

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
IP UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU”

Cu titlu de manuscris

C.Z.U: 616.345-089.8-07+ 611.3

PLEȘCO ELENA

ANALIZA COMPARATIVĂ A EFICACITĂȚII DIFERITOR
METODE DE PROTEJARE LOCALĂ A ANASTOMOZEI PE
COLON

321.13 - Chirurgie

Teză de doctor în științe medicale

Conducător științific:

Ghidirim Gheorghe,

Dr. hab. în med., prof. univ.

Academician al AȘM

(321.13 - chirurgie)

Consultant științific:

Mișin Igor,

Dr. hab. în med., prof. cerc.

(321.20 - oncologie și radioterapie)

Autorul:

CHIȘINĂU, 2024

© PLEȘCO ELENA, 2024

CUPRINS

ADNOTARE (română, rusă, engleză)	6
LISTA ABREVIERILOR	9
INTRODUCERE	10
1. ASPECTELE CONTEMPORANE ALE ETIOLOGIEI, PATOGENEZEI, FACTORILOR DE RISC, DIAGNOSTICULUI, MANAGEMENTULUI ȘI METODELOR DE PREVENIRE A DEHISCENȚEI ANASTOMOZEI PE COLON ...	17
1.1 Etiologia, patogeniza și factorii de risc a dehiscentei anastomotice	17
1.2 Tendințe contemporane în tactica de tratament a dehiscentei anastomozei colonice	29
1.3 Markerii de laborator și valoarea metodelor instrumentale în diagnosticul dehiscentei anastomotice	32
1.4 Tendințe actuale în protejarea locală a anastomozei pe colon	34
1.5 Concluzii la capitolul 1.....	41
2. MATERIALE ȘI METODELE ALE STUDIILOR EXPERIMENTALE ȘI CLINICE...	42
2.1 Protocolul studiului experimental	42
2.2 Caracteristica generală a materialului clinic și metodelor de cercetare (de laborator și instrumentale).....	46
2.3 Concluzii la capitolul 2.....	58
3. EVALUAREA EXPERIMENTALĂ A METODELOR OPTIMALE DE PROTEJAREA LOCALĂ A ANASTOMOZEI PE COLON.....	59
3.1 Aprecierea procesului aderențial abdominal și evaluarea presiunii de explozie ale anastomozelor colonice protejate și neprotejate	59
3.2 Caracteristica morfo-funcțională a anastomozelor colonice experimentale	62
3.2.1 Evaluarea morfologică a procesului de vindecare a anastomozei colonice neprotejate.....	63
3.2.2 Evaluarea particularităților morfologice a anastomozei protejate prin aplicarea ATL..	73
3.2.3 Evaluarea morfologică a anastomozei protejate prin aplicarea locală a PC.....	79

3.2.4 Evaluarea particularităților morfologice a anastomozei protejate cu PC și ATL.....	83
3.2.5 Evaluarea particularităților morfologice a anastomozelor protejate prin aplicarea PCST.....	86
3.2.6 Evaluarea particularităților morfologice a anastomozei protejate prin aplicarea AC....	91
3.3 Concluzii la capitolul 3	95
4. PARTICULARITĂȚILE MORFOLOGICE ALE VINDECĂRII ANASTOMOZEI COLONICE ÎN CONDIȚII EXPERIMENTALE	96
4.1 Analiza statistică proceselor histopatologice de vindecarea anastomozei pe colon	96
4.2 Analiza complicațiilor în studiu morfologic	105
4.3 Concluzii la capitolul 4	110
5. REZULTATELE UTILIZĂRII DIFERITOR SUBSTANȚE PENTRU PROTEJAREA ANASTOMOZEI PE COLON (STUDIU CLINIC)	111
5.1 Evaluarea factorilor de risc și aprecierea impactului lor în apariția dehiscentei anastomotice	111
5.2 Rezultatele imediate de utilizare a diverselor metode de protejare locală a anastomozelor pe colon	119
5.3 Concluzii la capitolul 5	127
CONCLUZII GENERALE.....	128
RECOMANDĂRI PRACTICE.....	129
BIBLIOGRAFIE	130
ANEXE	152
Anexa 1. Stadializarea neoplaziilor colonice conform criteriilor TNM.....	152
Anexa 2. Certificat de inovator „Securizarea anastomozei colonice prin aplicarea locală a plasmei cu concentrația sporită de trombocite”	153
Anexa 3. Certificat de inovator „Securizarea anastomozei colonice prin aplicarea locală a adezivului tisular latex”	155
Anexa 4. Certificat de înregistrare a obiectelor dreptului de autor și drepturilor conexe „Stadializarea evolutivă a proceselor reparative în anastomoză pe colon”	157

Anexa 5. Certificat de inregistrare a obiectelor dreptului de autor și drepturilor conexe „Argumentarea utilizării adezivelor sintetice în protejarea locală a anastomozei pe colon”	158
DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII	159
CV-ul AUTORULUI	160

ADNOTARE

Pleşco Elena “Analiza comparativă a eficacității diferitor metode de protejare locală a anastomozei pe colon”. Teză de doctor în științe medicale, Chișinău 2024. Teza constă din introducere, 5 capitole, concluzii, recomandări practice, bibliografie 248 de titluri, 129 pagini conținut de bază, 18 tabele, 182 figuri. Rezultatele obținute sunt publicate în 25 de lucrări științifice.

Cuvinte cheie: dehiscența anastomozei colonice, anastomoză primară, adezivul tisular latex, plasma cu concentrația sporită de trombocite, adeziv cianoacrilat, pelicula de colagen.

Domeniul de studiu: 321.13 – chirurgie.

Scopul lucrării: Optimizarea rezultatelor intervențiilor chirurgicale pe colon cu aplicarea anastomozei prin argumentarea clinico-experimentală a eficacității utilizării diferitor metode pentru protejarea locală a zonei anastomotice.

Obiectivele lucrării: (1) Studiarea experimentală a particularităților morfologice ale proceselor reparative în dependență de substanța utilizată pentru protejarea locală a zonei anastomotice; (2) evaluarea experimentală a eficacității substanțelor biologice și sintetice prin prisma aprecierii exprimării procesului aderențial intraabdominal și a presiunii de explozie a anastomozei colonice; (3) determinarea potențialelor factorilor de risc și evaluarea impactului lor asupra apariției dehiscenței anastomozei colonice; (4) aprecierea valorii procalcitoninei în monitorizarea dehiscenței anastomozei pe colon; (5) evaluarea clinică a eficacității utilizării substanțelor biologice și sintetice pentru protejare locală a anastomozei colonice prin studierea rezultatelor postoperatorii.

Noutatea și originalitatea științifică: În baza cercetării experimentale au fost stabilite etapele principale a proceselor regenerativ-reparative în zona anastomozei pe colon cu elaborarea consecutivității acestor procese cuantificată de noi în 4 etape morfologice. Au fost stabilite particularitățile proceselor regenerative în dependența de substanța aplicată pe zona anastomozei cu scop de protecție locală. În baza datelor studiului prezent, a fost determinată eficacitatea substanțelor atât biologice, cât, și sintetice. Experimental a fost demonstrată eficacitatea ATL și PCST ce s-a manifestat prin creșterea presiunii de explozie a anastomozei; morfologic prin intensificarea proceselor regenerativ-reparative. Corespunzător, au fost stabilite metode optime de protejare a anastomozei pe colon prin aplicarea locală a ATL și PCST. În baza evaluării clinice au fost stabiliți factorii de risc în apariția dehiscenței anastomozei colonice. Valoare statistic semnificativă dețin următoarele: (1) vârsta pacientului peste 60 ani, (2) ASA \geq 3, (3) CLS mai mult de 11 puncte, (4) PROCOLE index mai mult de 4.83. În baza evaluării analizelor de laborator, în special, nivelului de procalcitonină a fost demonstrat, că în cazul perioadei postoperatorii complicate cu dezvoltarea DAC are loc majorarea nivelului procalcitoninei la a 3-a, a 5-a și a 7-a zi după intervenție chirurgicală ($p < 0.0001$) vs perioada postoperatorie necomplicată, unde a avut loc creșterea nesemnificativă a nivelului seric a procalcitoninei la a 3-a zi postoperator, cu scăderea ulterioară la a 5-a și a 7-a zi postoperator. Așa dar, a fost dovedită valoarea procalcitoninei, ca markerul serologic în diagnosticarea dehiscenței anastomozei pe colon.

Problema științifică soluționată: constă în studierea dinamicii proceselor regenerativ-reparative în zona anastomozei colonice în mod experimental, precum și determinarea metodelor optime pentru protejarea anastomozei pe colon; aprecierea valorii factorilor de risc în apariția DAC în condiții clinice.

Semnificația teoretică: Au fost stabilite metodele optime de protejare locală a anastomozei pe colon în baza cercetării proceselor reparative a anastomozei, aprecierea exprimării procesului aderențial și determinarea presiunii de explozie a anastomozei colonice. A fost estimată valoarea factorilor de risc în apariție dehiscenței anastomotice și studiată eficacitatea procalcitoninei pentru diagnosticarea acesteia.

Valoarea aplicativă a lucrării: Clinico-experimental au fost stabilite și argumentate substanțele optime biologice și sintetice, care pot fi utilizate pentru protejare locală a anastomozei pe colon. A fost apreciat impactul factorilor de risc în dezvoltarea dehiscenței anastomotice. A fost stabilită valoarea procalcitoninei în diagnosticarea dehiscenței anastomozei pe colon.

Implementarea rezultatelor științifice: Au fost elaborate și implementate metode noi de tratament al pacienților cu patologie chirurgicală a colonului în 4 secții de chirurgie ale IMSP Institutului de Medicină Urgentă (Chișinău) și în procesul didactic în Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, la Catedra de chirurgie nr. 1 „Nicolae Anestiadi”.

РЕЗЮМЕ

Плешко Елена «Сравнительный анализ эффективности различных методов локальной защиты толстокишечного анастомоза» Диссертация на соискание степени кандидата медицинских наук, Кишинев, 2024. Диссертация состоит из введения, 5-и глав, выводов, практических рекомендаций, библиографии из 248 наименований, 129 страниц основного текста, 18 таблиц, 182 рисунка. Полученные результаты были опубликованы в 25 научных работах.

Ключевые слова: несостоятельность толстокишечного анастомоза, первичный анастомоз, тканевой латексный клей, плазма, обогащенная тромбоцитами, цианоакрилатный клей, коллагеновая пленка.

Область исследования: 321.13 – хирургия.

Цель работы: Улучшение результатов хирургических вмешательств на толстом кишечнике с наложением анастомоза посредством клиничко-экспериментального обоснования эффективности использования различных веществ для локальной защиты зоны анастомоза.

Задачи исследования: (1) экспериментальное изучение особенностей репаративных процессов, в зависимости от вещества, использованного для локальной защиты анастомоза (2) экспериментальное определение эффективности биологических и синтетических веществ, посредством определения выраженности внутрибрюшного спаечного процесса и давления разрыва анастомоза; (3) определение факторов риска и их значимости в развитии несостоятельности толстокишечного анастомоза; (4) оценка роли прокальцитонина для мониторинга несостоятельности толстокишечного анастомоза; (5) клиническая оценка эффективности использования биологических и синтетических веществ для локальной защиты зоны толстокишечного анастомоза посредством изучения послеоперационных результатов.

Новизна и оригинальность исследований: экспериментально были установлены основные этапы репаративных процессов в зоне анастомоза. Нами было выделено 4 основных морфологических этапа. Были изучены особенности репаративных процессов, в зависимости от вещества, использованного для локальной защиты зоны анастомоза. Экспериментально была продемонстрирована эффективность латексного клея и плазмы, обогащенной тромбоцитами, посредством роста давления разрыва анастомоза; морфологически - интенсификацией репаративных процессов. Были установлены оптимальные методы защиты толстокишечного анастомоза посредством локального использования тканевого латексного клея и плазмы, обогащенной тромбоцитами. Клинически, были установлены статистически значимые факторы риска развития несостоятельности толстокишечного анастомоза: (1) возраст старше 60 лет, (2) ASA \geq 3, (3) CLS >11-и пунктов, (4) PROCOLE index >4.83. В послеоперационном периоде, осложненным развитием несостоятельности анастомоза, отмечалось повышение уровня прокальцитонина на 3-ий, 5-ый и 7-ой день ($p < 0.0001$) vs неосложненный, где имело место увеличение прокальцитонина на 3-ий день с последующим уменьшением на 5-ый и 7-ой день. Таким образом, была доказана, роль прокальцитонина, как, маркера в диагностике несостоятельности толстокишечного анастомоза.

Решенная научная задача: состоит в экспериментальном изучении динамики репаративных процессов в зоне толстокишечного анастомоза, определении оптимальных методов защиты анастомоза, клиническом определении роли факторов риска в развитии несостоятельности толстокишечного анастомоза.

Теоретическая значимость: были установлены оптимальные методы локальной защиты толстокишечного анастомоза, на основании изучения особенностей репаративных процессов в зоне анастомоза, определения выраженности спаечного процесса и давления разрыва толстокишечного анастомоза. Была оценена роль факторов риска в развитии несостоятельности толстокишечного анастомоза, была изучена эффективность прокальцитонина в ее диагностике.

Практическая значимость: были обоснованы оптимальные методы локальной защиты анастомоза. Оценена значимость факторов риска в развитии несостоятельности и роль прокальцитонина в ее диагностике.

Внедрение научных результатов: Были созданы и внедрены новые методы лечения пациентов с хирургической патологией толстого кишечника в 4-х хирургических отделениях Института Ургентной Медицины (Кишинев) и в педагогический процесс Государственного Медицинского и Фармацевтического Университета „Николае Тестемицану”, Кафедры Хирургии № 1 „Николае Анестиади”.

SUMMARY

Pleshco Elena “Comparative analysis of the effectiveness of various methods for local protection of colonic anastomosis”. Thesis for the scientific degree of MD, PhD, Chisinau, 2024. The thesis includes introduction, 5 chapters, conclusions, practical recommendations, bibliography of 248 sources, 129 pages of basic text, 182 figures, 18 tables. The obtained results were published in 25 scientific works.

Key words: anastomotic leakage, primary anastomosis, latex tissue adhesive, platelet-rich plasma, cyanoacrylate adhesive, collagen patch

The research domain: 321.13 – surgery.

Aim of study: To improve of the results of surgical treatment on the colon with anastomosis performing by clinical and experimental argumentation of the efficacy of using of different substances for local protection of anastomotic zone

The research objectives: (1) experimental studying of the morphological particularities of reparative processes depending on the substance used for local protection of the anastomotic area; (2) experimental evaluation of effectiveness of biological and synthetic substances through the prism of the appreciation of the expression of the intra-abdominal adhesion process and the burst pressure of colonic anastomosis; (3) determination of risk factors and assessment of their impact in the development of anastomotic leakage; (4) assessment of the value of procalcitonin in the monitoring of anastomotic leakage; (5) clinical evaluation of the effectiveness of the use of biological and synthetic substances for local protection of the anastomotic area by studying of postoperative results.

