,3,4,5</sup>:

1) **embolia circulației mezenterice**, mai frecvent a *arterei mezenterice superioare (EAMS)* – 44%;

2) **tromboza acută a arterei mezenterice superioare (TAMS)** – 33%;

3) **vasoconstricția splanhnică intensă** – așa numita **ischemie mezenterică neocluzivă (IMNO)** – 13%;

4) **tromboza venoasă mezenterică (TVM)** – 10%.

Embolii în majoritatea cazurilor sunt de origine cardiacă, pacienții suferind de fibrilație atrială (50%), infarct cardiac recent, patologie valvulară mitrală cu trombi murali sau anevrism ventricular stâng; este posibilă embolia iatrogenă provocată de cateterizarea aortei la pacienții cu ateroscleroză<sup>2,5</sup>.

Localizarea embolilor în majoritatea cazurilor este porțiunea a II-a a AMS în preajma orificiului arterei colice medii. Embolia la acest nivel provoacă ischemia intestinului subțire, cecului, colonului ascendent și jumătății drepte a colonului transvers. Primele anse jejunale rămân viabile datorită păstrării circulației în prima ramură jejunală a AMS și colateralelor cu aa. pancreatico-duodenale medie și inferioară.

**Tromboza se dezvoltă pe baza aterosclerozei difuze a AMS**

Ocluzia trombotică include porțiunea proximală a AMS, inclusiv orificiul aortal și provoacă ischemia totală a intestinului

subțire, colonului ascendent și transvers. Dacă se asociază și tromboza arterei mezenterice inferioare și colonul stâng va fi ischemizat<sup>5</sup>.

IMNO se declanșează la pacienții cu insuficiența cardiacă, tratați în secțiile de reanimare cu digoxină sau vasopresori din cauza vasoconstricției cu spasmul ramurilor secundare sau terțiare ale AMS<sup>5</sup>.

Tromboza venoasă este secundară infecției și deshidratării (2,6).

Factorii de risc general pentru toate formele de ischemie mezenterică sunt hipertensiya, tabagismul, patologia vasculară periferică, patologia coronariană (6).

Leziunile la microscopie electronică apar în mucoasa intestinală după 10 minute de ischemie, la microscopia optică – după 1 oră. Urmează o *perioadă de ischemie reversibilă sau „viabilitate marginală” timp de 6-10 ore*, după care se dezvoltă *infarctul ischemic, apoi hemoragic (10-24 ore) și gangrena intestinală – peritonita (18-36 ore)*<sup>4,5</sup>.

Această evoluție este valabilă pentru embolia și tromboza AMS netratată. La pacienții cu IMNO și TVM procesul de necroză lezează doar mucoasa și se încheie în majoritatea cazurilor cu formarea stricturilor-stenozelor intestinale<sup>5</sup>.

**Tabloul clinic și diagnosticul<sup>1,2,3,4,5</sup>****1. Embolia AMS**

Debutul este brusc cu apariția *durii abdominale spontane de intensitate extremă, disproporționată de semnele clinice obiective*. Această durere este urmată de vomă și de evacuarea intestinală imediată, așa numita *diaree explozivă*. Atât în lichidul de vomă, cât și în scaun apar eliminări sanguinolente.

Examinarea obiectivă a pacienților descoperă *fibrilație atrială (50%)*, sau semne de *infarct recent, de patologie valvulară mitrală cu trombi murali, sau anevrism ventricular stâng*<sup>1,5</sup>.

Prezentarea clasică a emboliei AMS cu triada simptomatică descrisă are loc doar la 1/3 din pacienți, dar durerea abdominală disproporționată este generală.

Tegumentele sunt palide, iar în caz de patologie cardiacă decompensată – cianotice.

Abdomenul la palpare este suplu, distens și nedureros.

Tensiunea arterială în perioada de ischemie are tendința spre hipertensie, + 60-80 mm Hg (simptomul Blinov)<sup>4</sup>, iar pulsul – spre bradicardie.

## 2. Tromboza AMS

Pacienții sunt în vârstă >60 ani cu leziuni aterosclerotice.

Tabloul clinic este același ca și al ocluziei embolice dar mai puțin violent, *principalul simptom fiind durerea abdominală extremă, disproporționată de semnele clinice obiective. Spre deosebire de ocluzia embolică acești bolnavi au o istorie de durere abdominală moderată postprandială și pierdere ponderală, adică semne de ischemie intestinală cronică.*

În stadiul de infarct pacienții cu ocluzie embolică și trombotică acută devin puțin mai liniștiți, durerea abdominală se atenuează. La palpare abdomenul rămâne distens, dar este puțin balonat. Palparea adâncă descoperă o masă sensibilă, elastică, neclar delimitată, care corespunde intestinului infarctizat (simptomul Mondor).

În stadiul de peritonită abdomenul devine dureros la palpare (durerea somatică), apare contractura abdominală, simptomul Blumberg, se instalează ileusul paralic.

În stadiile de infarct și peritonită starea generală treptat se agravează iar semnele de intoxicație și infecție peritoneală devin pronunțate.

## 3. Ischemia mezenterică nonocluzivă (IMNO)

Pacienții prezintă un tablou clinic diferit de sindroamele ocluzive trombembolice. Simptomul principal – durerea abdominală este mai puțin violentă și bruscă, are un caracter difuz și evoluție cu agravări și atenuări, spre deosebire de embolie și tromboză a AMS, când durerea este în continuă agravare.

Acești pacienți sunt gravi, se găesc în secțiile de reanimare și terapie intensivă, suportă tratament cu vazopresori sau hemodializă cu eliminare excesivă de lichid.

Deoarece vasoconstricția provoacă doar necroza mucoasei, infarctizarea și peritonita au loc foarte rar. În segmentele intestinale afectate se formează stricturi și stenoze, care se manifestă clinic prin sindromul König și în majoritatea cazurilor laaprotomia nu este necesară.

4. *Bolnavii cu tromboză venoasă mezenterică* prezintă tulburări abdominale nespecifice: dureri spastice moderate, crampe abdominale, greață, vomă, diaree. În anamneză au tromboze venoase periferice sau embolism pulmonar, status de hipercoagulabilitate, pacientele uneori folosesc contracepția orală sau tratament hormonal cu estrogene.

De obicei simptomele nu sunt acute, circulația venoasă se restabilește datorită anastomozelor cu sistemul portal.

*Astfel în stadiul de ischemie diagnosticul clinic de embolie sau tromboză a AMS se bazează pe caracterul și particularitățile singurului simptom permanent și evident – durerea abdominală bruscă, spontană de intensitate extremă și disproporțională de tabloul clinic obiectiv. Deci este un diagnostic de suspiciune, care justifică examinarea paraclinică de urgență (angiografia) și laparotomia diagnostică.*

## Investigațiile paraclinice

### Analizele de laborator<sup>11</sup>

Leucocitoza este prezentă la 98% din pacienții cu ischemie mezenterică acută, iar la 50% mai mare de 20000/mm<sup>3</sup>

Lactatul seric este indicator nespecific al IMA (mărit la 91%, iar la 61% >3 mmol/l)

Transaminazele sunt mărite la 71% din pacienți

Echilibrul acido-bazic cu deficit de baze.

### Examinările imagistice

Radiografia abdominală: în stadiul de ischemie – nimic anormal; în stadiile tardive - meteorism, edem intestinal. Rolul

principal este excluderea patologiilor identificabile ale durerii abdominale (de ex. ocluzia intestinală și peritonita perforativă)<sup>5,12</sup>

Duplex ultrasonografia<sup>5,13</sup> are un rol limitat din cauza meteorismului și edemului intestinal, care împiedică vizualizarea vaselor mezenterice. Totuși duplex ultrasonografia este capabilă să evidențieze imaginile stenotice sau leziunile ocluzive la originea vaselor mezenterice.

Tehnologiile imagistice moderne<sup>14,15,17,18</sup> – angiografia, CT și RM cu contrast pot confirma diagnosticul de ischemie mezenterică acută, dar rolul lor în prezent este condiționat de dotarea tehnică insuficientă a spitalelor, lipsa de experiență și accesul limitat al bolnavilor în urgențe.

Laparoscopia<sup>4,10</sup> este o metodă de diagnostic a ischemiei mezenterice acute accesibilă în majoritatea spitalelor, dar insuficient folosită în școlile chirurgicale occidentale.

În stadiul de ischemie peritoneul parietal și visceral este neinflamat, neted și lucios. Exudatul peritoneal lipsește. Ansele intestinale de culoare roză, alternează cu ansele palide sau cianotice. Peristaltismul are un caracter spastic, ansele intestinale devin palide în urma unde peristaltice și culoarea roză se restabilește cu întârziere, pulsația vaselor magistrale nu se observă. Acest tablou laparoscopic permite doar suspiciunea afectării circulației mezenterice. Fără a aștepta alte schimbări mai clare, dacă nu este posibilă arteriografia de urgență, chirurgul trebuie să decidă laparotomia exploratorie de urgență.

În stadiile de infarct și peritonită laparoscopia este inutilă, deoarece simptomele clinice de abdomen acut sunt evidente.

*Angiografia (aortografia și mezentericografia selectivă)<sup>5,10</sup> în prezent este „standardul de aur” în diagnosticul imagistic al emboliei și trombozei AMS, al IMNO și TVM în perioada de ischemie. În plus permite cateterizarea selectivă a AMS pentru introducerea papaverinei și efectuarea terapiei trombolitice. Dar indicațiile pentru angiografia cu contrast sunt limitate la perioada precoce, când durerea abdominală este singurul simptom al ischemiei mezenterice acute.*

Pacienților, care au durere somatică la palpare, contractura abdominală, simptomul Blumberg, semne de intoxicație sau șoc, le este indicată laparotomia exploratorie de urgență.

## Tactica chirurgicală și tratamentul ischemiei mezenterice acute<sup>5,10,12,19,20</sup>

Ischemia mezenterică acută este o adevărată urgență chirurgicală, care în mod imperativ impune spitalizarea, diagnosticul și pregătirea preoperatorie rapide pentru prevenția și corecția consecințelor ischemiei – infarctizarea intestinală, peritonita și infecția peritoneală<sup>7</sup>.

Resuscitarea și pregătirea preoperatorie se asociază cu un minimum de investigații paraclinice – analizele de sânge, radiografia abdominală și dacă există posibilitatea, angiografia aortală și mezentericografia selectivă. Rolul angiografiei este controversat. Ea este indicată doar pacienților spitalizați în stadiul de ischemie, când singurul simptom sugestiv al acestei patologii este durerea abdominală. Când apar semnele de infarct sau peritonită, nu se va pierde timp cu această examinare și se va efectua laparotomia exploratorie.

Criteriile preoperatorii sunt minimale: presiunea sistolică >100 mmHg, pulsul <100/min, diureza >0,5ml/kg/oră; acidemia metabolică: deficitul de baze <3mEq/L.

## Tratamentul sindroamelor ischemiei mezenterice acute<sup>5,10,11,14,24</sup>

1. **EAMS.** Tratamentul ocluziei embolice prevede restabilirea torentului pulsativ al AMS, embolectomia și rezecția intestinului neviabil și se realizează prin laparotomie.

Tratamentul endovascular (intervențional percutanat) – embolectomia și terapia trombolitică locală este descris în literatura specializată<sup>21,22,23</sup>, dar are o aplicativitate limitată, deoarece rezolvarea viabilității intestinale în majoritatea cazurilor cere laparotomie.

**2. TAMS.** Ocluzia trombotică a AMS cere tratament chirurgical de urgență, care se realizează prin proceduri de *by-pass antegrad sau retrograd*, folosind autoplastia cu segmente din vv. saphenae magna. Materialele sintetice de plastic nu sunt recomandate din cauza pericolului infarctizării transmurale intestinale și a perforației<sup>12</sup>.

Pentru o revascularizare promptă majoritatea angiochirurgilor preferă by-pass-ul retrograd între aorta infrarenală sau artera iliacă și AMS. După restabilirea circulației urmează rezecția anselor intestinale neviabile.

**3. IMNO.** Tratamentul ocluziei mezenterice neocluzive în majoritatea cazurilor este nechirurgical și constă în optimizarea resuscitației infuzionale, restabilirea volumului cardiac și eliminarea vasopresorilor. Dacă diagnosticul a fost stabilit prin angiografie se cateterizează AMS cu infuzia directă a papaverinei (30–60 mg/oră) ca terapie adjuvantă. Infuzia este continuată cel puțin 24 ore cu angiografie repetată pentru determinarea eficienței acestei terapii (lichidarea spasmului ramurilor AMS).

Dacă pacientul cu IMNO prezintă semne de peritonită este indicată laparotomia exploratorie cu rezecția intestinului clar necrotizat.

**4. TVM.** Diagnosticul de tromboza venoasă mezenterică impune ca metoda principală de tratament *anticoagularea*. Dacă după anticoagulare starea bolnavului nu se ameliorează, apar complicațiile anticoagularii sau semne de infarct-peritonită explorarea abdominală este justificată cu rezecția porțiunilor de necroză intestinală certă.

În majoritatea cazurilor terapia anticoagulantă are succes cu rezoluția completă a simptomelor de tromboză<sup>14</sup>. Totuși rezecția de intestin subțire este necesară în aproximativ 32%.