The novelty and the scientific originality: In experimental study the principal steps of the regenerative-reparative processes in the anastomotic zone were established, quantified by us in 4 main morphological steps. The particularities of the reparative processes, depending on the substance applied on the anastomotic zone for its local protection were studied. Based on the data obtained in this study the efficacy of the synthetic and biological substances was established. Experimentally, the efficacy of latex tissue adhesive and platelet-rich plasma was demonstrated which manifested by increasing of explosion pressure of colonic anastomosis; morphologically by acceleration of the regenerative-reparative processes. Accordingly, the optimal methods for local protection of anastomosis with latex tissue adhesive and platelet-rich plasma were established. Based on the clinical study, risk factors for the development of the anastomotic leakage were established. The following are statistically significant: (1) age > 60 years, (2) ASA \geq 3, (3) CLS more than 11 points, (4) PROCOLE index more than 4.83. Based on the laboratory study, in particular, the level of procalcitonin the following was demonstrated: in the postoperative period complicated with anastomotic leakage, there was increasing of the level of procalcitonin on the 3rd, 5th and 7th postoperative days (<0.0001) vs noncomplicated postoperative period, where there was nonsignificant increasing of the level of procalcitonin on the 3rd day, followed by decreasing on the 5th and 7th postoperative days. Thus, the value of procalcitonin as a serological marker in the diagnosis of anastomotic leakage has been proven.

The scientific solved problem consists in studying the dynamics of the regenerative-reparative processes in the area of the colonic anastomosis experimentally, as well as determining the optimal methods for protection of the colonic anastomosis; assessing the value of risk factors in the occurrence of anastomotic leakage in clinical conditions.

The theoretical significance: clinic-experimental argumentation of the optimal methods for local protection of colonic anastomosis, based on the study of particularities of the reparative processes in the area anastomosis, determining of severity of the abdominal adhesions and determining of explosion pressure of colonic anastomosis. The value of risk factors in the development of anastomotic leakage was assessed. The efficacy of procalcitonin for diagnosis of anastomotic leakage was studied.

The applicative value of the work: the optimal methods were established clinically and experimentally which can be used for local protection of colonic anastomosis. The value of risk factors in the development of anastomotic leakage was assessed. The efficacy of procalcitonin for diagnosis of anastomotic leakage was studied.

The implementation of the scientific results: As a result of the present study new treatment procedures for patients with surgical pathology of large bowel were formed and introduced in the 4 surgical departments of the Chisinau Institute of Urgent Medicine, as well as in the training curricula at the Medical and Pharmacy University „Nicolae Testemitsanu”, Surgical Department N.1 „Nicolae Anestiadi”.

Lista abrevierilor

AC - Adeziv cianoacrilat
AN – Anastomoză neprotejată
ATL – Adeziv tisular latex
AP - Anastomoză primară
ASA - American Society of Anesthesiologists
ATP - Alimentarea totală parenterală
CLS – Colon Leakage Score
TC – Tomografia computerizată
DAC - Dehiscența anastomozei pe colon
H&E - Hematoxilină și eozină
IMSP IMU - Instituția Medico-Sanitară Publică Institutul de Medicină Urgentă
NS - Statistic ne semnificativ
NO – Monoxid de azot
MMP - Matrix-metaloproteinaze
PMN - Polimorfonucleare
PC - Pelicula de colagen
PC-reactivă - Proteină C-reactivă
PCST - Plasma cu concentrația sporită de trombocite
PROCOLE - Prognostic Colorectal Leakage
STEC - Side-to-End Colostomy
VG - Van Gieson

INTRODUCERE

Actualitatea temei. Dehiscenta anastomozei pe colon (DAC), până în prezent, rămâne a fi una dintre problemele cele mai complexe și controversate în chirurgia colorectală, cât în cea programată, atât și, în special, în aceea de urgență. DAC reprezintă cea mai serioasă complicație a chirurgiei colorectale, care este asociată cu mortalitatea și morbiditatea sporită [1].

Descrierea situației în domeniul de cercetare și identificarea problemelor de cercetare.

DAC reprezintă o problemă importantă pentru sănătatea publică cu impact medico-social și economic major [2, 3]. În pofida performanțelor raportate în medicină, în special, în chirurgia colorectală, DAC a fost și rămâne a fi una din cele mai periculoase complicații postoperatorii [4, 5], fără tendință semnificativă de reducere. Durata aflării pacientului în staționar în cadrul apariției acestei complicații crește de 8-10 ori [6, 7].

DAC reprezintă o problemă care poate apărea la orice nivel al tractului digestiv, dar în cadrul chirurgiei colorectale incidența ei atinge cele mai înalte cifre. Conform datelor literaturii de specialitate, incidența acestei complicații oscilează în limite destul de largi: de la 1%-12% [8-13] până la 19-32% [14]. Deosebit de stringentă această problemă este în chirurgia colorectală de urgență [15], în special, în condiții de ocluzie intestinală joasă și atinge cifre înalte până la 9-13% [16]. În cadrul intervențiilor programate incidența dehiscentei anastomotice este de 2-7% [17-19], iar în cazul intervențiilor chirurgicale la nivelul rectului ajunge până la 7-15% [20]. În chirurgia cancerului rectal DAC este nu numai factorul decisiv al mortalității [21], dar se asociază și cu incidența sporită de recidivă locală a cancerului și cu durata redusă de supraviețuire [22]. DAC este una dintre complicațiile, care frecvent necesită intervenție chirurgicală repetată. Majoritatea relaparotomiilor se efectuează după 2 zile de la prima apariție măcar al unui parametru pozitiv a DAC, cu întârzierea în mediu de 3.5 zile [23].

Mortalitatea postoperatorie reprezintă unul dintre indicii de calitate al serviciului medical. Mortalitatea postoperatorie în cadrul apariției acestei complicații oscilează în limite vaste de la 6%-30% [24, 25] până la 50% [26], și poate avea loc pe parcursul primei luni după intervenția chirurgicală [27]. DAC se datorează 1/3 din mortalitatea postoperatorie în cadrul chirurgiei colorectale, iar la pacienții ce au supraviețuit se determină o creștere considerabilă a duratei de spitalizare [28].

În prezent, definiție universală, unanim acceptată a DAC nu există. Contraversele sunt determinate de absența criteriilor concrete clinico-instrumentale de definire. Patogeneza dezvoltării acestei complicații până în prezent rămâne pe deplin neelucidată. Se consideră că fluxul sanguin local, contaminarea bacteriană, tehnica aplicării anastomozei, urgența intervenției

chirurgicale, aplicarea anastomozei pe colon nepregătit, lipsa experienței chirurgului sunt factori ce predispun la apariția acestei complicații [27, 29]. Majoritatea factorilor de risc a dehiscentei anastomotice descriși în literatura de specialitate, rămân și actualmente contradictorii și discutabili.

Manifestările clinice ale dehiscentei anastomotice sunt variabile în dependență de localizare, dimensiunile defectului și țesuturile adiacente, care sunt implicate nemijlocit în proces și pot participa la delimitarea lui [30].

Diagnosticarea precoce și intervenția chirurgicală efectuată la timp poate ameliora considerabil rezultatul final. Diagnosticul, în primul rând, se bazează pe tabloul clinic, care poate fi atenuat din cauza aplicării blocului epidural [31], administrării preparatelor analgezice, inclusiv și cele opioide, terapiei antibacteriene, infuzionale.

Creșterea nivelului indicilor inflamatorii în sângele periferic poate fi semnificativ, dar acuratețea și specificitatea metodei este joasă și, respectiv, schimbările apar cu o întârziere semnificativă. Actualmente multiple studii sunt axate pe depistarea markerilor, care pot fi utilizați pentru diagnosticarea precoce a DAC [32]. Recent, în calitate de marker precoce a DAC, a fost descrisă proteină C-reactivă, care reprezintă indicatorul real al complicațiilor infecțioase, care apar după rezecții rectale [33] sau proceduri colorectale electivă [34], dar este un parametru nespecific și inutil pentru diferențierea complicațiilor infecțioase [35]. Un alt marker serologic este procalcitonina, care poate fi utilizată pentru diagnosticarea precoce a infecției după intervenții chirurgicale [36].

În prezent, se realizează evaluarea parametrilor, cu valoare pronostică la pacienții cu patologie oncologică colorectală. În acest aspect se studiază rolul D-dimerilor. Conform datelor lui Kilic și coaut., (2008) concentrația crescută a D-dimerilor, stadia după Duke și forma histologică a tumorii prezintă factori independenți de prognostic [37].

Severitatea dehiscentei anastomotice și necesitatea tratamentului adecvat cere un diagnostic prompt și urgent, care este bazat, de asemenea, și pe date imagistice. Frecvent diagnosticul este dificil, și devine evident dar după câteva zile de supraveghere minuțioasă [38]. În acest caz intervalul de timp între intervenția chirurgicală și diagnosticarea acestei complicații poate varia de la 8 până la 13 zile [39]. Ocazional, DAC poate fi depistată în timpul laparotomiei, iar uneori, spre regret, la autopsie [40].

Actualmente se realizează numeroase studii pentru cercetarea și elaborarea metodelor de protejare a anastomozei colonice. În acest scop a fost propusă aplicarea locală a diferitor substanțe, atât biologice, cât și sintetice, utilizarea stenturilor colonice intraluminale, aplicarea procedurii STEC, etc.

Dehiscenta anastomozei pe colon reprezintă una dintre cele mai stringente și dificile probleme a chirurgiei colorectale contemporane. Importanța științifică, practică și socială a problemei luate în cercetare reiese din lipsa unui consens unanim acceptat privind criteriilor de definire a problemei, valoarea factorilor de risc și principiilor de bază în abordarea diagnostico-curativă.

Scopul lucrării: Ameliorarea rezultatelor aplicării anastomozei pe colon prin argumentarea clinico-experimentală a eficacității utilizării diferitor substanțe pentru protejarea locală a zonei anastomotice.

Obiectivele cercetării:

1. Studiarea experimentală a particularităților morfologice ale proceselor reparative în dependență de substanța utilizată pentru protejarea locală a zonei anastomotice.
2. Evaluarea experimentală a eficacității substanțelor biologice și sintetice prin prisma aprecierii exprimării procesului aderențial intraabdominal și a presiunii de explozie a anastomozei colonice.
3. Determinarea factorilor de risc și evaluarea impactului lor asupra apariției dehiscentei anastomozei colonice.
4. Aprecierea valorii procalcitoninei în monitorizarea dehiscentei anastomozei pe colon.
5. Evaluarea clinică a eficacității utilizării substanțelor biologice și sintetice pentru protejare locală a anastomozei colonice prin studierea rezultatelor postoperatorii.

Metodologia cercetării științifice: Cercetarea prezentă include – 2 etape: studiu experimental preclinic pe animale (șobolani) și studiu clinic. În condiții experimentale a fost apreciată eficacitatea și inofensivitatea diferitor substanțe sintetice și biologice pentru protejarea anastomozei pe colon cu determinarea substanței optimale pentru acest scop.

La baza cercetării clinice se află analiza prospectivă și retrospectivă a rezultatelor investigațiilor și tratamentului pacienților cu patologie chirurgicală a colonului, din care lotul de control – L₀ a constituit pacienți, cărora le-a fost aplicată anastomoză colonică neprotejată (aa. 2010-2016), lotul de cercetare – L₁ - pacienți, cărora le-a fost aplicată anastomoză pe colon protejată prin aplicarea locală a adezivului tisular latex (ATL) și a plasmei cu concentrație sporită de trombocite (PCST), aa. 2014-2016. Criteriul principal al repartizării pacienților pe loturi a servit utilizarea substanțelor sintetice și biologice pentru protejarea locală a anastomozei pe colon.

Drept criterii de excluderea au fost: refuzul pacientului de a participa în studiu, vârsta până la 18 ani, tromboză mezenterială, peritonită difuză.

Au fost studiați factorii de risc ai dehiscentei anastomotice și impactul lor în apariție complicației respective. Perioada postoperatorie la pacienții cu anastomoză pe colon a fost monitorizată prin supraveghere clinico-obiectivă, termometrie. Drept metode de cercetare s-au utilizat: testele standard de laborator (analiza generală a sângelui, analiza biochimică, coagulograma, ionograma); markerii procesului inflamator (proteină C-reactivă, procalcitonină); precum și metode instrumentale (Ro-grafia toracică și abdominală, fistulografie, ultrasonografie abdominală, tomografia computerizată); metode morfologice și statistice.

Noutatea și originalitatea științifică: În baza cercetării experimentale au fost stabilite etapele principale ale proceselor regenerativ-reparative în zona anastomozei pe colon cu elaborarea consecutivității acestor procese cuantificată de noi în 4 etape morfologice. De asemenea, au fost stabilite particularitățile proceselor regenerative în dependență de substanța aplicată pe zona anastomozei cu scop de protecție locală. În bază datelor studiului prezent, a fost determinată eficacitatea substanțelor atât biologice, cât, și sintetice. Experimental a fost demonstrată eficacitatea ATL și PCST ce s-a manifestat prin creșterea presiunii de explozie a anastomozei iar morfologic prin intensificarea proceselor regenerativ-reparative. Corespunzător, au fost stabilite metode optime de protejarea anastomozei pe colon prin aplicarea locală a ATL și PCST.

În baza evaluării clinice au fost stabiliți factorii de risc în apariția dehiscentei anastomozei colonice. Valoare statistic semnificativă dețin următorii factori: (1) vârsta pacientului peste 60 ani ($p < 0.05$), (2) ASA ≥ 3 ($p < 0.05$), (3) CLS mai mult de 11 puncte ($p < 0.01$), (4) PROCOLE index mai mult de 4.83 ($p < 0.05$). Alți factori evaluați în mod separat, cum ar fi: sexul, indexul masei corporale, urgența intervenției chirurgicale, modalitatea de aplicarea anastomozei pe colon, tipul de operație, aplicarea stomei de protecție, durata intervenției chirurgicale, etc., nu au valoare statistic veridică pentru dezvoltarea DAC.

În bază evaluării analizelor de laborator, în special, nivelului de procalcitonină a fost demonstrat, că în cazul perioadei postoperatorii complicate cu dezvoltarea DAC are loc majorarea nivelului procalcitoninei la a 3-a, a 5-a și a 7-a zi după intervenție chirurgicală ($p < 0.0001$) vs perioada postoperatorie necomplicată, unde a avut loc creșterea nesemnificativă a nivelului seric a procalcitoninei la a 3-a zi postoperator, cu scăderea ulterioară la a 5-a și a 7-a zi postoperator. Așa dar, a fost dovedită valoarea procalcitoninei, în calitate de marker serologic în diagnosticarea DAC.

Problema științifică soluționată constă în studierea dinamicii proceselor regenerativ-reparative în zona anastomozei colonice în mod experimental, precum și determinarea metodelor optime pentru protejarea anastomozei pe colon; aprecierea valorii factorilor de risc în apariția DAC în condiții clinice.

Valoarea aplicativă a lucrării: Au fost stabilite particularitățile procesului regenerativ-reparativ în zona anastomozei, cu aprecierea eficacității substanțelor utilizate pentru protejarea locală a zonei anastomotice. În studiu sunt prezentate valorile diferitor factori de risc a dehiscentei anastomotice și impactul lor în apariția DAC. S-au prezentat în detalii particularitățile testelor standarde de laborator și markerilor serologici în dependență de timpul apariției și tipul dehiscentei anastomotice. A fost studiată și prezentată informativitatea utilizării procalcitoninei în diagnosticarea precoce a DAC. Sunt prezentate recomandările practice cu necesitatea aprecierii riscului apariției dehiscentei anastomozei pe colon. S-au elaborat și introdus aspectele tehnice raționale ale intervențiilor chirurgicale cu riscul sporit a apariției DAC, bazate pe utilizarea ATL și PCST pentru protejarea zonei anastomozei.

Implementarea rezultatelor științifice: În baza cercetării, au fost implementate noi metode de diagnostic și tratament al pacienților cu patologia chirurgicală a colonului în patru secții de chirurgie și endoscopie a IMSP Institutului de Medicină Urgentă (Chișinău, Republica Moldova) și în procesul didactic al Catedrei de chirurgie nr. 1 „Nicolae Anestiadi”.