A fost cu succes folosită și terapia trombolitică locală, cateterul fiind direcționat în AMS sau VMS.

Dacă diagnosticul de TVM a fost stabilit, vor fi examinate cauzele hipercoagulabilității<sup>1</sup>. În caz de hipercoagulabilitate hematologică terapia anticoagulantă de lungă durată este recomandată. Când cauza este reversibilă, anticoagularea va fi întreruptă după 3–6 luni<sup>15</sup>. (Anexa 1)

**Laparotomia second-look**<sup>1,4,5</sup> este o componentă esențială a tratamentului ischemiei mezenterice acute și cea mai reală măsură de determinare a viabilității intestinului cu perfuzie marginală după revascularizare. Decizia de a efectua laparotomia second-look se adoptă în timpul primei operații și se practică indiferent de ameliorarea stării generale a pacientului în urma resuscitării postoperatorii. Această ameliorare poate fi înșelătoare și poate masca existența intestinului necrotizat. Deci, este o tactică strictă de relaparotomie programată la pacienții care au suportat o rezecție de intestin la operația inițială sau au avut arii de intestin cu viabilitate marginală după revascularizare.

#### **Diagnosticul și consultațiile intraoperatorii**<sup>5,10,25</sup>

Operația la bolnavii cu ischemie mezenterică acută este efectuată, de regulă de către chirurgii generali, deoarece patologia este de urgență și de multe ori diagnosticul preoperator a fost „abdomenul acut” (dacă n-a fost indicată sau posibilă arteriografia de urgență). Dar chirurgul general ar trebui să

posede și calificarea în chirurgia vasculară pentru a realiza nu numai rezecția intestinală, dar și revascularizarea mezenterică. Dacă nu are această calificare, imediat ce a fost constatată după laparotomie ischemia mezenterică acută va fi convocat chirurgul vascular pentru stabilirea diagnosticului intraoperator – sindromului concret de ischemie – și tratamentul adecvat. Atunci, când este indicată revascularizarea mezenterică, angiochirurgul va participa la realizarea ei.

Examinarea intraoperatorie a viabilității intestinale confirmă sau modifică diagnosticul preoperator și stabilește sindromul concret de ischemie. Aceasta examinare intraoperatorie a viabilității intestinale și circulației mezenterice este vizuală și palpatorie.

*Dacă la laparotomie se constată necroza intestinală difuză certă, cu sau fără peritonită, intestinul nu este salvabil și abdomenul se închide*, revascularizarea fiind inutilă. Chirurgul va ține cont de faptul că *supraviețuirea pacientului este posibilă, dacă cel puțin 50 cm de intestin subțire viabil, cu condiția prezenței valvei ileocecale, sau 100 cm – în absența ei poate fi păstrat*<sup>5</sup>.

Distribuția schimbărilor ischemice și examinarea palpatorie a pulsului în AMS oferă informație valoroasă despre cauzele ischemiei (Anexa 2).

**Tromboza AMS** provoacă *ischemia întregului intestin subțire, colonului ascendent și transvers cu păstrarea circulației în colonul distal*. La acești pacienți trombul obstructiv este localizat în porțiunea proximală a AMS, inclusiv orificiul ei aortal. *Pulsul în AMS nu se palpează*.

**Embolia AMS** în majoritatea cazurilor *este cauza ischemiei intestinului subțire și a colonului drept, cu excepția câtorva anse proximale de jejun*. Colonul stâng, irigat de artera mezenterică inferioară, își păstrează viabilitatea, la acești pacienți *se determină pulsul în porțiunea proximală a AMS (2–3 cm de la aortă până la originea arterei colice medii)*.

În caz de ocluzie embolică sau trombotică a AMS în stadiul de ischemie, fără semne de infarct-necroză, vizual intestinul se deosebește foarte puțin de aspectul intestinului normal: lipsește peristaltismul și se observă o discolorație cu un ten palid-cenușiu sau cianotic, peritoneul visceral devine opac, își pierde luciul. Lipsește pulsația vizibilă în mezenter. Când este posibilă, examinarea Doppler-ecografică a peretelui vascular confirmă absența circulației parietale. Intestinul subțire, deși este palid sau cianotic, poate fi încă viabil („viabilitate marginală”). Din această cauză revascularizarea va preceda rezecția intestinală potențială.

Dacă *pulsul în AMS este clar și în porțiunea distală*, se poate presupune *tromboza venoasă mezenterică*. În marea majoritate a cazurilor de TVM intestinul este viabil, vizual difuz edematos, congestionat și dilatat. În absența semnelor de infarct-gangrenă, cavitatea abdominală se închide, se începe anticoagularea, pacientul fiind sub observație permanentă.

Când *pulsul în AMS este perceptibil, dar slab, iar zonele de ischemie cu discolorație palidă sau cianotică alternează*, au un caracter segmental, se presupune *ischemia mezenterică nonocluzivă (IMNO)*. În absența semnelor de infarct-necroză abdomenul se închide și se practică tratamentul conservator indicat.

#### **Revascularizarea intestinului în stare de ischemie mezenterică acută**<sup>5,10</sup>

duce la restabilirea circulației normale în AMS și produce schimbări remarcabile în intestinul ischemizat (culoarea roză normală, apare peristaltismul, pulsația vasculară mezenterială și parietală). Dar această ameliorare nu apare imediat. Porțiunile



de intestin cu „viabilitate marginală” vor fi păstrate și reexamineate la relaparotomia second-look după 12-36 ore. Doar atunci, dacă aspectul intestinului cu viabilitatea chestionabilă nu s-a ameliorat, se va efectua rezecția. Ocazional, este prudent a programa și a treia relaparotomie.

Astfel, poate fi folosit sistemul relaparotomiilor programate cu închiderea provizorie a plăgii parietale cu tampoane sau proteze fasciale, pentru ca sindromul compartimental să nu afecteze procesul de restabilire a circulației mezenterice.

### Rezultatele tratamentului chirurgical al IMA

Conform celei mai ample statistici (aa. 1966-2002, 45 studii, care totalizează 3692 cazuri) mortalitatea perioperatorie în urma ocluziei embolice este 54,1%, în urma ocluziei arteriale trombotice – 72,4% și la pacienții cu IMNO – 72,1%<sup>29</sup>.