Aprobarea rezultatelor științifice. Rezultatele științifice obținute pe parcursul realizării lucrării au fost prezentate și discutate în cadrul forurilor științifice naționale și internaționale: International Conference of Young Researchers X edition (Chișinău, 2012); Conferința anuală IMSP IMU (Chișinău, 2013); A XXXV-a Reuniunea a chirurgilor din Moldova „Iacomi-Răzeșu”. A VII-a Conferința Internațională de Chirurgie (România, Piatra Neamți, 2013); Uniunea Medicală Balcanică Sesiunea a XIX-a a Zilelor Uniunii Medicale Balcanice și Congresul al II-lea în Medicina de Urgență din Republica Moldova (Chișinău, 2013); Conferința USMF „Nicolae Testimițanu” (Chișinău, 2013); 5th International Medical Congress for Students and Young Doctors „Med Espera”, (Chișinău, 2014); Conferința anuală IMSP IMU (Chișinău, 2014); Congresul Național de Chirurgie, ediția a XXVII-a, Chirurgia (Sinaia, 2014); A XXXVI-A Reuniunea a chirurgilor din Moldova „Iacomi-Răzeșu”. A VIII-A Conferința Internațională de Chirurgie, (România, Piatra Neamți, 2014); Sesiunea a Zilelor Uniunii Medicale Balcanice în Medicina de Urgență din Republica Moldova (Chișinău, 2014); Conferința anuală CNȘPMU (Chișinău, 2014); A XXXVII-a Reuniune a chirurgilor din Moldova „Iacomi – Razesu”, (România, Piatra Neamți, 2015); Conferința anuală IMSP IMU (Chișinău, 2015); Conferința anuală IMSP IMU (Chișinău, 2016); Conferința științifică „Nicolae Anestiadi - nume etern al chirurgiei basarabene” (Chișinău, 2016); Reuniunea Internațională de Chirurgie (România, Iași, 2016); Conferința USMF „Nicolae Testimițanu” (Chișinău, 2016); European Exhibition of Creativity and Inovation (România, Iași, 2017); Conferința USMF „Nicolae Testimițanu” (Chișinău, 2017); Conferința USMF „Nicolae Testimițanu” (Chișinău, 2019).

Rezultatele cercetării au fost discutate și aprobate la ședința catedrei de chirurgie nr.1 „Nicolae Anestiadi” și a Laboratorului chirurgie hepato-pancreato-biliară din cadrul Universității de Medicina și Farmacie „Nicolae Testemițanu” (procesul verbal nr. 3, din 11.10.2023) și la ședința Seminarului Științific de profil „Chirurgia” (procesul verbal nr. 8.1, din 12.12.2023).

Publicații la tema tezei: La tema tezei au fost publicate 25 lucrări științifice, dintre care articole publicate în reviste naționale recenzate (categoria B) – 8, rezumate ale prezentărilor la congrese Naționale și Internaționale – 17; numărul publicațiilor fără coautori – 7.

Sumarul compartimentelor tezei. Teza include adnotările în limbile română, rusă și engleză, lista abrevierilor, introducere, 5 capitole, concluzii generale, recomandările practice, bibliografie 248 de surse, anexe, declarații privind asumarea răspunderii, CV-ul autorului. Lucrarea include 18 tabele, 182 de figuri și 5 anexe.

În partea introductivă a lucrării sunt prezentate actualitatea și importanța științifico-practică a problemei abordate, scopul, obiectivele, noutatea științifică, importanța teoretică și valoarea aplicativă a lucrării, aprobarea rezultatelor.

Capitolul 1. Aspectele contemporane ale etiologiei, patogenezei, factorilor de risc, diagnosti- cului, managementului și metodelor de prevenire a dehiscentei anastomozei pe colon include analiza publicațiilor în literatura de specialitate la tema tezei în cadrul - definiție, incidența DAC, morbiditate și letalitate în cazul apariției acestei complicației. În sursele mondiale sunt prezentate datele contemporane a regenerării anastomozei pe colon, influența asupra acestui proces a diferitor factori de risc și impactul lor în apariția dehiscentei anastomotice. Sunt discutate diferite metode de protejare locală a anastomozei pe colon și analizate beneficiile și dezavantajele lor. La fel, sunt analizate diverse metode de diagnosticare a acestei complicații, eficacitatea utilizării diferitor markerii serologici a dehiscentei anastomotice. De asemenea, a fost analizat rolul parametrilor, ce posedă valoare pronostică la pacienții cu patologie oncologică colorectală.

Capitolul 2. Materiale și metode ale studiilor experimentale și clinice prezintă caracteristica generală și metodologia cercetărilor experimentale pentru studierea proceselor regenerative în zona anastomozei, eficacitatea diferitor substanțe cât biologice, atât și sintetice pentru protejarea locală a zonei anastomozei. De asemenea, este descrisă metodologia studiului experimental pentru stabilirea metodei optimale de protejare a anastomozelor primare. În acest capitol este prezentată caracteristica generală a loturilor de pacienți incluși în studiu și metodelor de cercetare de laborator, imagistice, precum și a metodelor de prelucrare statistică.

Capitolul 3. Evaluarea experimentală a metodelor optimale de protejare locală a anastomozei pe colon conține rezultatele studiilor experimentale pentru aprecierea și

argumentarea metodei optimale (efective și inofensive) de protejare a anastomozelor primare pe colon, prin prisma aprecierii presiunii de explozie a anastomozei și procesului aderențial intraabdominal.

Capitol 4. Particularitățile morfologice a vindecării anastomozei colonice în condiții experimentale prezintă analiza statistică detaliată a particularităților morfologice a proceselor regenerativ-reparative în zona anastomozei și evaluarea incidenței complicațiilor în condiții experimentale.

Capitolul 5. Rezultatele utilizării diferitor substanțe pentru protejarea anastomozei pe colon (studiu clinic) prezintă studierea detaliată a valorii diferitor factorilor de risc și aprecierea impactul lor în dezvoltarea dehiscentei anastomozei pe colon. În acest capitol a fost studiată informativitatea markerilor serologici în dehiscenta anastomozei pe colon. De asemenea, sunt prezentate rezultatele imediate ale diverselor tipuri de intervenții chirurgicale la pacienții cu patologia chirurgicală a colonului, cu aplicarea anastomozei protejate; sunt apreciate rezultatele postoperatorie de facto și pronosticate la pacienți în dependență de metoda de protejare a anastomozei pe colon, precum și în lotul general de pacienți.

Cuvintele cheie: anastomoză primară, dehiscenta anastomozei pe colon, pelicula de colagen, plasma îmbogățită cu trombocite, adezivul tisular latex.

1. ASPECTELE CONTEMPORANE ALE ETIOLOGIEI, PATOGENEZEI, FACTORILOR DE RISC, DIAGNOSTICULUI, MANAGEMENTULUI ȘI METODELOR DE PREVENIRE A DEHISCENȚEI ANASTOMOZEI PE COLON

1.1 Etiologia, patogeneza și factorii de risc a dehiscentei anastomotice

Chirurgia colorectală a fost și rămâne unul dintre domeniile prioritare ale chirurgiei contemporane. O atenție sporită către aceasta ramură a chirurgiei se datorează incidenței în creștere a patologiei chirurgicale a colonului, cum ar fi: patologii oncologice, inflamatorii, dereglărilor de tranzit și vascularizare, etc. În ultimii ani rata rezecțiilor extinse și intervențiilor reconstructive asupra organelor cavitare ale tractului digestiv are tendință spre creștere și constituie 15-18% din numărul total al operațiilor chirurgicale abdominale. În același timp, majorarea volumului intervenției chirurgicale conduce la sporirea incidenței complicațiilor postoperatorii.

Astfel, DAC reprezintă o complicație serioasă a chirurgiei colorectale [41, 42] și poate fi considerată unul din indicatorii de calitate al funcționării centrelor specializate [43, 44]. Importanța științifică, practică și socială a acestei probleme este condiționată de absența consensului în privința unor aspecte de bază și prezența multitudinii de abordări terapeutice al pacienților cu patologie chirurgicală a colonului. DAC reprezintă o complicație cu pericol major pentru viața pacientului [45] cu creșterea substanțială a duratei de spitalizare [46] și respectiv crește considerabil impactul financiar [46, 47].

Până în prezent, definiția universală unanim acceptată a DAC nu există, fapt ce se datorează opiniilor contradictorii la definirea criteriilor clinico-instrumentale [39, 49]. Grupul de Studiu al Infecției Chirurgicale în anul 1991 a defenit DAC, drept extravazarea conținutului intestinal prin conexiunea chirurgicală între doua organe cavitare [50]. Conform datelor Grupului Internațional de Studiu al Cancerului Intestinului Rect - DAC reprezintă o comunicare dintre compartimentul intra- și extraluminal prin intermediul defectului peretelui intestinal al anastomozei între colon și intestinul rect sau între colon și anus. Conform datelor acestui Grup abcesul în apropierea anastomozei, chiar și fără fistulă evidentă, se consideră a fi dehiscenta anastomotică [51]. Alți autori, definesc DAC, ca prezența defectului peretelui intestinal (inclusiv linia de sutură manuală sau mecanică), care conduce la comunicarea între compartimentul intra- și extraluminal [48]. Definiția dehiscentei anastomozei intestinale, conform datelor lui Miccini și coaut., propusă în anul 2011 include pacienții cu semiologia clinico-radiologică al acestei complicații. Forma clinică se manifestă prin apariția eliminărilor fecaloide pe drenuri din

cavitatea abdominală sau dezvoltarea stării septice asociate cu semne de peritonită localizată sau generalizată [52]. Ahmed A. și coaut., au definit DAC, ca pătrunderea conținutului intestinal și/sau gazelor prin conexiunea chirurgicală între 2 capetele intestinale în cavitatea abdominală sau a bazinului și/sau cu colecții lichidiene lângă zona anastomozei sau cu extravazare prin plaga sau drenuri din cavitatea abdominală [53].

DAC poate apărea la orice nivel al tractului digestiv. Rata dehiscentei suturilor în chirurgia stomacului și duodenului constituie 1.5-3%, a intestinului subțire - 2.8-8.7% [54], dar în chirurgia colonului și rectului incidența acestei complicații atinge cifre foarte înalte. Conform datelor diferitor autori incidența DAC variază în limite largi de la 1%-12% [8, 9, 12-13,] până la 19-32% [14]. Incidența sporită în chirurgia colorectală se reflectă prin factorul vascular și nivelul aplicării anastomozei. Astfel, după hemicolectomie dreapta DAC se dezvoltă în 1% de cazuri, după hemicolectomie stângă - în 5%, și în anastomozele colorectale joase și ultrajoase ajunge de la 8-10% [16] până la 15.3% [55].

DAC micșorează supraviețuirea pacienților la distanță și conduce la creșterea incidenței de recidivă locală a cancerului, ce posibil poate fi explicat prin reacția inflamatorie cu activarea anormală a factorilor locali de creștere [56]. Apariția acestei complicații prezintă indicații pentru intervenții chirurgicale repetate, care la rândul său se asociază cu rezultate clinice nefavorabile, inclusiv riscul sporit de moarte precoce postoperatorie.

Etiopatogeneza dehiscentei anastomozei colonice

Ameliorarea continuă a rezultatelor tratamentului chirurgical constituie o prerogativă de interes stringent, care poate fi realizată prin cunoașterea profundă a mecanismelor de vindecarea a anastomozei intestinale. Pentru studierea acestor procese au fost efectuate multiple studii experimentale [57]. Date în literatura contemporană de specialitate, care descriu schimbările morfopatologice ale anastomozei intestinale umane sunt rare, cu excepția cazurilor rezecției anastomozei în cadrul apariției complicațiilor sau a decesului [58].

Vindecarea plăgilor intestinale reprezintă procesul ce posedă o importanță esențială pentru chirurgia reconstructivă a tractului digestiv [59]. Procesul de vindecare a anastomozei intestinale decurge similar, ca și cicatrizarea oricărei plăgii și include faza inflamatorie, proliferativă și remodelare sau maturizare. Cel mai principal și important element al peretelui intestinal este colagenul care determină rezistența peretelui intestinal. Sinteza colagenului reprezintă un proces intracelular care are loc în polisome, faza critică al căruia este hidroxilarea prolinei și formarea hidroxiprolinei. În primele zile după intervenție chirurgicală are loc degradarea rapidă a colagenului matur și sinteza colagenului nou [60]. Acest proces se află sub

influența colagenazelor specifice, care se numesc matrix-metaloproteinaze (MMP). MMP reprezintă endopeptidaze [61], concentrația cărora se majorează după alterarea tisulară provocată de mediatorii inflamatori [62]. MMP-1 și MMP-13 distrug fibrele colagenului, dar MMP-2 și MMP-9 asigură degradarea ulterioară a colagenului [63].

Syk și coaut. (2003) au demonstrat corelația între concentrația colagenului și activitatea MMP [64]. Inhibiția MMP duce la majorarea rezistenței anastomotice. În faza tardivă de proliferare sinteza colagenului predomină și acest proces depinde de activarea fibroblaștilor, care la rândul lor sunt activați de citochine inflamatorii și prostoglandine. În primele 7 zile postoperator sinteză colagenului prezintă o forță dominantă, în special pentru porțiunea proximală a anastomozei. Faza de remodelare începe aproximativ peste 3 săptămâni. Pe parcursul acestei faze cicatricea devine matură și atinge cifrele maxime de rezistență mecanică. Peste 5-6 săptămâni nu se apreciază creșterea semnificativă a concentrației colagenului în zona anastomozei, dar rezistența ei crește în continuare pe parcursul multor luni după intervenție. Durata acestei faze depinde de factori numeroși, inclusiv vârsta pacientului, tipul plăgii, localizarea ei, durata și intensitatea perioadei inflamatorii [65].

Mecanismul dezvoltării DAC până în prezent rămâne neelucidat pe deplin. Fluxul sanguin local, contaminarea bacteriană, tehnica defectuoasă chirurgicală, intervenția urgentă, aplicarea anastomozei pe colon nepregătit, lipsa experienței chirurgului etc., sunt factori ce predispun la apariția DAC [27]. Vascularizarea insuficientă a porțiunii distale a colonului [66], presiunea în zona anastomozei majorează pericolul apariției acestei complicații. Hematoamele intraabdominale, pot deveni infectate ulterior și afectează procesul de regenerare și cicatrizare a anastomozei. În cazul dezvoltării DAC precoce pe parcursul primelor 4-6 zile după intervenție chirurgicală, cauza poate fi - necroza marginală în zona anastomozei și inflamația peritoneală reactivă care conduc la o ischemie locală. Inflamația locală și formarea abceselor, pe fondalul unei dehiscențe minore a anastomozei, poate duce la dezvoltarea dehiscenței anastomotice tardive [31]. Mecanismul patogenetic responsabil de impactul oncologic al DAC poate fi explicat prin eliberarea celulelor atipice rămase în lumenul intestinal în timpul intervenției chirurgicale la pacienți cu cancer colorectal. Răspunsul inflamator la DAC poate intensifica diseminarea tumorii și metastazelor [67].

Așa dar, dehiscența anastomotică este rezultatul întârzierii cicatrizării mucoasei intestinale și reprezintă calea prin care celulele exfoliative tumorale pot invada patul vascular și asigură răspândirea la distanță a celulelor tumorale. Aceste mecanisme pot explica corelația între supraviețuirea diminuată și DAC [68].

Factorii de risc ai dehiscenței anastomozei.