### Anexa 1.

#### Diagnosticul cauzelor de hipercoagulabilitate (după S.Schwartz, Principles of Surgery, 1999)

Entitatea clinică în care este anormal	Criteriile de diagnostic
Deficiența congenitală de antitrombină III	Nivelul de antitrombină III
Deficiența congenitală de proteină C și S	Nivelul de proteină C și S
Rezistența la proteina C activată	Raportul de proteină C activată – a PTT
Deficiența congenitală	Nivelul de fibrinogen
Afecțiuni inflamatorii și imune	Viteza de sedimentare a hematiilor
Lupus eritematos	Lupus anticoagulant
Sindromul antifosfolipidic	Nivelul de anticardiolipină
Lupus eritematos	Titru de anticorpi antinucleari
Deficiența de plasminogen congenitală sau dobândită	Nivelul plasminogenului
Trombocitoză	Numărul de trombocite
Trombocitopenia indusă de heparină	Agregarea plachetară heparinică

aPTT – timpul de tromboplastină parțială activată

Statisticile recente relatează rezultate mai favorabile. Wake Forest University (1999-2000, 76 pacienți): mortalitatea perioperatorie în caz de ocluzie embolică – 50%, ocluzie arterială trombotică – 70%, iar supraviețuirea la 5 ani – 18%<sup>26,27</sup>.

Mayo Clinic (nr. de pacienți – 58) : embolia – 31%, tromboza arterială – 32%, IMNO – 80%<sup>11</sup>.

Cauzele morții: în caz de embolie și tromboza arterială – peritonita, sepsisul; în caz de IMNO – deficiența multiplă de organe, care a complicat patologia precedentă<sup>1</sup>.

Morbiditatea postoperatorie la pacienții cu ocluzie embolică – 69%, cu tromboza arterială – 46%.

Astfel, se poate totaliza: mortalitatea perioperatorie variază între 32% și 69%; supraviețuirea la 5 ani: între 18% și 50%.

**Concluzia principală:** ischemia mezenterică acută este o patologie letală cu morbiditate și mortalitate înaltă. Singura posibilitate de a reduce consecințele nefaste ale acestei patologii este diagnosticul și tratamentul precoce înaintea dezvoltării complicațiilor ireversibile ale ischemiei intestinale.

În condițiile rep. Moldova realizarea acestui deziderat este condiționată de dotarea spitalelor cu tehnica modernă necesară (angiografie selectivă, Doppler-ecografie, angiografie CT și RMN) și antrenarea medicilor de familie, a chirurgilor generali și vasculari în diagnosticul și tratamentul precoce al acestei patologii.

### Anexa 2.

#### Embolectomia AMS

(după S.E. Musicant, G.L. Moneta și L.M. Taylor, 2006)

(fig. 1,2,3, - Alice Y.Chen)

1. Incizie mediană și abord transparietal.
2. Expoziția AMS (fig. 1).
  - a) Divizia lig. Treitz la baza mezocolonului.
  - b) Duodenul și intestinul subțire sunt reflectate și retrase spre dreapta.
  - c) Disecția și mobilizarea duodenului III și a AMS.
3. Arteriotomia transversă sau longitudinală la 2-3 cm de la origine.
4. Embolectomia (fig. 2,3). La început embolectomia proximală pentru a obține un flux pulsatil adecvat (cateterele nr.3 și 4), apoi embolectomia distală.
5. Dacă n-a fost obținut un flux pulsatil din cauza leziunii stenotice a AMS, este indicată by-pass-ul.
6. Sutura arteriotomiei transverse cu suturi întrerupte monofilament.
7. Arteriotomia longitudinală se închide cu un patch venos autolog.

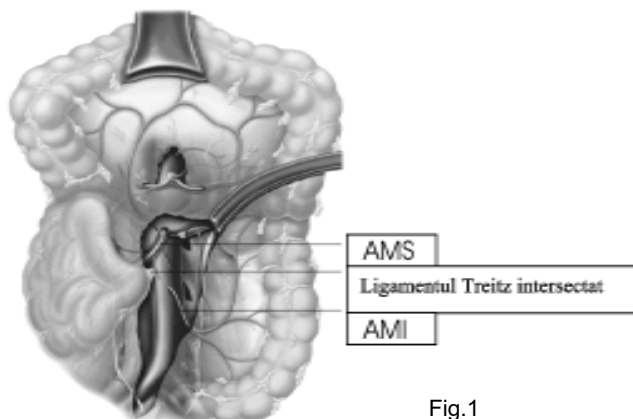


Fig.1



Fig. 2.

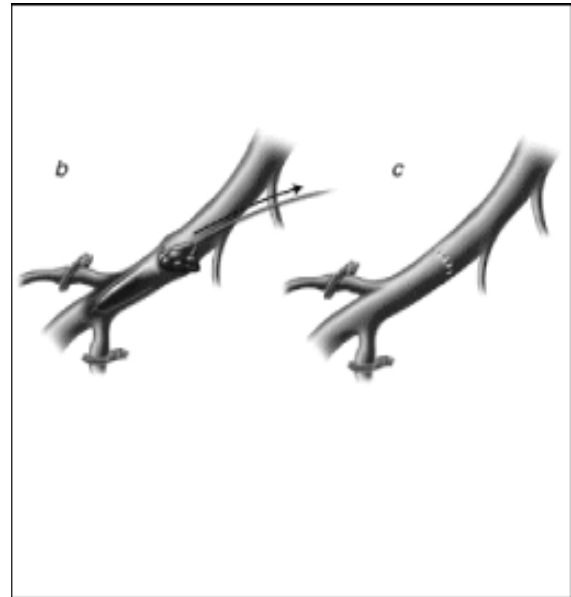


Fig. 3.

*Anexa 3.*

**By-pass-ul AMS**  
 (după S.E.Musicant, G.L.Moneta, L.M. Taylor, 2006  
 Fig.4,5 – Alice Y.Chen)

1. Incizia, abordul și expoziția AMS ca și pentru embolectomie.

2. Având în vedere gravitatea pacienților se preferă doar by-pass-ul retrograd al AMS, utilizând aorta infrarenală sau artera iliacă comună.

a) La pacienții spitalizați precoce fără necroză intestinală by-pass-ul va fi realizat cu o proteză vasculară (fig.1).

b) La pacienții spitalizați tardiv cu necroză intestinală și peritonită potențială pentru by-pass se va prefera vena saphena autologă (fig.2). Dacă vena saphena este inadecvată, poate fi folosită vena femurală.