Până în prezent se studiază o sumedenie de factori de risc, care sunt asociați cu apariția DAC și pot fi divizați în două grupe: factori generali (legați de statusul biologic al pacientului) și factori locali (dependenți de tehnica chirurgicală utilizată și respectiv de caracteristicile locale ale patologiei de bază) [12]. Factorii generali, cum ar fi: anemia, hipovolemia, PO₂ arterial diminuat, neutropenia, saturația diminuată de O₂, malnutriția, hipo- și avitaminoză, deficitul de zinc, icterul, uremia, terapia cu corticosteroizi, și factori locali, cum ar fi: infecția, conținutul intestinal, antibioticoterapia profilactică, tehnica de suturare și materialul de sutură, ocluzia vaselor mezenterice - joacă un rol important în procesul de regenerare și cicatrizare a anastomozei intestinale [29, 69]. Conform datelor lui Testini și coaut., (2000) factorii sistemici sau generali nu au influență sporită asupra proceselor de regenerare comparativ cu factorii locali [12]. Actualmente nu există un consens definitiv referitor la valoarea fiecărui factor de risc în procesul de vindecare a anastomozei pe colon [70]. Reieșind din cele menționate, cunoașterea factorilor de risc asociați DAC are o importanță decisivă în special prin măsurile terapeutice, care se impun pentru combaterea acestora [71].

Profesionalismul și experiența chirurgului indiscutabil este unul din cei mai importanți și decisivi factori de risc a DAC în chirurgia colorectală [43, 72].

Sexul. Conform datelor literaturii de specialitate, la bărbați incidența DAC este mai mare, faptul care poate fi explicat prin particularități anatomice, cum ar fi: bazinul îngust și dificultăți tehnice în aplicarea anastomozei colonice în timpul intervenției chirurgicale și are loc influența hormonal-dependentă a microcirculației intestinale, care acționează asupra apariției dehiscenței anastomozei intestinale [18, 73, 74]. Dar Teoh CM și coaut., consideră că diferența aceasta este statistic ne semnificativă [25]. Kirchoff P și coaut., în studiile sale au demonstrat, că bărbații au pericol sporit de apariție a complicațiilor după intervenții chirurgicale atât prin acces laparoscopic, cât și prin abord tradițional [75]. Dar în același timp, alte cercetări exclud acest parametru din lista factorilor de risc [76, 77].

Vârsta. În multiple studii vârsta înaintată se consideră un factor independent de risc pentru dezvoltarea DAC [16, 29, 78, 79]. Dar din altă parte, conform datelor lui Teoh și coaut., incidența DAC a fost de 13% la pacienții sub 60 ani comparativ cu 18% la pacienții în vârsta de peste 60 ani, dar această diferență este statistic ne semnificativă [25]. Astfel, vârsta înaintată a pacientului nu poate fi interpretată, drept o contraindicație pentru chirurgia colorectală. Multiple studii au demonstrat rezultatele excelente postoperatorii la pacienții în etate, care au beneficiat de chirurgie laparoscopică colorectală [73, 80].

Statusul nutrițional precar este reflectat printr-un nivel scăzut al albuminei serice, care corelează cu o frecvență sporită a fistulelor anastomotice [18, 76, 77, 81]. Nivelul preoperator al albuminei reprezintă indicator sigur pentru pronosticul de dezvoltare al complicațiilor postoperatorii. Numeroase studii au demonstrat o asociație importantă între concentrația diminuată a albuminei serice și mortalitatea excesivă. În analize variate, în anul 2003, a fost demonstrat că pacienții cu malnutriție și hipoproteinemie sunt predispuși pentru dezvoltarea DAC, ce dovedește că hipoproteinemia reprezintă un factor major de risc în chirurgia colorectală [82]. Conform datelor diferitor autori, nutriția enterală hiperproteică pentru o perioadă cuprinsă între 7 și 10 zile preoperator joacă un rol important la pacienții cu malnutriție, care sunt supuși intervenției chirurgicale colorectale [7, 76, 77].

Astfel, maximizarea alimentației preoperatorie este un procedeu important pentru reducerea pericolului de apariție a DAC [43]. În pofidă, alimentarea enterală preoperatorie poate fi efectuată numai la pacienții fără semne de ocluzie intestinală, proces inflamator sau peritonită.

Obezitatea este un alt factor de risc, incidența căruia este în creștere în toate țările industrial dezvoltate. Obezitatea se asociază cu diferite schimbări patofiziologice, cum ar fi: insuficiența cardiacă și pulmonară și din cauza aceasta se consideră un factor de risc major pentru apariția complicațiilor după intervenții chirurgicale [18, 74, 82, 83]. Actualmente pentru aprecierea gradului de obezitate se utilizează indexul de greutate corporală, care reprezintă o metodă standard de evaluare a greutății corporale totale. Parametrul acesta poate fi utilizat pentru evaluarea nu numai a patologiilor benigne, dar și a celor maligne [84]. Conform datelor diferitor autori obezitatea se asociază cu creșterea incidenței complicațiilor postoperatorii, inclusiv infectarea plăgilor după orice tip de intervenție chirurgicală, rata sporită a mortalității și DAC [74, 85].

Hipercolesterolemia reprezintă un factor de risc major a DAC. Ateroscleroza indusă de hipercolesterolemie are efect detrimental asupra proceselor de regenerare și cicatrizare a zonei anastomozei intestinale. Dar manifestările hipercolesterolemiei se atestă cu mult înainte de începutul aterosclerozei [86]. În literatura de specialitate a fost demonstrat că hipercolesterolemia afectează atât funcțiile patului microvascular prin diferite mecanisme patofiziologice a sistemului endotelial microendocrin, cât și dereglează sistemul macrovascular. Cauza afectării endoteliale induse de hipercolesterolemie este determinată preponderent de pierderea relaxării endoteliale. Faptul acesta poate fi explicat prin următoarele mecanisme: diminuarea efectului relaxant a NO, ADP, trombinului, Ca^{++} [87], majorarea capacității de agregare a trombocitelor, sporirea eliberării substanțelor vasoconstrictoare, derivatelor endoteliale, cum ar fi: serotonina, tromboxan A₂.

Totuși, cauza înrăutățirii procesului de vindecare a zonei anastomotice până în prezent rămâne neelucidată definitiv [88]. Studiile ulterioare sunt necesare pentru determinarea definitivă a efectelor negative ale hipercolesterolemiei asupra proceselor de regenerare și cicatrizare a zonei anastomotice.

Patologia asociată a pacientului. Comorbiditățile reflectă starea generală a pacientului și majorează pericolul chirurgical, afectând procesul de cicatrizare al anastomozei [81]. În literatura de specialitate se consideră, că diabetul zaharat este un factor independent de risc în apariție DAC, în special, în anastomoză ileo-colică [18, 82, 89]. Conform datelor lui Ansari și coaut., patologia cardiorespiratorie are un efect negativ de pronostic la pacienții supuși intervențiilor colorectale [90]. Insuficiența cardiovasculară conduce la dereglarea metabolismului și bilanțului hidroelectrolitic ce majorează considerabil pericolul dezvoltării DAC [11, 16, 82]. Patologia respiratorie, în special, ventilarea alveolară insuficientă și ca rezultat, hipoxia și hipercapnia reprezintă un obstacol marcant pentru procesele de regenerare a zonei anastomozei. Studiile experimentale au demonstrat că, hipoxia împiedică procesul de hidroxilare a colagenului și ca rezultat are loc diminuarea rezistenței mecanice a anastomozei. Insuficiența hepatică cronică frecvent se asociază cu așa complicații, cum ar fi: infecția, dereglarea cicatrizării plăgilor, de asemenea se dereglează și funcția imună a ficatului, care poate conduce la dezvoltarea sepsisului și la decesul pacientului. Patologia endocrină, ca diabet zaharat are riscul sporit de dezvoltare a DAC, ce poate fi explicat prin perfuzia tisulară insuficientă, riscul major de infectare a zonei anastomotice, hipertensiunea dificil controlată. Conform datelor lui Teoh și coaut., incidența DAC a fost mai mare la pacienții cu diabet zaharat, dar diferența aceasta a fost statistic ne semnificativă [25].

Administrarea preparatelor antiinflamatorii nesteroidiene în perioada postoperatorie în chirurgie colorectală este considerată element al regimului anestezic multimodal. Klein M. a demonstrat, că administrarea acestor preparate are efect dăunător asupra regenerării anastomozei și influențează apariția DAC [91]. Efectul antiinflamator se explică prin inhibarea MMP, ce respectiv micșorează degradarea precoce a colagenului. Întrădevăr, acest efect a fost demonstrat de Mastboom și coaut. [92], dar a fost contradictat în alte studii similare, unde nivelul hidroxiprolinei în faza precoce de regenerare a anastomozei la pacienții tratați cu preparate antiinflamatorii nesteroidiene, rămâne nealterat [93] și chiar redus [94]. Este necesar de menționat, că antiinflamatoriile nesteroidiene inhibă sinteză colagenului datorită efectului direct asupra fibroblaștilor în faza proliferativă. Actualmente există date contradictorii, conform cărora, administrarea antiinflamatoriilor nesteroidiene are efecte benefice asupra rezistenței anastomozei

[92]; alții consideră că poate influența dăunător [94], dar unele studii spun că utilizarea acestor preparate nu acționează asupra regenerării zonei anastomozei [95].

Este necesar de remarcat, că acțiunea antiinflamatoriilor nesteroidiene asupra sistemului de coagulare, riscul de formare a trombilor în vasele mici a anastomozei, și ca rezultat, micșorarea fluxului sanguin, ischemia, necroză conduce la dezvoltarea DAC [91].

Terapia preoperatorie cu corticosteroizi. Actualmente sunt date controversate asupra administrării preoperatorii a corticosteroizilor. În unele studiile experimentale a fost demonstrat că utilizarea corticosteroizilor înrăutățește procesul de cicatrizare al anastomozei la șobolani [18, 96], dar conform datelor altor autori corticoterapia nu exercită influență negativă [97]. Konishi și coaut., consideră că corticosteroidoterapia de lungă durată reprezintă factor independent de risc a DAC în chirurgia colorectală a cancerului. La pacienți, care au utilizat corticosteroizi rata DAC a constituit 11.8% vs 2.4% la pacienții care nu au primit tratament hormonal [98].

Deprinderile nocive corelează cu sporirea morbidității și mortalității după intervenție chirurgicală. Mecanismul acestui fenomen nu este clar, dar se consideră că la fumători are loc deteriorarea epiteliului pulmonar și ca rezultat invazia pulmonară cu infecția. Consumarea alcoolului poate induce complicații, fapt ce poate fi explicat prin acțiunea lui toxică asupra ficatului [11, 18, 24, 74, 82].

Unul din factorii importanți de pronostic al evoluției pacienților este **Scorul American Anesthesiology Association (ASA)**. $ASA \geq 3$, prezintă un pericol sporit pentru dezvoltarea DAC la acești pacienți, ce se explică printr-o perfuzie insuficientă a țesuturilor și majorarea riscului de infectare a zonei anastomozei [18, 74, 75, 82, 99, 100].

Anestezia epidurală este frecvent utilizată în chirurgia abdominală și conceptul inițial, că acest mod de anestezie poate stimula motilitatea intestinală sau sporește pericolul de apariție DAC nu este bazat pe dovezi evidente [73]. Holte și coaut., au demonstrat, că administrarea anesteziei epidurale contribuie la apariție dehiscentei anastomotice [101] *vice versa* de Swedish Rectal Cancer Registry Data, care nu au depistat majorarea incidenței de complicație respectivă [102].

Chimio/radioterapie neoadjuvantă preoperatorie Anastomoza intestinală este necesar de efectuat pe țesut intestinal sănătos. Dar la pacienții oncologici supuși radioterapiei frecvent se dezvoltă enterită postradioterapie, care majorează posibilitatea apariției DAC. Dar totuși, managementul enteritei postradioterapie rămâne o problemă complicată și numai chirurgului operator aparține decizie de a aplica sau nu anastomoză pe colon [73]. Chimio/radioterapie neoadjuvantă preoperatorie a fost considerată în studii retrospective, ca factorul de risc a DAC

[18, 74, 103, 104], dar studiile prospective demonstrează că chimio/radioterapia nu influențează negativ asupra incidenței acestei complicații în perioadă postoperatorie [105, 106].

Pregătirea preoperatorie a colonului înainte de intervenții electivă în chirurgia colorectală se utilizează pe parcursul multor ani [107] și până în prezent este folosită în practica cotidiană clinică. În prezent în chirurgia colorectală electivă se propune pregătirea mecanică a colonului combinată cu antibioticoterapia orală [108]. Conform datelor literaturii de specialitate, pregătirea preoperatorie a colonului posedă următoarele beneficii: micșorarea contaminării intraoperatorie cu masele fecale, ce la rândul său reduce incidența complicațiilor postoperatorii, cum ar fi: infectarea plăgii și infecția intraabdominală reziduală [18, 109, 110]; prevenirea rupturii mecanice a anastomozei în timpul pasajului maselor fecale solide și facilitează manipulările pe colon intraoperator [111].

Dar la momentul actual sunt diferite studii, care contestă avantajele pregătirii preoperatorii a colonului. Wille –Jorgensen și coaut., au demonstrat că rata incidenței DAC a fost mai mare în grupul de pacienți, cărora li s-a efectuat pregătirea intestinală preoperatorie [112]. Slim și coaut., au demonstrat incidența sporită a infectării plăgii postoperatorii și a DAC în grupul pacienților, care au fost supuși acestei pregătiri [113]. Actualmente, conform datelor literaturii de specialitate pregătirea mecanică a colonului nu are avantajele semnificative. Studiile prospective recente au demonstrat inutilitatea pregătirii preoperatorie mecanice a colonului [30]. În același timp este necesar de menționat că pregătirea preoperatorie a colonului reprezintă o procedură neplăcută pentru pacient, care poate fi asociată cu diferite complicații, cum ar fi: dehidratarea, grețuri, vome, leziuni ale mucoasei intestinale, hipopotasemia și alte dereglări electrolitice. Conform datelor lui Croucher [114] și Bucher [115] în timpul pregătirii mecanice a colonului are loc alterarea mucoasei, ce se manifestă prin următoarele momente - pierderi de mucus superficial ($p < 0.001$), pierderi de epitelioцитe ($p < 0.01$), edemul de lamina proprie ($p < 0.01$), infiltrație limfocitară ($p < 0.02$) și polimorfonucleară ($p < 0.02$). Conform recomandărilor lui Ram și coaut., chirurgia colorectală este sigură și fără pregătirea mecanică a colonului, și numai în unele situații are beneficiile sale - în cazul tumorilor mici, când poate fi necesară colonoscopia intraoperatorie [116].

Reieșind din cele expuse, pregătirea mecanică preoperatorie a colonului rămâne o problemă contradictorie a chirurgiei colorectale contemporane și sunt necesare studii ulterioare pentru aprecierea definitivă a beneficiilor și dezavantajelor acestei proceduri, și necesitatea utilizării în practică clinică cotidiană.

Statutul hemodinamic al pacientului pre- și intraoperator și influența lui asupra rezultatelor postoperatorii și, în special, apariția DAC nu este studiat detaliat. Conform datelor

lui Post IL. și coaut., hipertensiunea preoperatorie diastolică, definită ca $PD \geq 90$ mmHg, este independent asociată cu dezvoltarea DAC, posibil datorită ischemiei microcirculatorii, provocate de hipotensiunea în zona anastomozei. De asemenea, hipotensiunea intraoperatorie severă (scăderea presiunii diastolice mai mult de 40%) la fel s-a asociat cu incidența sporită a DAC. Hipotensiunea diastolică a fost asociată cu scăderea presiunii sistolice, dar aceasta a fost mai puțin severă și nu a fost statistic semnificativă, ce probabil poate fi explicat prin numărul mic a pacienților în studiu [117].