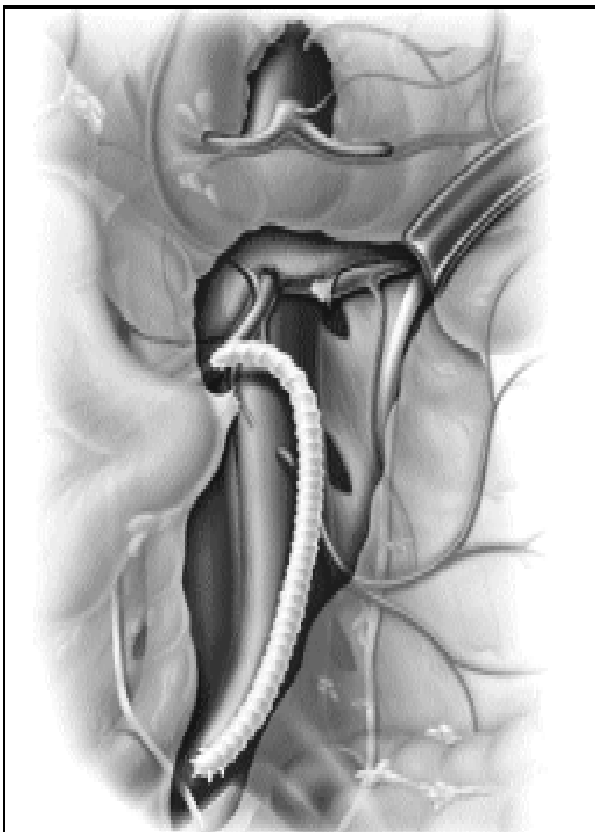


Fig. 4.

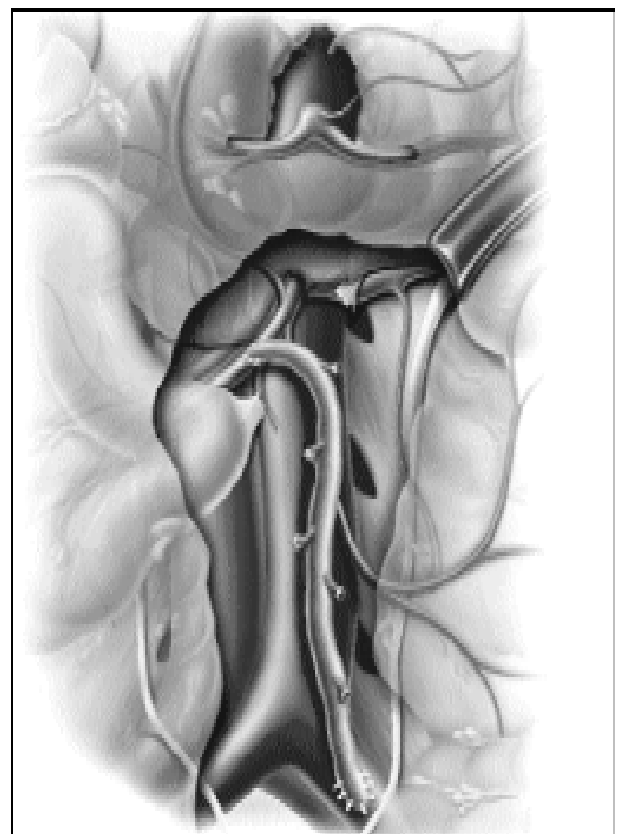
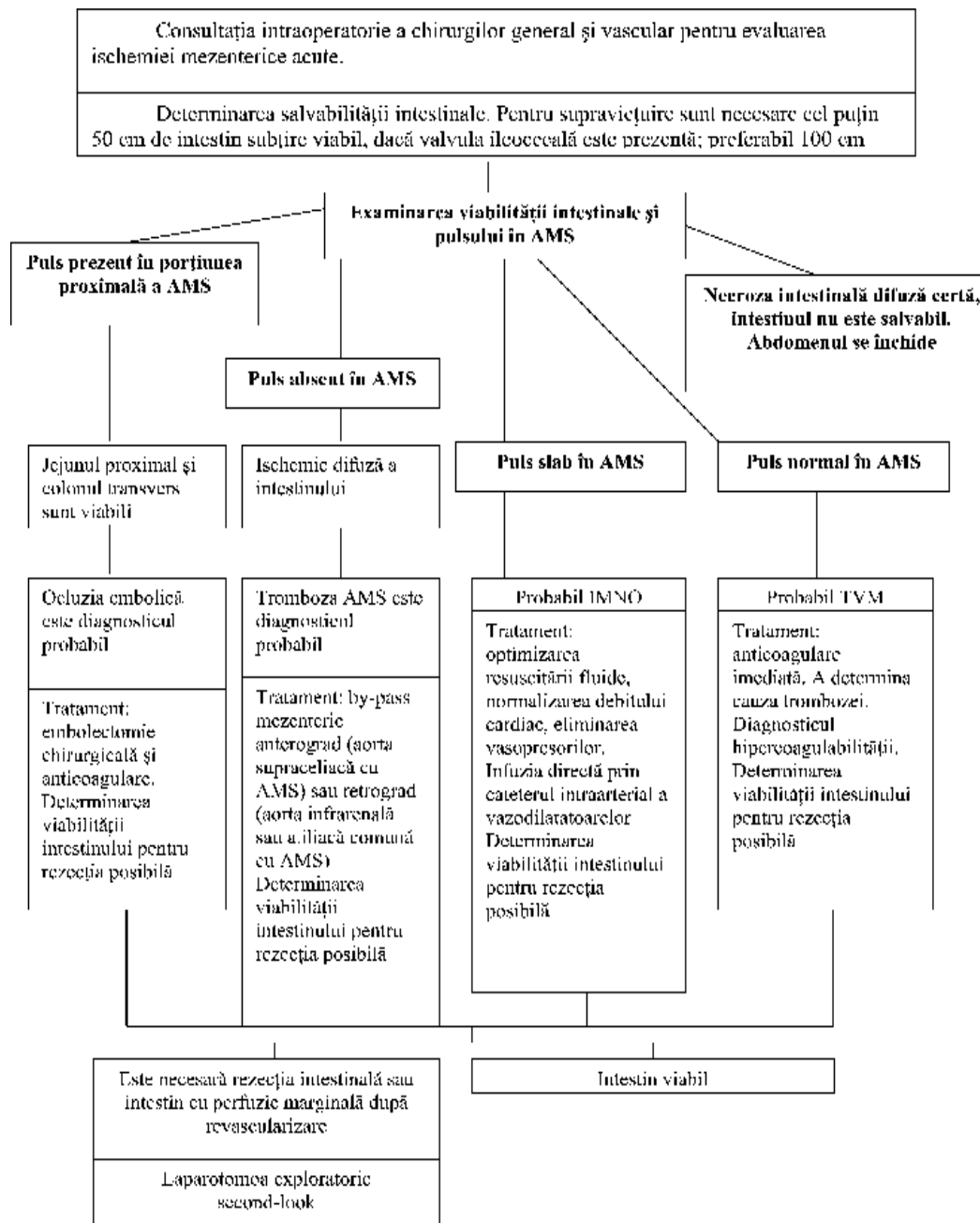


Fig. 5.