Urgența intervenției chirurgicale prezintă un factor de risc independent a DAC [18, 117]. Prezența peritonitei și/sau ocluziei intestinale este predictivă pentru apariția acestei complicații. Anastomoză primară nu este în mod obligator contraindicată în condiții de urgență. Pericolul de apariție a DAC este cumulativ și se bazează pe toți factori de risc a pacientului [73, 74].

Tehnica chirurgicală reprezintă un factor de risc, care depinde de preferințele chirurgului. Tehnica chirurgicală și metodele aplicării anastomozei intensiv se studiază în cercetări experimentale. Încă în anul 1893 Nicholas Senn în adresarea sa, către Asociația Chirurgilor Militari a spus „Noi credem, că tehnica suturii intestinale rămâne un capitol nefinisat și metoda ideală de unire a plăgilor intestinale va fi inventată” [118]. Tehnica suturării anastomozei colonice actualmente rămâne o problemă discutabilă a chirurgiei colorectale contemporane. Variante de suturare a anastomozei intestinale, într-un singur plan și în două planuri au fost intens studiate și discutate în literatura de specialitate [119]. Dar nu a fost confirmat faptul, că suturarea în două planuri mai rar se complică cu DAC vs suturarea într-un singur plan. Actualmente există diferite metode de aplicare a anastomozei intestinale, inclusiv suturarea într-un singur plan, în două planuri, aplicarea suturilor separate sau continue [120], folosirea firelor absorbabile ori non-absorbabile, anastomoze manuale sau mecanice. La momentul actual nu există o metodă perfectă pentru prevenirea DAC. Dar este necesar de menționat că durata aplicării anastomozei într-un plan și impactul financiar face metoda dată a fi mai perfectă și mai avantajoasă comparativ cu alte metode [121]. Alegerea corectă a materialului de sutură în chirurgia colorectală este foarte importantă, din considerente, că firul de sutură reprezintă un corp străin pentru organismul uman și produce o reacție tisulară inflamatorie, care persistă 2-3 săptămâni. Procesul inflamator reține cicatrizarea anastomozei intestinale, așa dar, firul ideal trebuie să provoace o inflamație minimală. Absorbția firului de sutură duce la eliminarea corpurilor străini, în comparație cu firele non-absorbabile, care provoacă o reacție inflamatorie tisulară pronunțată [122]. Conform datelor literaturii de specialitate, rata DAC, în anastomozele intestinale aplicate într-un plan cu fir polipropilen, cu sutură continuă, a constituit

1% ce se datorează structurii monofilamentare a firului [123]. În studiile clinico-experimentale au fost demonstrate avantajele utilizării firelor sintetice absorbabile comparativ cu cele non-absorbabile, în special, pentru prevenirea apariției stricturilor anastomotice [124]. Conform datelor lui Özokutan și coaut., examinarea histopatologică a anastomozelor aplicate cu fir absorbabil și non-absorbabil, a demonstrat gradul asemănător a procesului inflamator și absența efectelor semnificative asupra calității cicatrizării și regenerării a zonei anastomozei intestinale [122].

Anastomoză mecanică vs manuală. MacRae și McLeod în meta-analiză lor de 13 studii randomizate cu evaluarea anastomozei colorectale manuale și celei mecanice nu au demonstrat diferența de incidența a DAC [125], ce se reflectă și în alte studii [18]. Anastomoza mecanică posedă facilități în condiții complicate de aplicarea anastomozei manuale. Este necesar de menționat incidența sporită de dezvoltare a stricturilor după aplicarea anastomozei mecanice. Mecanismul acestui fenomen nu este elucidat pe deplin. Se consideră că are loc răspunsul inflamator hiperergic. Alții consideră că în anastomoza mecanică are loc cicatrizarea *per secundum* și respectiv riscul sporit de apariție a stenozei [43].

Majoritatea autorilor consideră, că **nivelul anastomozei** (distanța de la orificiul anal) incontestabil reprezintă un factor de risc, care influențează rata de apariție a DAC [74, 126, 127]. Cu cât mai proximal este situată anastomoza cu atât mai mic este pericolul apariției acestei complicații [21, 128]. Aceasta se datorează pe de-o parte dificultăților în realizarea anastomozelor joase și pe de altă parte vascularizației precare a bontului distal [7, 18, 76]. Există însă studii care nu asociază distanța de la nivelul tumorii la orificiul anal cu o frecvență mai sporită a DAC [77].

Tumora colonului. Conform datelor literaturii mondiale dimensiunile tumorii pe colon reprezintă factorul, care contribuie la apariția DAC. Unele studii au demonstrat, că tumori mai mari de 3 cm [20] sau 4 cm [105] sunt independent predicative pentru dezvoltarea DAC. Neoplazia avansată tot este un factor de risc [129]. Richards și coaut., au demonstrat, că boală metastatică în rezecții anterioare de rect sporește riscul dezvoltării DAC [130].

Stoma de protecție, nu amână DAC, dar poate preveni multiple complicații majore postoperatorii. Utilizarea de rutină a acestei stome, până în prezent, rămâne contraversată [73, 74, 131]. În pofidă, contraverselor existente majoritatea autorilor consideră, că utilizarea acestui tip de stomă, ar fi optimal, dacă prezicerea DAC ar fi posibilă. Dar în realitate asta este practic imposibil. Pakkastie și coaut., au raportat, că în studiul lor, care a inclus 38 de pacienți, supuși rezecției anterioare joase, la 50% de pacienți s-a aplicat stoma de protecție. Astfel, ei au dovedit reducerea incidenței de DAC cu 5%-16% la pacienți cu stoma de protecție și 32% vs pacienți

fără stomă. Dar aceasta diferență a fost statistic ne semnificativă datorită numărului mic al pacienților incluși în studiu [132]. Conform datelor altor studii stoma de protecție reduce considerabil riscul dezvoltării DAC [20, 82, 104]. Alții consideră că, aplicarea stomei de protecție nu are nici un efect pozitiv și nu micșorează incidența apariției DAC în perioadă postoperatorie [133, 134].

Conform datelor literaturii de specialitate **contaminarea câmpului operator** reprezintă un factor independent de risc pentru dezvoltare a DAC [82]. Essani și coaut., consideră contaminarea câmpului operator, drept un indicator al intervențiilor dificile [43]. Dar din altă parte, s-a propus ca, orice infecție în cavitatea abdominală poate să se extindă, deoarece se implică în proces anastomoza intestinală, care se drenează în anastomoză și poate cauza apariția dehiscentei [135]. Astfel, controlul minuțios al infecției poate diminua pericolul dezvoltării DAC [43].

Hemoragie intraoperatorie. Procesul de cicatrizare al anastomozei intestinale depinde de suficiența microcirculației. Reducerea fluxului sanguin în zona perianastomotică și ischemia critică posibilă poate fi cauza eventualei DAC. Trauma chirurgicală induce eliberarea serotoninei din trombocite activate și are loc vasoconstricția considerabilă, care este cauzată de endoteliul alterat. Volumul hemoragiei în timpul intervenției chirurgicale reprezintă un factor de risc pentru vindecarea zonei anastomozei intestinale. De asemenea, este necesar de menționat efectul imunosupresiv al sângelui transfuzat și interconexiunea cu apariția complicațiilor postoperatorii, în special infecțioase [18, 76, 103, 76, 136, 137]. Conform datelor literaturii de specialitate, anemia preoperatorie și transfuzia intraoperatorie se consideră factori de risc a complicațiilor intra- și postoperatorii în chirurgia colorectală [75].

Situația locală intraoperatorie are o importanță decisivă pentru finalizarea intervenției chirurgicale și poate fi evaluată cu ajutorul Mannheim Peritonitis Index [138] și stadia după Hinchey [139], care se consideră predictorii morbidității și mortalității. Pentru aprecierea severității peritonitei și a infecției intraabdominale poate fi utilizat Mannheim Peritonitis Index, care reprezintă un scor al peritonitelor de orice etiologie, care este la fel de eficient ca și scorul APACHE II pentru pronosticarea decesului [140]. Clasificarea lui Hinchey depinde de severitatea infecției locale, formarea abceselor intra- și extramezocolice sau dezvoltarea peritonitei fecaloide. Conform clasificării lui Hinchey, în stadiu I și II poate fi aplicată anastomoza primară; în stadiu III – este indicată anastomoză primară plus stomă decompresivă. În stadiu IV – utilizarea procedeeelor minimal agresive este evidentă. Conform datelor clinice generale la pacienții septici procesul de vindecare al plăgilor decurge anevoios, țesutul de granulație nu este sănătos, ce compromite procesul de regenerare și vindecare a anastomozei.

Reieșind din cele expuse, majoritatea chirurgilor se abțin de aplicarea anastomozei colonice primare în condiții de peritonită fecaloidă, din cauza complicațiilor postoperatorii, cum ar fi, DAC, costurile financiare se măresc considerabil [141].

Astfel, Mannheim Peritonitis Index și clasificarea lui Hinchey reprezintă indicii care au rolul principal în alegerea metodei de finalizare a intervenției chirurgicale.

Drenarea cavității abdominale rămâne o problemă definitiv nerezolvată a chirurgiei colorectale. Majoritatea chirurgilor folosesc drenarea de rutină a cavității peritoneale după aplicarea anastomozelor colorectale. În multiple studii a fost demonstrat că drenarea profilactică nu ameliorează pronosticul și nu numai că nu reduce incidența DAC, dar are și o influență negativă [74, 142]. În anul 1999, Urbach și coaut., au demonstrat că drenarea de rutină în cazul aplicării anastomozelor colonice și rectale nu reduce rata complicațiilor, inclusiv și DAC, dar, *vice versa*, sporește incidența dezvoltării asectei complicației de 1.5 ori [143]. Așa dar, drenarea profilactică a cavității peritoneale rămâne o problemă discutabilă și controversată a chirurgiei colorectale. Spre regret, actualmente nu sunt studii suficiente pentru soluționarea definitivă a acestei probleme.

Decompresia nazogastrică este pe larg utilizată în chirurgia abdominală. Utilizarea de rutină a sondelor nazogastrale după aplicarea anastomozelor digestive are următoarele scopuri – restabilirea funcției intestinale, prevenirea complicațiilor respiratorii, micșorarea riscului DAC, durata mai scurtă a spitalizării [144]. Dar au fost descrise și complicații a acestei metode ca, sinuzita, lezarea coardelor vocale, perforația iatrogenă gastrică și esofagiană, trauma nazală, hemoragia nazală, afectarea laringelui, ulceratii esofagiene, refluxul gastro-esofagian, pneumonia prin aspirație și probleme psihologice [145, 146].

Durata intervenției chirurgicale reprezintă un factor dependent de tehnica chirurgicală, complicațiile intraoperatorii, intervențiile chirurgicale precedente, experiența chirurgului-operator și a echipei [73, 74, 76, 98]. Lipska MA și coaut., au demonstrat corelarea între durata intervenției chirurgicale și incidența complicațiilor intra- și postoperatorii [147]. Conform datelor lui Teoh și coaut., durata lungă a intervenției chirurgicale se asociază cu sporirea expoziției bacteriene și creșterea infecției chirurgicale [25], apariția DAC [148]. Din alt aspect, practic toate studiile prospective randomizate comparând intervențiile laparoscopice și tradiționale, în pofida duratei mai lungi a operațiilor laparoscopice, au arătat absența creșterii ratei complicațiilor intra- și postoperatorii și incidența similară a morbidității și mortalității [149]. În pofida duratei mai lungi, intervențiile laparoscopice posedă următoarele avantaje: diminuarea duratei aflării în staționar, micșorarea infectării plăgilor și a ileusului. Pe lângă acestea durere postoperatorie este

minimală și ușor tratabilă [150]. Însă, pentru aprecierea definitivă a influenței duratei operației asupra rezultatele postoperatorii sunt necesare studii suplimentare.

Astfel, majoritatea factorilor de risc a DAC, totuși, rămân actualmente contraversate și discutabile. O importanță principală dețin numai 2 factori – profesionalismul chirurgului și calitatea materialul de sutură.

1.2 Tendințe contemporane în tactica de tratament a dehiscenței anastomozei colonice

Diagnosticarea precoce și managementul corespunzător al DAC este momentul-cheie pentru diminuarea rezultatelor negative [151]. Tabloul clinic al acestei complicații apare, de obicei, de la a 3-a până la a 6-a zi postoperator [30]. După timpul de apariție DAC se împarte în: imediată – în timpul intervenției chirurgicale; precoce – în timpul primelor 7 zile; tardivă – după 7 zile. Cele mai semnificative complicații a DAC sunt următoarele: sepsis pe fundal de abcese intraabdominale (50%), peritonita fecaloidă generalizată, abcese ale peretelui abdominal, infectarea plăgii postoperatorii (25%) [38, 152, 153]. Semnele abdominale inițial sunt absente, în special în anastomoze extraperitoneale. Frecvent la pacienți apar abcese anastomotice, care pot să erupă în lumen cu rezolvarea spontană sau eruperea în cavitatea peritoneală cu dezvoltarea peritonitei [151]. Manifestările clinice a DAC sunt variabile și depind de localizarea, dimensiunile defectului și starea țesuturilor adiacente, cum ar fi: omentul mare, intestinul subțire, care sunt implicate în proces și pot participa în delimitarea lui [30]. Bruce și coaut., diferențiază 3 forme: radiologică (fără manifestări clinice), forma minoră, care nu necesită intervenție operativă și forma majoră în care este indicată intervenția chirurgicală urgentă [49]. Chambers WM, și coaut., după tabloul clinic deosebesc forma majoră și minoră [9]. Forma majoră se caracterizează prin manifestări clinice pronunțate, atât generale – hipotonie, tahicardie, febra [154], cât și locale – simptomele peritonitei locale sau generalizate, eliminări purulente sau fecaloide prin drenuri sau din plaga postoperatorie [155]. Indicațiile pentru relaparatomie la acești bolnavi sunt evidente. Forma minoră se manifestă prin semne clinice atenuate - subfebrilitate, tahicardie ne semnificativă, ileus postoperator, peritonism local nepronunțat. La acești pacienți frecvent apar complicații septice, inclusiv, septicemia, abcese intraabdominale și a bazinului mic, hematoame infectate. Indicații absolute pentru intervenție chirurgicală repetată în cazul formei minore de DAC nu sunt, este indicat tratament conservator și tactica expectativ-activă. În majoritatea formelor subclinice are loc rezolvarea spontană [156].

Conform datelor literaturii de specialitate, semnele clinice suspecte pentru DAC sunt următoarele - tahicardia > 100, febra > 38.0°C, semnele peritoneale locale sau difuze, leucocitoză > 10 x 10³ /ml, ileus dinamic de durată (2 zile) și mai mult, gastrostază – eliminări

de stază prin sonda nazogastrală, mai mult de 200 ml pe zi sau vome care cer instalarea sondei [23], oliguria < 1000 ml, diareea, ureea > 8 mmol/l, creatinina > 110 mmol/l, eliminări prin drenurile din cavitatea peritoneală > 400 ml la a 3-a zi postoperator. În 71% cazuri DAC se determină în primele 5 zile după operație. Prezența la pacient a 2 semne, din cele menționate mai sus, sporește riscul apariției dehiscentei anastomozei până la 18%, a 3 semne - până la 67%. În cazul intervenției chirurgicale repetate după 5 zile de la prima operație mortalitatea atinge cifre înalte până la 22%.

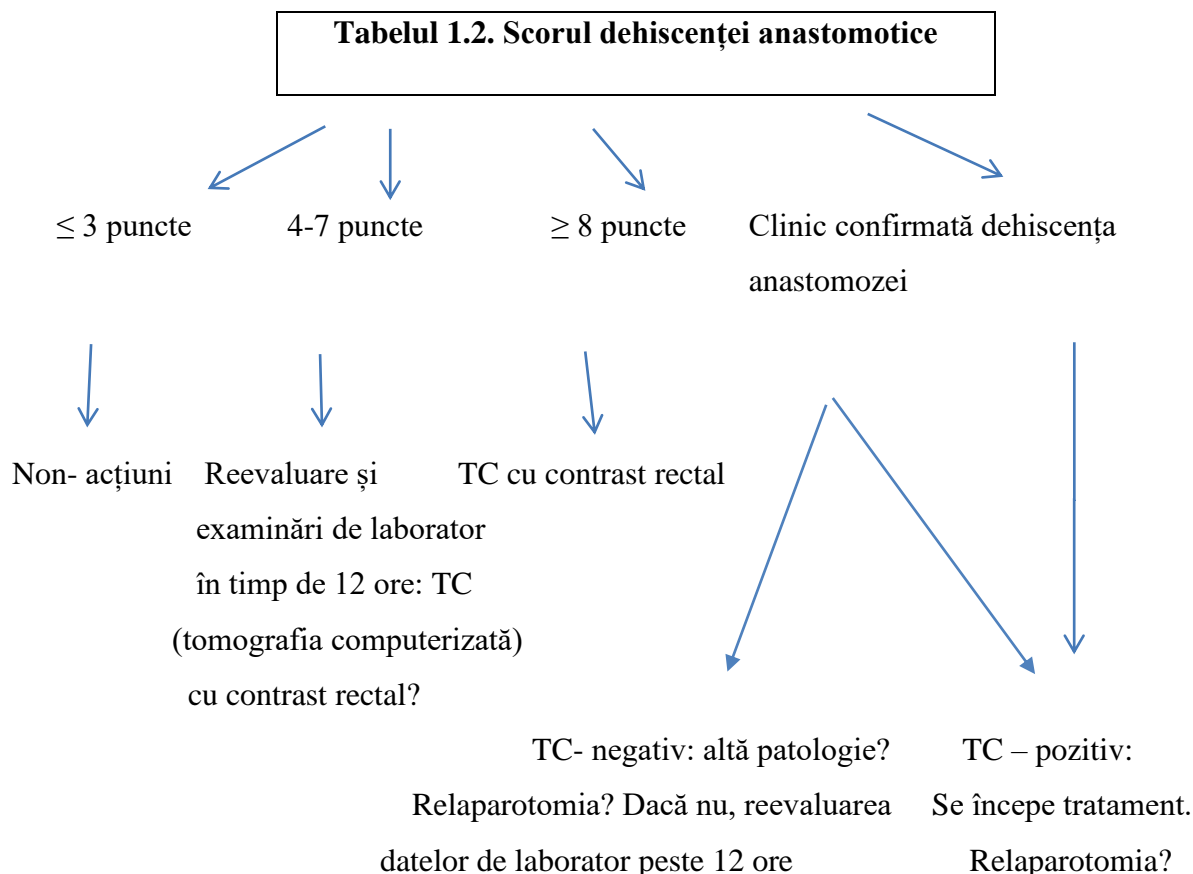
Den Dulk și coaut. în anul 2009 au propus protocolul pentru monitorizarea standardizată postoperatorie a pacienților cărora a fost aplicată anastomozei pe colon, scopul principal al acestuia a fost reducerea întârzierii în diagnosticarea DAC și, respectiv, prin urmare diminuarea mortalității [157]. Parametrele acestui scor sunt accesibile în orice instituție medicală și pot fi apreciate în timpul examinării zilnice a pacientului și sunt prezentate în tabelul 1.1. Prima zi simptomatică de DAC a fost definită ca zi după ultima zi când scorul DAC a fost zero.

Tabelul 1.1. Protocolul pentru monitorizarea standardizată postoperatorie

Semnul	Valori normale	Scorul	Valori anormale	Scorul
Generale				1
Febra	≤38°C	0	> 38°C	1
Bătăi cardiace	≤ 100/min	0	>100/min	1
Frecvența respiratorie	≤ 30/min	0	>30/min	1
Diureză	≥ 30ml/oră ori 700ml/zi	0	< 30ml/oră ori 700ml/zi	1
Statutul neurologic	normal	0	agitarea/somnolența	2
Starea clinică	stabilă/ameliorarea	0	agravarea	2
Semne obiective				
Semne de ileus	Lipsește	0	Prezentă	2
Stază gastrică	Lipsește	0	Prezentă	2
Dehiscenta fascială	Lipsește	0	Prezentă	2
Dureri abdominale, altă durere	Lipsește	0	Prezentă	2
Semne de laborator				
Semne de infecție	lipsa leucocitozei sau ↑ PC-reactivă	0	↑≥ 5% leucocitelor sau ↑ PC-reactivă	1
Funcția renală	ureea și creatinina în normă	0	↑ ≥ 5% de ureea și creatinină	1
Alimentarea				
Statutul de nutriție alimentarea	Alimentare normală	0	Alimentare prin sonda/ATP	1/2
PC-reactivă – proteină C-reactivă; ATP – alimentarea totală parenterală.				

Acest scor a fost utilizat pentru monitorizarea postoperatorie a pacienților supuși rezecțiilor colonice pe fon de patologii cât maligne, atât și benigne. Diferența între prima zi de apariție a manifestărilor clinice și ziua confirmării DAC a fost considerată ca întârziere în diagnosticarea acestei complicații.

Suma totală de puncte al acestui scor poate indica masuri diagnostico-curative necesare, conform algoritmului ulterior, care este prezentat în tabelul 1.2.



Shukla și coaut., au propus următoarea clasificare a DAC după dimensiunile defectului, conținutul peritoneal și managementul ulterior: (1) dehiscența minoră (< 10% din circumferința anastomozei), cu peritonită locală, este indicat tratament conservator; (2) dehiscența minoră (< 10% din circumferința anastomozei), cu peritonită generalizată, este indicat tratament chirurgical; (3) dehiscența majoră (> 10% din circumferința anastomozei), cu peritonită locală, în cazul depistării precoce se poate duce fără rezecarea anastomozei; (4) dehiscența majoră (> 10% din circumferința anastomozei), cu peritonită generalizată, este indicat tratament chirurgical, care include rezecția anastomozei și aplicarea stomei [55].

Grupul Internațional de Studiu a Cancerului Intestinului Rect clasifică DAC după severitate în 3 grade: gradul A – DAC se depistează numai în cadrul investigațiilor radiologice și nu necesită intervenție terapeutică activă; gradul B – DAC ce se manifestă prin simptomatologia clinică nepronunțată. Managementul ei include tactica terapeutică activă conservativă, dar

tratamentul poate fi efectuat fără relaparotomie; gradul C - este indicată relaparotomia de urgență cu aplicarea stomei terminale sau protective [51].

O altă clasificare DAC propusă de Caulfield și coaut., este bazată pe manifestări clinice și radiologice: clasul I - determinarea prin intermediul TC a lichidului liber în bazin sau în regiunea presacrală, lipsa extravazării contrastului și a prezență abceselor; clasul II - abcesul postoperator, lipsa extravazării contrastului în cadrul efectuării TC; a) prezența abcesului în zona anastomozei; b) prezența abceselor intraabdominale localizate la distanță de la anastomoză; clasul III - extravazarea limitată a contrastului în regiunea presacrală determinată prin intermediul TC; clasul IV - extravazarea difuză a contrastului determinată prin intermediul TC [158].

Actualmente în literatura de specialitate sunt prezentate diferite clasificări ale severității dehiscenței anastomozelor colorectale, dar cea mai argumentată, unanim acceptată și ajustată pentru folosire în practica chirurgicală cotidiană este clasificare propusă de Grupul Internațional de Studiu a Cancerului Intestinului Rect.

1.3 Markerii de laborator și valoarea metodelor instrumentale în diagnosticul dehiscenței anastomotice

Diagnosticarea precoce, evaluarea severității acestei complicații [74] și intervenția chirurgicală efectuată la timp poate ameliora considerabil rezultatul final. Diagnosticul în primul rând se bazează pe tabloul clinic, care poate fi atenuat din cauza aplicării blocului epidural [31], administrării preparatelor analgezice, inclusiv și opioide, terapiei antibacteriale și infuzionale. În cazul prezenței drenurilor în cavitatea peritoneală, conținutul microorganismelor care se elimină prin ele permanent este în creștere [159]. Creșterea concentrației indicilor inflamatorii în sângele periferic poate fi semnificativ, dar acurateța și specificitatea metodei este joasă și schimbările apar cu o întârziere semnificativă.

Actualmente, multiple studii sunt axate pe depistarea markerilor, care pot fi utile pentru diagnosticarea precoce a DAC [32]. Recent, în calitate de predictor precoce a DAC, a fost descrisă proteină C-reactivă, care prezintă indiciu real al complicațiilor infecțioase, care apar după rezecții rectale sau proceduri colorectale elective. Conform datelor literaturii de specialitate, concentrația serică a proteinei C-reactive crește considerabil imediat după intervenție chirurgicală [33, 34], cu tendință de normalizare la a 3-a zi postoperator la pacienți fără complicații. Conform datelor lui Matthiessen și coaut., majorare nivelului seric a proteinei C-reactive după rezecții rectale sugerează DAC și evaluarea acestui indiciu în perioadă postoperatorie poate fi utilizată pentru detectarea precoce a complicației date [160]. Ortega-

Deballon și coaut., au raportat, că proteină C-reactivă posedă sensibilitatea de 81.8%, specificitatea – 64.4% și valoarea predictivă negativă – 95.8% [34]. Conform datelor literaturii de specialitate indiciu dat poate fi utilizat în calitate de predicator în cazul DAC majore cu creștere maximală a concentrației serice la a 4-7-a zi postoperator [161]. Dar este necesar de menționat, că proteină C-reactivă este un parametru nespecific și inutil pentru diferențierea complicațiilor infecțioase [35].

Un alt marker serologic este procalcitonină, care reprezintă prohormon calcitonin produs de celule C a glandei tiroide. Procalcitonină poate fi utilizată pentru diagnosticare precoce a infecției în cadrul pancreatitei acute, peritonitei secundare [162], după intervenții chirurgicale [36, 163]. Conform datelor literaturii de specialitate majorarea concentrației serice a procalcitoninei a fost depistată la toți pacienți supuși intervențiilor colorectale, fără complicații, în prima zi postoperator. Nivelul sangvin a procalcitoninei se normalizează la a 4-a zi postoperator la pacienții fără complicații [35, 164]. Mokart și coaut., au demonstrat sensibilitatea și specificitatea sporită a procalcitoninei vs proteină C-reactivă în privința diagnosticării precoce a complicațiilor septice după intervenții chirurgicale oncologice [165]. Reieșind din cele expuse, procalcitonină [166] și proteină C-reactivă pot fi utilizate, ca markerii serologice precoce a DAC majore [167].

Alte markeri biochimice a DAC sunt markerii ischemiei, inflamației, regenerării plăgii și de contaminarea bacteriană. Markerii ischemice includ – monitorizarea schimbărilor pH-ului, nivelului de lactat, piruvat prin intermediul cateterilor pentru microdializă, amplasate lângă anastomoză [82]. De asemenea, a fost studiat rolul citochinelor, lizocimului, MMP, culturilor de bacterii intraabdominale și au fost obținute rezultate promițătoare [168].

Actualmente se realizează studii axate pe evaluarea și cercetarea parametrilor cu valoarea pronostică la pacienții cu patologie oncologică colorectală. În acest aspect se studiază rolul D-dimerilor, care reprezintă produse a degradării fibrinei sub acțiunea proteolitică a plazminei. Studiile clinico-experimentale susțin opinie, că activizare a proceselor de coagulare și fibrinoliză posedă un rol important asupra invazivității cancerului. Concentrația sporită a D-dimerului seric se determină la pacienții cu cancer colorectal [169], ovarian [170] și pulmonar [171]. Oya și coaut., au demonstrat, că nivelul preoperator a D-dimerului în plasma a fost mai mare la pacienții cu tumori mari, în cazul penetrării profunde în peretele intestinal, metastaze în nodulii limfatici și invazia limfatică și venoasă. Supraviețuirea postoperatorie la pacienți cu nivelul preoperator sporit a D-dimerului în plasma a fost considerabil mai redusă vs de pacienții cu nivelul diminuat a D-dimerului [172]. Conform datelor lui Kilic și coaut., concentrația crescută a D-dimerului, stadia după Duke și forma histologică a tumorii prezintă factorii independenți de prognostic.

Autorii au demonstrat corelarea între nivelul D-dimerilor și invazia vasculară și posibilitatea utilizării acestui indiciu cu scop de pronostic [37]. Metodele instrumentale de bază pentru diagnosticarea insuficienței anastomozei sunt următoarele: ultrasonografia cavității abdominale, metodele radiologice, metodele endoscopice și tomografia computerizată. Ultrasonografia cavității abdominale reprezintă o metodă accesibilă, necostisitoare și non-invazivă. Investigația aceasta nu este folosită de rutină deoarece schimbările postoperatorii frecvent limitează posibilitatea vizualizării cavității abdominale. Severitatea DAC și necesitatea tratamentului adecvat cere un diagnostic cert și urgent, care este bazat de asemenea pe datele imagistice [173]. TC are o valoare esențială în diagnosticarea precoce a peritonitelor postoperatorii, și de asemenea, permite determinarea cauzei și severității complicației. Actualmente, metoda aceasta se consideră cea mai perfectă pentru detectarea DAC [39]. Conform datelor lui Agaba și coaut., TC identifică pozitiv 89% cazuri de DAC, în comparație cu 54%, în cazul utilizării investigațiilor radiologice cu contrast [27]. În procesul diagnostic pot fi utilizate și metodele endoscopice, dar este necesar de menționat, că există potențial pericol de apariție a DAC iatrogene endoscopice. Întârzierea cauzată de medic, așa numit “factor uman”, are o valoare esențială în diagnosticarea DAC, dar supravegherea standardizată reduce întârzierea de la 4 până la 1.5 zile, cu diminuarea considerabilă a mortalității [157].

Frecvent diagnosticul DAC este dificil, și devine evident după câteva zile de supraveghere minuțioasă [38]. În acest caz intervalul de timp între intervenția chirurgicală și diagnosticarea complicației date poate varia de la 8 până la 13 zile [39, 82]. Uneori dehiscenta suturii intestinale se depistează în timpul laparotomiei, iar uneori, spre regret la autopsie [40].

1.4 Tendințe actuale în protejarea locală a anastomozei pe colon

Utilizarea materialului de sutură performant, aplicarea suturii mecanice, antibioticoterapia de forță, promovarea suturii într-un strat a permis micșorarea incidenței DAC, dar rezultatele sunt evidente doar în chirurgia colorectală programată, dar în ceea de urgență – rămân ne semnificative. Spre regret, siguranța suturii pe colon, în special, aplicată în condiții de peritonită sau de ocluzie intestinală, este incertă. În numeroase studii a fost demonstrată permeabilitatea suturii intestinale pentru microflora lumenului intestinal. Fenomenul descris «neermetism biologic» se depistează la orice tip de sutură intestinală, care nu depinde de tehnica aplicării acesteia și se păstrează pe parcursul a 2-3 zile. Aceasta are o influență negativă semnificativă asupra cicatrizării suturii intestinale și favorizează dezvoltarea complicațiilor intraabdominale. Rezistența mecanică înaltă și ermetismul biologic al anastomozei colonice în perioada postoperatorie precoce poate fi asigurată prin utilizarea metodelor suplimentare de

ermetizare a zonei anastomotice. În acest scop pot fi folosite – omentul mare, peritoneul, mezou, pelicule de colagen, diferite adezive [174].