**Algoritmul viabilității intestinale în timpul laparotomiei inițiale**



**Bibliografia**

1. Ed. S.SCHWARTZ, Principiile chirurgiei. ed. 7, 2003, 971-3.
2. ZELENOCK GB. Ch. 82. Visceral occlusive disease. Acute visceral ischemic syndromes in Scientific Principles and Practice. Ed. L.J. Greenfield.
3. Хирургия. Пер. с англ. доп. (гл. ред. Ю.М.Лопухин, В.С.Савелбев). Москва: ГОЭТАР Медицина, 1997- ISBN 5-88816-006-7, Surgery (Ed. by Bruce E. Jarrell, R.A. Carabassi, III) Philadelphia, Williams&Wilkins – ISBN 0-683-06271-9, 236-238.
4. САВЕЛЬЕВ В.С., СПИРИДОНОВ И.В., БОЛДИН Б.В. Острые нарушения мезентериального кровообращения. Руководство по неотложной хирургии органов брюшной полости. Под ред. В.С.Савельева. «Триада X», Москва, 2004, 281-302.
5. KIBBE MR, HASSON HT. Acute mesenteric ischemia. Sec.6, ch.4 in ACS, 2006.
6. ELLIOT JW in Vascular Surgery. Ed. by R.B. Rutherford, 1984, p. 948.
7. DUNPHY JE. Abdominal pain vascular origin. Am J Med Sci, 192:102, 1936.
8. SHAW RS, RUTLEGE RH. Superior mesenteric artery embolectomy in treatment of massive mesenteric infarction. N.Engl J Med, 1957, 252:595.
9. TIRET L, RIMAN N, HATTON F, FAGNIEZ PL. La chirurgie digestive en France. Une enquete epidemiologique nationale (1978-1982). Gastroenterol. Clin Biol, 1988, 12, 354-360.
10. MUSICANT SE, MONETA GL, TAYLOR LM. Mesenteric revascularization procedures. Sec. 6, ch.16 in ACS.
11. PARK WM, GLOVICZKI P, CHERRY KJ Jr, et al: Contemporary management of acute mesenteric ischemia: factors associated with survival. J Vasc Surg 35:445, 2002
12. RITZ JP, RUNKEL N, BERGER G, et al: [Prognostic factors in mesenteric infarct]. Zentralbl Chir 122:332, 1997.
13. MONETA GL, YEAGER RA, DALMAN R, et al: Duplex ultrasound criteria for diagnosis of splanchnic artery stenosis or occlusion. J Vasc Surg 14:511, 1991.
14. MORASCH MD, EBAUGH JL, CHIOU AC, et al: Mesenteric venous thrombosis: a changing clinical entity. J Vasc Surg 34:680, 2001.

15. BOLEY SJ, KALEYA RN, BRANDT LJ: Mesenteric venous thrombosis. *Surg Clin North Am* 72:183, 1992.
16. CIKRIT DF, HARRIS VJ, HEMMER CG, et al: Comparison of spiral CT scan and arteriography for evaluation of renal and visceral arteries. *Ann Vasc Surg* 10:109, 1996.
17. RHEE RY, GLOVICZKI P, MENDONCA CT, et al: Mesenteric venous thrombosis: still a lethal disease in the 1990s. *J Vasc Surg* 20:688, 1994.
18. ERNST O, ASNAR V, SERGENT G, et al: Comparing contrast-enhanced breath-hold MR angiography and conventional angiography in the evaluation of mesenteric circulation. *AJR Am J Roentgenol* 174:433, 2000
19. TAYLOR LM, MONETA GL, PORTER JM: Treatment of acute intestinal ischemia caused by arterial occlusions. *Vascular Surgery*. Rutherford RB, Ed. WB Saunders Co, Philadelphia, 2000, p 1512.
20. OTTINGER LW. The surgical management of acute occlusion of the superior mesenteric arterz. *Ann Surg*, 1978, 188:72.
21. KAPLAN JL, WEINTRAUB SL, HUNT JP, et al: Treatment of superior mesenteric and portal vein thrombosis with direct thrombolytic infusion via an operatively placed mesenteric catheter. *Am Surg* 70:600, 2004
22. CALIN GA, CALIN S, IONESCU R, et al: Successful local fibrinolytic treatment and balloon angioplasty in superior mesenteric arterial embolism: a case report and literature review. *Hepatogastroenterology* 50:732, 2003.
23. YILMAZ S, GURKAN A, ERDOGAN O, et al: Endovascular treatment of an acute superior mesenteric artery occlusion following failed surgical embolectomy. *J Endovasc Ther* 10:386, 2003.
24. KAZMERS A: Operative management of acute mesenteric ischemia. *Ann Vasc Surg* 12:187, 1998
25. THOMPSON JS, LANGNAS AN, PINCH LW, et al: Surgical approach to short-bowel syndrome. Experience in a population of 160 patients. *Ann Surg* 222:600, 1995.
26. KLEMPNAUER J, GROTHUES F, BEKTAS H, et al: Long-term results after surgery for acute mesenteric ischemia. *Surgery* 121:239, 1997.
27. EDWARDS MS, CHERR GS, CRAVEN TE, et al: Acute occlusive mesenteric ischemia: surgical management and outcomes. *Ann Vasc Surg* 17:72, 2003.
28. SCHOOTS IG, KOFFEMAN GI, LEGEMATE DA et al. Szstematic review of survival after acute mesenteric ischemia according to disease aethiology. *Br J.Surg*, 2004, 91:17

*Prezentat la redactie 09.12.2006*

## CAZURI CLINICE

# NONATHEROSCLEROTIC MYOCARDIAL INFARCTION WITHOUT ST-ELEVATION

Valeriu REVENCO<sup>1</sup>, Rodica PASCAL<sup>2</sup>, Sergiu RUSU<sup>3</sup>,  
Eugeniu RUSSU<sup>4</sup>, Nadejda SAPOJNIC<sup>5</sup>  
*State Medical and Pharmaceutical University "N. Testemițanu"*

<sup>1</sup> MD, Ph, professor Chief of the Cardiology Department

<sup>2</sup> Associate Professor Department of Internal Medicine N1

<sup>3</sup> Associate Professor Department of Anatomical pathology

<sup>4</sup> Junior lecturer Department of Internal Medicine N1

<sup>5</sup> Fellow in Cardiology Department of Cardiology

## Summary

We present a clinical case (a 44-years-old man) of bronchioloalveolar carcinoma with massive pulmonary embolism and nonatherosclerotic ischemia. The patient has been examined by noninvasive methods. The presence of myocardial infarction without ST-elevation (non STEMI) was established by electrocardiography and elevated activity of CK-MB isoenzyme. The nonatherosclerotic etiology of non STEMI was confirmed by the presence of metastasis of bronchioloalveolar carcinoma that compresses the coronary artery at morphopathological examination. Massive pulmonary embolism was another complication of bronchioloalveolar carcinoma and facilitated by the presence of deep venous thrombosis. Evolution of disease was poor and prognosis is unfavorable because of association of many risk factors that lead to patient's death.

## Introduction

The primary malignant heart tumors account for 0.5-10% of all heart tumors. The metastatic heart tumors represent more than 21% of all cardiac tumors.

The most frequently causes of cardiac metastasis are [4]:

- Lung cancer - 28%
- Melanoma - 37%
- Thyroid cancer - 30%

Metastatic spread of tumoral cells in heart is realized by lymphatics, bloodstream and by invasion. Systemic symptoms occur in 30% and include weight loss, anorexia, fever, rised erythrocyte rate sedimentation (ERS) [1,2,3].

Increased level of clotting factors in the blood in some types of cancer, especially pancreatic, lung and ovarian cancers, predispose to thrombosis. Patient with pulmonary embolism and cancer have a higher risk of dying than other patients with pulmonary embolism, and malignant tumors represent the most frequent cause of death in those patients (in 34.7%) [4,5]

Diagnosis of heart tumors is achieved by ECG, ECHO-CG, coronary angiography, myocardial scintigraphy.

Treatment usually is combined (surgical, chemo~ and radio - therapy).

## Notice

A 44-year-old man was brought by ambulance to the Cardiology Division. He experienced intermittent retrosternal chest pain, dyspnoea during exertion, dry caught, low-degree fever (37.6°C), weakness and calfache associated to trombophlebitic nodes.

*History.* He reports a 2-weeks history of retrosternal discomfort at minimal exertion, last about 15 minutes, not fully relieved by nitroglycerin or rest, calfache, ankleache, local swelling, redness, warmth, temperature about 37-38°C and then appear shortness of breath and cough.

The patient did not currently take any medication, he is non-smoker, drank alcohol occasionally. There was no family history of sudden death or coronary artery disease.

*Physical examination* revealed severs general state, calfoedema, tenderness and cords deep in the calf, local swelling and warmth, body temperature was 37.6°C. The result of lymph nodes examination was normal, without evidence of lymphadenopathy. Bilateral breathing sounds were faint, with coarse crackles at the basis of each lung. The blood pressure was 110/70 mmHg, heart rate was 11 b/min with regular rhythm. There was a loud pulmonary second sound.

## Laboratory data

Hematological examination shows a slight leukocytosis (L-10.4x10<sup>9</sup>) with left deviation (segmented neutrophyls - 81%, bands - 9%), ERS -20 mm/h.

Biochemical constituents of blood: glucose and blood lipids were normal. CK-MB isoenzyme activity was elevated (CK-MB - 32 U/L), and liver and kidney biochemistry were normal.

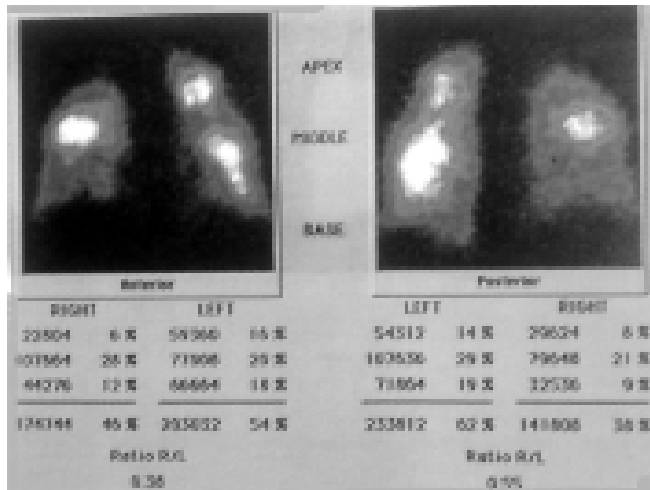


Fig.1. Chest X-ray

Electrocardiography denotes sinus tachycardia, normal QRS axis and signs of subendocardial anteroseptal and apical ischemia (T-wave inversion in  $V_1$ - $V_4$  leads). The next ECG presents changes in electrical axis  $S_1Q_3$  pattern and incomplete right bundle branch block.

Chest X-ray detects oligaemic peripheral lung fields, hilar engorgement of pulmonary artery, proemination of pulmonary artery in the left border of the heart (Fig. 1).

Lung perfusion scans (Fig.2) demonstrates underperfused areas in the apex and base of right lung and middle area of the left lung. In conclusion there are modifications suggestive for pulmonary embolism in the respective vascular areas.



**Fig.2. Lung perfusion scans**

Ultrasound examination (Fig.3) detects an adrenal mass in the right gland.



**Fig.3. Ultrasound examination**

Echocardiography shows a slight dilatation of right ventricle (RV – 28 mm). There were no signs of regional wall motion abnormalities with LV function preserved. The peak pulmonary artery pressure was 45 mmHg.

On the basis of clinical and paraclinical dates it was suspected the diagnosis of acute coronary syndrome without ST-segment elevation (possible non STEMI). Non massive pulmonary embolism. Deep venous thrombosis.

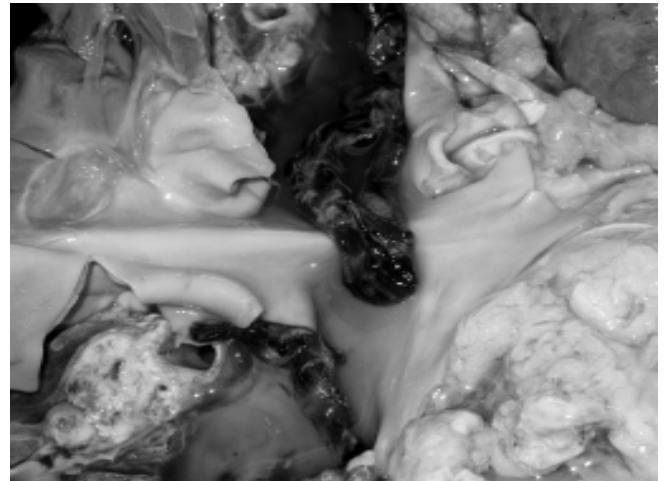
Administered treatment consist of anticoagulant therapy (Clexan 1mg/kg bid s/c), antiplatelet agents (Aspirin 75 mg/day), beta-blockers (Metoprolol 25 mg bid.), nitrates (isosorbid mononitrate 20 mg bid) and antibiotics (Cefoperasone 2 g/day)

In 4 hours after hospitalization the patient was getting worse; the chief complaint was major dyspnoea, persistent hypotension

and patient died despite all emergency measures performed. It was suspected the massive pulmonary embolism.