Astfel, actualmente se realizează numeroase studii axate pe studierea și elaborarea diferitor metode de protejare ale anastomozelor intestinale. Pentru scopul acesta a fost propusă aplicarea locală a diferitor adezive tisulare, atât biologice, cât și sintetice, peliculelor de colagen, a plasmiei cu concentrația sporită de trombocite [175].

Una dintre metodele de protejare a anastomozei colonice este utilizarea locală a adezivelor tisulare. Adezivele tisulare pot fi divizate în 3 tipuri: biologice, semisintetice și sintetice [176].

Cianoacriilații pentru prima dată au fost descriși în anul 1949 dar potențialul lor de formare a aderențelor a fost rapid recunoscut. Din anul 1959 a fost bine documentată utilizarea cianoacriilaților în diferite domenii chirurgicale - chirurgia vasculară, oftalmologie, neurochirurgie, otorinolaringologie, chirurgia plastică de urgență. Studiarea posibilității de utilizare a derivaților cianoacriilați referitor la tractul gastrointestinal a fost limitată la nivelul reparării diferitor tipuri de fistule digestive [177]. Mecanismul de acțiune a cianoacriilaților constă în transformarea componentelor monomeri cianoacriilați în lanțuri polimerice. Produsele degradării cianoacriilaților sunt hidrosolubile și sunt eliminate din organism prin intermediul rinichilor. Histotoxicitatea reprezintă cel mai principal dezavantaj al cianoacriilaților, care se caracterizează prin inflamație, necroză tisulară, formarea granuloamelor [178]. Conform datelor lui Kayaoglu și coaut., utilizarea adezivului butil-cianoacrilat provoacă sporirea incidenței reacției inflamatorii, necroză și formarea aderențelor. Pe parcursul fazei tardive de regenerare și cicatrizare, creșterea duratei procesului inflamator cauzează reducerea formării capilarelor și infiltrația fibroblastică. Kayaoglu și coaut., consideră, că prezența corpurilor străine în cavitatea peritoneală agravează severitatea procesului inflamator [179]. Saygun și coaut., în anul 2006, au utilizat în condiții experimentale la șobolani adezivul histoacrilic în caz de traume a duodenului. În timpul reviziei cavității peritoneale la animale a fost determinat un proces aderențial semnificativ. Microscopic au fost depistate celule gigante a corpurilor străine în cantitate moderată, inflamația granulomatoasă la nivelul seroasei. Intensitatea procesului inflamator diminuează în stratul muscular și mucos. Adezivul a fost evidențiat în spațiile libere a stratului seros, în general pe circumferința liniei de sutură [180]. Avantajele acestui adeziv sunt următoarele: funcționează la nivelul peretelui intestinal și pe toată suprafața aplicării adezivului, nu duce la distrugerea structurii și integrității țesuturilor implicate; proprietățile adezivului facilitează apropierea marginilor leziunii; formarea membranei hidrofobe cu izolarea leziunii. Aceasta membrana posedă și proprietăți antimicrobiene, în special contra florei bacteriene

Gram-pozitive. Nu sunt necesare tehnice speciale de aplicare a acestor adezive. Metodă de aplicare este foarte simplă. Dezavantajele adezivilor cianoacriilați sunt următoarele - histotoxicitate, formarea granuloamelor extinse, proces aderențial marcat, atenuarea proceselor de regenerare, durata lungă a biodegradării, costul înalt [178, 181]. Contraindicații pentru utilizarea adezivelor cianoacrilate conform U.S. Food and Drug Administration sunt următoarele - plăgile contaminate, cu semne de inflamatie, gangrenă; mucoasă sau tegumentele cavității orale, buzele [182].

Adezivul tisular latex la fel face parte din grupul adezivelor sintetice. Acest adeziv după componența sa chimică reprezintă latexul nitril-acrilic, partea polimeră a căruia, în comparație cu derivații cianoacriilați, nu conține legături duble și radicale toxice. Adezivul tisular latex posedă următoarele proprietăți – este hidrofil, are adezivitate sporită, polimerizarea rapidă cu formarea peliculei. Cu scop antiseptic în adeziv poate fi adăugat dioxidină, ce se efectuează prin amestecarea simplă și nu schimbă proprietățile fizico-chimice ale adezivului. La aplicarea adezivului tisular latex pe linia anastomozei în condiții experimentale în timp de 3 minute se formează o pelicula polimerizată elastică și rezistentă la explozie, care este capabilă de a asigura ermetismul fizic și biologic. În același timp nu stenozează lumenul organului operat și nu dereglează funcția evacuatorie a intestinului în zona anastomozei [183]. Conform datelor lui Ханевич și coaut., la pacienții cu patologie oncologică a esofagului și tractului digestiv cu utilizarea adezivului tisular latex, a fost demonstrat – simplitatea metodei de aplicare a adezivului, fără a se lungi durata intervenției chirurgicale. În perioada postoperatorie nu au fost înregistrate complicații, inclusiv și dehiscenta anastomozei [184]. În mod experimental a fost demonstrată o reacție tisulară inflamatorie nesemnificativă în zona anastomozei, formarea cicatricei fine și rezistente, care nu stenozează lumenul intestinal, conduce la proces aderențial nesemnificativ în cavitatea abdominală [185].

Adezivul fibrinic reprezintă o altă metodă de protejare a anastomozei pe colon. Fibrinogenul reprezintă componentul solubil al sângelui și se transformă în fibrină nesolubilă în prezența trombinei. Fibrinul este elementul esențial al procesului de cicatrizare a plăgii, prin stimularea formării țesutului granulant, sporește depozitarea colagenului și creșterea fibroblaștilor. În studiu experimental Jabs și coaut., au demonstrat proprietățile mecanice ale adezivului fibrinic, utilizat în tratamentul plăgilor pielii la animale și a fost dovedit că limita rezistenței mecanice atinge cifrele maxime peste 2 zile, ceea ce este cu 75% mai mare vs de plăgile tratate fără aplicarea acestui adeziv [186].

Actualmente adezivul fibrinic este utilizat pe scara largă în diferite domenii chirurgicale. În chirurgia abdominală poate fi folosit cu scop de hemostază locală la pacienți cu traumatisme

hepatice, renale, lienale, pentru intervenții organomenajante. În studiu experimental, Kram și coaut., au demonstrat că aplicarea adezivului fibrinic pe anastomoza biliară ermetizează anastomoza și micșorează numărul suturilor necesare la repararea primară [187]. Couto și coaut., au raportat lipsa reacției inflamatorii semnificative sau formarea aderențelor după aplicarea adezivului fibrinic în experimentul său pe animale [188]. Astfel, avantajele adezivului fibrinic sunt – hemostază, plombarea defectelor tisulare, lipsa reacției inflamatorii tisulare, accelerarea procesului de cicatrizare, lipsa formării aderențelor peritoneale, dar aplicarea lui este limitată în anumite zone ce este cauzat de faptul, că orice efort mecanic nesemnificativ poate duce la mișcarea tisulară și ca rezultat – dehiscenta anastomozei [189].

Cu scop de protecție a anastomozei intestinale pot fi folosite și pelicule de colagen. Acoperirea liniei suturii anastomozei din partea seroasei permite diminuarea frecvenței complicațiilor postoperatorii, inclusiv și a DAC în condiții de peritonită. Este necesar de menționat, că utilizarea peliculelor de colagen are un efect pozitiv asupra evoluției proceselor precoce în zona anastomozei intestinale pe baza izolării mecanice, cu o influență nesemnificativă asupra proceselor de regenerare. Modelarea peliculei în cazul edemului și proceselor inflamatorii în peretele intestinal, și în special pe margina mezenterică, este deosebit de dificilă și nu permanent efectivă [190].

Шуркалин Б și coaut., în anul 2009, au efectuat un studiu experimental cu folosirea substanței fibrină-colagen cu preparate antibacteriale introduse la 181 pacienți cu pronostic nefavorabil. Intervențiile chirurgicale se efectuau în condiții de peritonită difuză. Au fost descrise doar 2 cazuri de dehiscentă a anastomozei. Contraindicații pentru folosirea acestei metode Шуркалин Б și coaut., consideră - fortificarea suturii intestinale aplicate tehnic incorect și lichidarea fistulelor intestinale [191]. Complicația acestei metode de protejare a anastomozei este formarea microabceselor în zona suturilor intestinale, incidența cărora poate fi redusă prin aplicarea peliculei polietilenice din interior pe mucoasă [174].

Pentru prevenirea DAC au fost propuse stenturi colonice intraluminale. În anul 1992, Serra și coaut., au efectuat studiu experimental similar cu utilizarea protezelor din silicon. Cazuri de dehiscentă a anastomozei în grupul animalelor, cu aplicarea protezelor din silicon, nu au fost registrate [192]. În anul 2008, Tsereteli, în studiu său experimental pe animale a utilizat stentul plastic expandabil și a comparat incidența DAC după rezecția rectosigmoideană în grupele cu și fără aplicarea stentului. Peste 6-9 zile stenturile au fost eliminate spontan pe calea naturală. În timpul autopsiei la animale din grupa, unde a fost folosite stenturi plastice expandabile, cazuri de dehiscentă a anastomozei nu au fost registrate. Conform datelor unor autori, stentul plastic

expandabil poate fi o soluție de rezolvare a anastomozelor colorectale complicate, evitând necesitatea stomei în timpul procesului de cicatrizare și regenerare [193].

O potențială indicație nouă pentru aplicarea acestui stent este plombarea DAC acute. Scileppi și coaut., au raportat un caz de tratament de succes prin aplicarea stentului la nivelul fistulei anastomotice apărute peste 14 zile [194]. Folosirea stenturilor nu este contraindicată pentru partea distală a tractului digestiv, dar are și beneficii – lipsa riscului de obstrucție. În pofidă, rezultatelor pozitive obținute în numeroase cercetări, stenturile protective intraluminale nu sunt pe larg implementate în practica clinică cotidiană. Faptul acesta poate fi explicat prin următoarele momente. Utilizarea stenturilor intracolonic este slab argumentată în literatura de specialitate, majoritatea studiilor experimentale au fost realizate pe șobolani, lipsa studiilor randomizate umane. Marea parte a cercetărilor sunt heterogene și în cadrul lor au fost utilizate și studiate diferite stenturi intraluminale. Conform datelor lui Tsereteli Z. și coaut., aplicarea stenturilor intraluminale tipul Coloshield este tehnic dificil și necesită laparotomie [193]. Actualmente în literatura de specialitate beneficiile utilizării stenturilor protective intraluminale în prevenirea dehiscentei anastomotice, nu sunt suficient argumentate. Pentru evidențierea avantajelor sunt necesare studii ulterioare [195].

Stoma decompresivă protectivă (procedeu STEC) reprezintă o strategie nouă orientată spre reducerea ratei dehiscentei anastomozei intestinale. Procedeu STEC - Side-to-End Colostomy prezintă anastomoză latero-terminală combinată cu stomă decompresivă [196, 197].

În premieră mondială anastomoza latero-terminală între colonul sigmoid și rect a fost descrisă de Baker în 1950 [198]. Asocierea acestei metode cu colostoma decompresivă combină avantajele anastomozei primare cu siguranța stomei decompresive. Mai mult decât atât, spre deosebire de procedeu Hartmann lichidarea stomei decompresive nu necesită expunerea cavității peritoneale prin laparotomia mediană și poate fi efectuată cu anestezia locală și la termene postoperatorii reduse prin acces parastomal [197]. Un alt beneficiu al acestui procedeu este lipsa diferenței de diametru între colonul distal și proximal [196, 197]. Dar pe lângă beneficiile prezentate, această metodă are și dezavantaje – necesitatea intervenției chirurgicale repetate, asociate cu mortalitatea și morbiditatea adițională, impactul financiar [199].

Actualmente în medicina contemporană se realizează cercetări axate spre studierea factorilor naturali care acționează asupra proceselor de regenerare și cicatrizare a plăgii. O metodă nouă în acest domeniu poate fi utilizarea plasmăi cu concentrația sporită de trombocite.

Plasma cu concentrația sporită de trombocite asigură pătrunderea trombocitelor în cantitate excesivă, accelerând procesul de cicatrizare. Efectul regenerativ poate fi explicat prin modularea factorilor de creștere, cum ar fi: factorul trombocitar de creștere, factorul insulenic de

creștere, $\beta 1$ și $\beta 2$ factorii transformați de creștere, factorul vascular endotelial de creștere, factorul endotelial trombocitar de creșterea celulară, interleucină 1, factorul de bază de creșterea fibroblaștilor. Secreția activă a acestor factori se inițiază datorită procesului de coagulare a sângelui și începe în timp de 10 minute de la coagulare. Mai mult de 95% de factorii de creștere se sintetizează pe parcursul primei ore [200, 201]. Factorii de creștere, care au fost secretați, imediat se fixează pe suprafața externă a membranei celulare prin intermediul receptorilor transmembranari. Acești receptori induc activarea proteinei interne endogene de semnal, ce produce expresia secvenței normale a genelor celulare, așa ca proliferarea celulară, formarea matrixului, producerea osteoidă, sinteza colagenului.

Termenul de plasma cu concentrația sporită de trombocite pentru prima dată a fost propus în anul 1998 de către Marx [202]. Concentrația bazică a trombocitelor în plasma variază de la 150,000/ μL până la 440,000/ μL . Se consideră, că pentru obținerea efectelor terapeutice, concentrația trombocitelor trebuie să fie crescută cu 400%-500%, numărul recomandat de trombocite este de 1,000,000/ μL în volum de 5 ml de plasma [203].

Conform datelor literaturii de specialitate plasma cu concentrația sporită de trombocite are proprietăți antimicrobiene. Bielecki și coaut., au demonstrat, că gelul cu concentrația sporită de trombocite inhibă creșterea *S. aureus* și *Escherichia coli*, dar nu este efectiv pentru *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis* și *Pseudomonas aeruginosa*. Nu a fost demonstrată corelare între activitatea antimicrobiană și concentrația leucocitelor [204] dar sunt și opinii contradictorii [205]. În literatura de specialitate sunt relatări unice despre utilizarea plasmei cu concentrația sporită de trombocite în chirurgia colorectală. Yol S. și coaut., au dovedit experimental că aplicarea plasmei cu concentrația sporită de trombocite pe linia anastomozei colonice duce la creșterea presiunii de explozie a anastomozei [206, 207], prin majorarea concentrației hidroxiprolinei. Morfologic s-a determinat dezvoltarea considerabilă a fibroblaștilor, sinteza semnificativă a colagenului, infiltrație neînsemnată cu celule inflamatorii vs grupa animalelor unde a fost folosit adeziv biologic [206]. Pentru evaluarea corectă a beneficiilor și dezavantajelor acestei metode sunt necesare cercetări clinico-experimentale ulterioare.