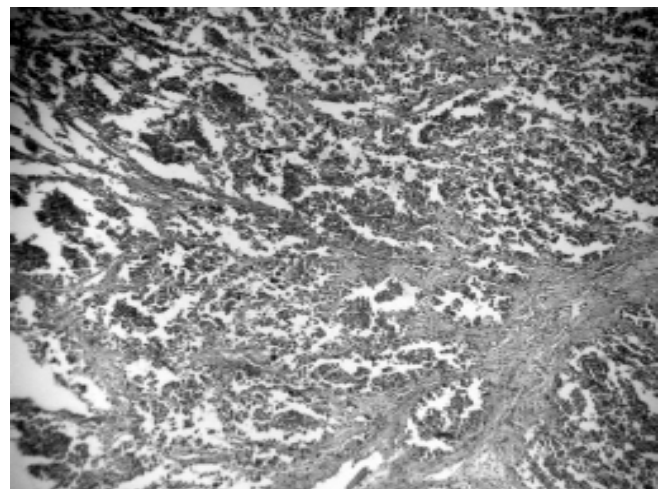
### Pathological discussion

Morphopathological examination revealed massive thrombus (Fig.4) in the pulmonary artery, pulmonary infarction and multiple metastases in heart, liver, kidney, bronchopulmonary lymph nodes, and right adrenal gland.

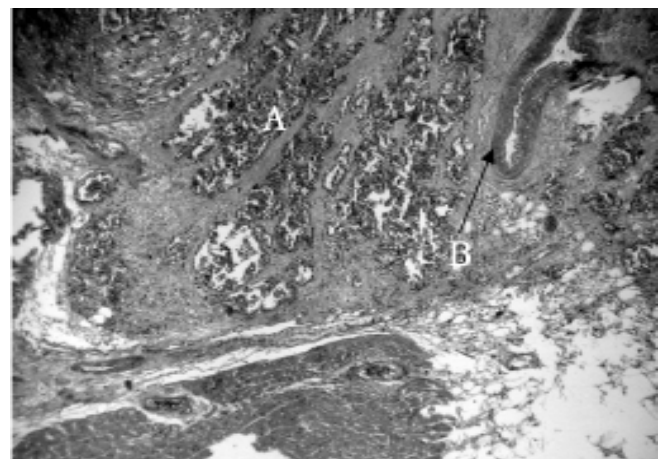


**Fig.4. Massive thrombus in the pulmonary artery**

Histopathologically was detected bronchioloalveolar carcinoma (Fig.5) with primary location in the right lung.



**Fig.5. Bronchioloalveolar carcinoma**



**Fig.6. Myocardium with metastasis (A) of bronchioloalveolar carcinoma that compress the coronary artery (B)**

In the figure 6 it is possible to see myocardium with metastasis of bronchioloalveolar carcinoma that compress the coronary artery and determine nonatherosclerotic ischemia, so probably that was the cause of ECG modification and elevated activity of CK-MB isoenzyme.

The cancerigenic intoxication was complicated by pulmonary embolism and pulmonary infarction that caused the patient's death.

### Discussion

This case presents a peculiar interest because of the fact that ischemia unassociated with atherosclerosis has never been reported in malignant tumors. The existence of ischemia was proved by ECG changes and increased CK-MB activity. The explanation of pathophysiological mechanism may be the compression of coronary artery by the metastasis of bronchioloalveolar carcinoma in myocardium, as it was illustrated at hystopathological examination (Fig. 6)

Metastatic tumors in the heart represent about 21% of all heart tumors [4,5,6]. The most frequently causes of cardiac metastasis are: lung cancer - 28%, melanoma - 37%, thyroid cancer - 30%.

Metastatic spread of tumoral cells in heart is realized by lymphatics, bloodstream and by invasion. Systemic symptoms occur in 30% and include weight loss, anorexia, fever, rised erythrocyte rate sedimentation (ERS) [3].

Several small studies have indicated an association between deep venous thrombosis (DVT) or pulmonary embolism (PE) and a subsequent diagnosis of cancer, but the subject is controversial [7,8].

According to the data of nationwide study of a cohort of patients with DVT/PE drawn from Danish National Registry for the years 1977-1992, 45% of the patients given a diagnosis of cancer within one year after hospitalization for thrombembolism, had distant metastases at the time of the diagnosis of cancer. There was strong association of PE with several cancers, most pronounced for those of the pancreas, ovary, liver and brain. This fact can be explained by increased blood level of procoagulants.

An association between venous thromboembolic disease is well documented and recent studies suggest that patients with so-called idiopathic PE develop subsequent malignant neoplasms in 10% of cases [1], but various risk factors for venous thromboembolism obviously act together. According to a recent French multicentre registry [2,9] almost one in two cases of PE and DVT occurred in the absence of a predisposing factors.

Natural history and prognosis: The prognosis of treated non-massive PE is mainly dependent on co-existing illnesses such as malignancy or cardiovascular diseases. Factors, associated with higher mortality are advanced age, cancer, stroke and cardiovascular diseases.

In conclusion, an aggressive search for a hidden cancer in patients with a primary DVT or PE is not warranted but there was strong evidence that proves the higher risk of death in patients with PE and cancer.

### References:

1. BASSO C, VALENTE M, POLETTI A, ET AL: Surgical pathology of primary cardiac and pericardial tumors. *Eur J Cardiothorac Surg* 12:730-738, 1997.
2. BURKE A, VIRMANI R: Tumors of the Heart and Great Vessels. *Atlas of Tumor Pathology—5rd series. Armed Forces Institute of Pathology*, 2006.
3. FERRARI E, BAUDOUY M, CERBONY P et al Clinical epidemiology of venous thromboembolic disease. Results of French multicentre registry. *Eur Heart J* 1997.; 18:685-62.
4. GOODWIN JF: Symposium on cardiac tumors: The spectrum of cardiac tumors. *Am J Cardiol* 21:307, 2000.
5. GIUNTINI C, DI ROCCO G, MARINI C et al. Epidemiology. *Chest* 1995; 107(Suppl I):3S-9S.
6. HANSON EC: Cardiac tumors: A current perspective. *NY State Med* 92:41, 1992.
7. HENRIK TOFT SORENSEN. LENE MELLEMKJOER, K FLEMMING HALD STEFFENSEN et al. The risk of a diagnosis of cancer after primary deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *NEJM* 2006
8. MOLINA JE, EDWARDS JE, WARD HB: Primary cardiac tumors: Experience at the University of Minnesota. *Thorac Cardiovasc Surg* 38:183-191, 2004.
9. ST. JOHN SUTTON MG, MERCIER L, GULIANI ER, LIE JT: Atrial myxomas: A review of clinical experience in 40 patients. *Mayo Clin Proc* 55:371, 2001.