Recent au fost propuse și alte preparate produse din plasma umană, cum ar fi: concentrat fibrinogeno-trombocitar. Acest concentrat se referă la generația a două a concentratelor trombocitare, care posedă câteva avantajele vs de plasma cu concentrația sporită de trombocite. Concentrat fibrinogeno-trombocitar reprezintă un matrix fibrinic, care conține în cantități mari trombocite și citochine leucocitare, leucocite, fagocite, factorii de creșterea, lanțuri glicanice, glicoproteide. Activitatea biologică a fibrinei este suficientă pentru capacitatea cicatricială semnificativă a concentratului fibrinogeno-trombocitar. Polimerizarea lentă dă la acest

concentrat arhitectură fiziologică deosebită pentru susținerea proceselor regenerativ-reparative [208]. Beneficiile principale sunt – simplitatea preparării, autologitatea ei strictă, cheltuieli minimale, nu se utilizează modificări artificiale biochimice [209], are acțiunea antimicrobiană, ameliorează hemostază, conlucrează bine în combinație cu celule stem și grefe, intensifică procesul de regenerare, asigură formarea matrixului provizoriu. Comparativ cu alte concentrate trombocitare, tehnologia preparării nu necesită utilizarea anticoagulantelor [210], trombinei bovine sau altor substanțe chimice. În comparație cu plasma cu concentrația sporită de trombocite concentrat fibrinogeno-trombocitar este mai puternic, pe parcurs la mai mult de 7 zile se eliberează în cantități considerabile coagulante și molecule de regenerare (thrombospondin-1, fibronectin, vitronectin), factorii de creștere [211], eficacitatea sporită a migrării și proliferării celulare, favorizarea proceselor de regenerare datorită polimerizării lente, efectul hemostatic, și imun [212]. Concentrat fibrinogeno-trombocitar este ușor de modelat și de asemenea asigură protecție considerabilă a locului intervenției datorită intensificării proceselor regenerativ-reparatorie, nu se dizolvă, dar se distruge și se remodelează, similar ca cheagurile sangvine.

Conform datelor lui Simonpieri și coaut., concentrat fibrinogeno-trombocitar are 4 avantaje [213]: cheagul fibrinic joacă un rol mecanic important pentru protecție locală și servește în calitate de conector biologic între particule de țesut osos; integrația rețelei fibrinice în zona regenerării facilitează migrația celulară, în special endoteliocitelor, care sunt necesare pentru neoangiogeneză și vascularizare. Citochinele trombocitare se eliberează treptat în matrixul fibrinic, ce duce la intensificarea procesului de regenerarea a plăgii. Prezența leucocitelor și citochinelor în rețeaua fibrinică poate poseda un rol important în regularea procesului inflamator și cel infecțios [214].

Actualmente concentrate trombocitare se utilizează în diferite domenii a medicinei, cum ar fi: periodontologie, chirurgie oro-maxilo-facială [215], implantologie dentară [213], ortopedie și medicină sportivă [216], ulcere cutanate cronice [217].

1.5 Concluzii la capitolul 1

1. DAC a fost și rămâne o problemă de importanță majoră a chirurgiei colorectale contemporane, în special în chirurgia de urgență și, în pofida, performanțelor medicale și tehnice, nu are tendință semnificativă de diminuare.

2. Absența definiției unanim acceptate a DAC, întârzierea diagnosticării, morbiditatea și mortalitatea sporită în cadrul apariției acestei complicații conduce la devalorizarea chirurgiei primare de urgență, care la rândul său majorează considerabil impactul financiar, reduce semnificativ calitatea vieții pacientului.

3. Lipsa consensului referitor la valoarea factorilor de risc și impactul lor asupra rezultatelor postoperatorii și apariția complicațiilor, în special, DAC.

4. Analizând situația în domeniu am constatat că modalitatea de tratament chirurgical la pacienții cu patologia chirurgicală a colonului, mai ales de urgență, rămâne controversată, la momentul actual fiind disponibile mai multe opțiuni: intervenții seriate, intervenții într-o singură etapă, anastomoze primare combinate cu stome decompressive de protecție, etc.

5. Anastomoza primară combinată cu protejarea locală a zonei anastomotice, prin aplicarea diferitor metode reprezintă o alternativă chirurgicală cu posibile beneficiile: micșorarea ratei de DAC, sporirea calității vieții pacientului și reducerea impactului financiar.

6. Protejarea anastomozei colonice prin aplicarea locală a plasmei cu concentrația sporită de trombocite prezintă o nouă strategie în chirurgia colorectală modernă, dar pentru aprecierea corectă a beneficiilor acestei metode sunt necesare studii ulterioare.

2. MATERIALE ȘI METODE ALE STUDIILOR EXPERIMENTALE ȘI CLINICE

Studiul actual a fost efectuat la Catedra de chirurgie nr. 1 „Nicolae Anestiadi” a IP USMF „Nicolae Testemițanu” și reprezintă un studiu analitic experimental care a fost desfășurat în 2 etape: (1) studiu experimental preclinic; (2) – studiu clinic.

2.1 Protocolul studiului experimental

Studiul experimental preclinic a fost efectuat în conformitate cu directiva Consiliului Parlamentului European „DIRECTIVE 2010/63/EU OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL” referitor la protecția animalelor utilizate în scopuri științifice [218].

Studiul experimental a avut loc în anul 2014 și a fost desfășurat în vivariu în cadrul USMF „Nicolae Testemițanu”. În studiu au fost incluși 133 șobolani, de ambele sexe cu masa 200-270g, de culoarea albă la păr. Animalele au fost anesteziate cu soluție ketamină hidrocloridă (Kalypsol®, Gedeon Richter, Ungaria), 50 mg/kg administrată intraperitoneal. Subiecții au fost repartizați în 6 loturi: **lotul I** (n=21) cu aplicarea anastomozei colonice neprotejate; **lotul II** (n=21) – anastomoză colonică protejată prin aplicarea locală a adezivului tisular latex, producător ООО „Технологии Медицинских полимеров”, Rusia; **lotul III** (n=21) - anastomoză colonică protejată prin aplicarea locală a peliculei „Gelaspon” - burete cu dimensiuni 8.5x4.0x1.0 cm, producător GmbH, Germania; **lotul IV** (n=21) - anastomoză colonică protejată combinat, prin aplicarea locală combinată a adezivului tisular latex și peliculei „Gelaspon”; **lotul V** (n=21) - anastomoză colonică protejată prin aplicarea locală a plasmei cu concentrația sporită de trombocite; **lotul VI** (n=28) - anastomoză colonică protejată prin aplicarea locală a adezivului cianoacrilat „ГемоКомпакт”™, producător ООО МТПО „Интер-Вита”, Rusia, ambalaj – seringă-container 5 ml. Fiecare lot de șobolani a fost împărțit în 3 subloturi câte 7 animale, cu excepția, lotului VI, care a fost împărțit în 4 subloturi câte 7 animale. În toate loturile a fost aplicată anastomoză colonică după metoda standardizată, care a inclus următoarele etape: deschiderea cavității abdominale prin laparotomia medio-mediană; transecarea colonului transvers la distanța de 1cm de la cec cu aplicarea anastomozei colonice termino-terminale cu sutură în continuu, într-un plan cu fir polipropilen monofilament 5/0. În dependență de lot au fost utilizate diferite metode de protejare locală a anastomozei colonice. Sutura pe straturi anatomice a peretelui abdominal. Toate animalele au fost asigurate cu hrană și apă *ad libidum*, din prima zi postoperator până la finele experimentului.

În lotul I a fost aplicată anastomoză colonică după metoda standardizată, fără protejare locală a zonei anastomotice (fig. 2.1). În lotul II a fost aplicată anastomoză colonică după

metodica standardizată, protejată prin aplicarea locală a ATL. Adezivul a fost aplicat pe toată circumferința anastomozei, inclusiv pe linia suturii și pe suprafață de 0.5 cm a colonului pe ambele părți, fără pregătirea preventivă a zonei anastomotice. Pentru aplicarea unei anastomoze s-a folosit 0.1 ml de adeziv tisular latex. Durata polimerizării adezivului a constituit 4-5 minute (fig. 2.1.2). După ce porțiunea de intestin cu anastomoză aplicată a fost repusă în cavitatea abdominală și a fost efectuată laparorafia.

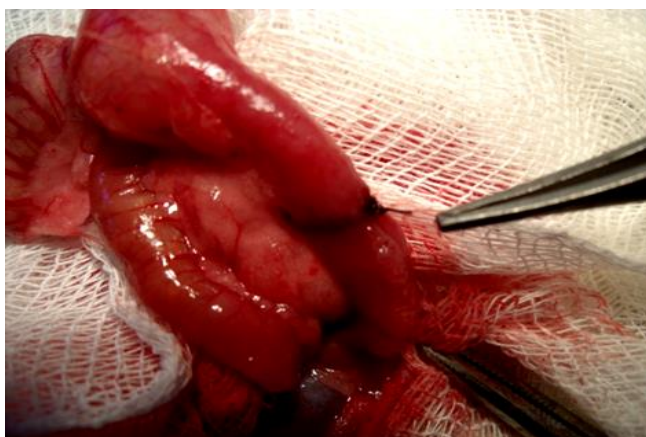


Fig. 2.1. Anastomoză colonică neprotejată

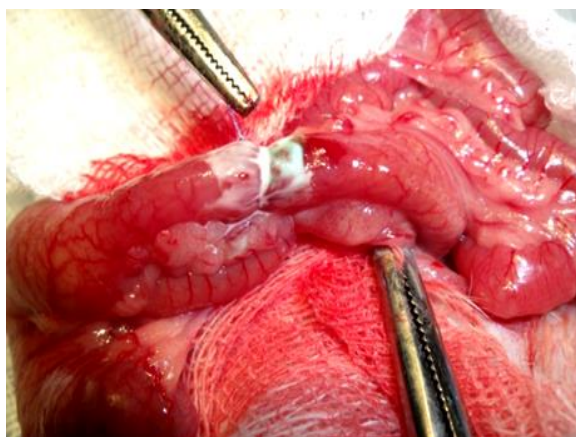


Fig. 2. 2. Anastomoză colonică protejată cu ATL

În lotul III s-a aplicat anastomoză colonică după metodica standardizată, protejată local cu peliculă de colagen (PC). PC cu dimensiuni 0.4 x 0.3 x 0.1 cm, a fost aplicată pe suprafața anastomozei, fără pregătire preventivă. Fixarea peliculei a fost efectuată cu 2 suturi separate pelicula-mezou colonului cu fir polipropilen monofilament 5/0 (fig. 2.3). În lotul IV a fost aplicată anastomoză colonică după metodica standardizată, cu protejare locală combinată – ATL și PC „Gelaspon”.



Fig. 2. 3. Anastomoză colonică protejată cu PC

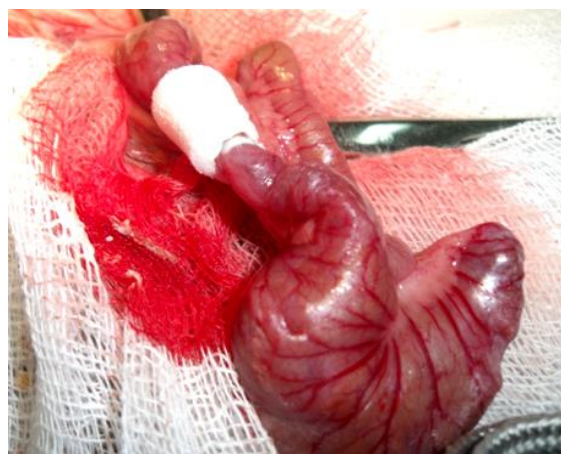


Fig. 2.4. Anastomoză colonică protejată cu ATL și PC

Adezivul a fost aplicat pe toată circumferința anastomozei, inclusiv pe linia suturii și pe suprafață de 0.5 cm colon pe ambele părți, fără pregătire preventivă a zonei anastomotice. Ulterior suprafața zonei anastomozei a fost acoperită cu PC de dimensiuni 0.4 x 0.3 x 0.1 cm, fără fixare cu suturi adiționale (fig. 2.4).

La șobolani lotului V s-a aplicat anastomoză colonică după metoda standardizată, protejată local cu PCST și trombină dizolvată în soluție CaCl₂ de 10%. PCST cu trombină dizolvată în soluție CaCl₂ de 10% a fost aplicată prin intermediul a două seringi conectate la un aplicator biluminal „Duploject” pe toată circumferința anastomozei, inclusiv pe linia suturii și pe suprafață de 0.5 cm colon pe ambele părți, fără pregătire preventivă specială a zonei anastomotice (fig. 2.5).

În lotul VI s-a aplicat anastomoză colonică după metoda standardizată, cu aplicarea locală al adezivului cianoacrilat (AC). Acest adeziv a fost aplicat pe toată circumferința anastomozei, inclusiv pe linia suturii și pe suprafață de 0.5 cm de colon pe ambele părți. Zona anastomotică a fost preventiv uscată. Pentru aplicarea unei anastomoze s-a folosit 0.1 ml de adeziv. Durata polimerizării adezivului a constituit 7 minute (fig. 2.6).

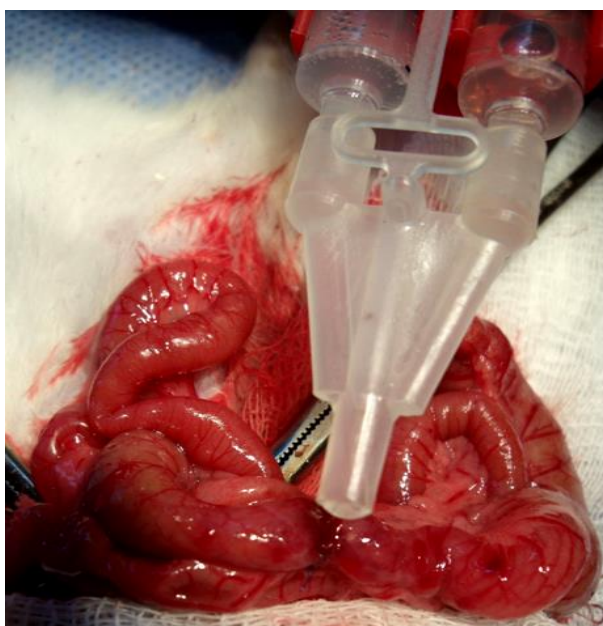


Fig. 2.5. Anastomoză colonică protejată cu PCST



Fig. 2.6. Anastomoză colonică protejată cu AC

Subiecții din toate loturile au fost sacrificați în camera cu eter. Autopsia animalelor au fost efectuată, câte 7 șobolani din fiecare lot, la termenii următori: la a 3-a, a 7-a, a 14-a zi postoperator și pentru lotul VI la a 21-a zi postoperator, fiind examinate macroscopic și microscopic anastomozele în privința abceselor, peritonitei, aderențelor și aprecierea rezistenței

mecanice a anastomozei. Incinerarea cadavrelor a fost efectuată în condiții specializate în mod centralizat.

În timpul autopsiei a fost efectuată examinarea macroscopică a cavității peritoneale, estimarea gradului de formare a aderențelor, evaluarea macroscopică a anastomozei colonice. În timpul secției la fiecare șobolan a fost prelevată o porțiune de colon cu lungime de 4 cm cu anastomoza localizată în centru și câte 2 cm de colon pe ambele părți împreună cu aderențele formate. Din fiecare lot au fost colectate preparate pentru examen histologic și aprecierea rezistenței mecanice a anastomozei. Gradul de formare a aderențelor a fost apreciat conform scalei propuse de van der Hamm și coaut. (tabel 2.1).

Tabelul 2.1. Criteriile pentru aprecierea severității aderențelor cavității peritoneale

Criteriu	Punctaj
Lipsa aderențelor	0
Aderențe minimale (oment și anastomoză)	1
Aderențe moderate (oment+anastomoză și ansă intestinală)	2
Aderențe severe inclusiv abcese	3

Pentru studierea rezistenței mecanice (mm Hg/kPa) a anastomozei din fiecare lot au fost prelevate fragmente de colon cu anastomoză, la a 3-a, a 7-a și a 14-a zi postoperator și la a 21-a zi postoperator în lotul VI. Segmentele de colon au fost curățite de conținut prin utilizarea lavajului intestinal. Capătul proximal al acestui segment a fost ligaturat cu fir de mătăasă 4.0, segmentul distal al anastomozei a fost fixat prin ligaturare pe cateter conectat la seringă dotată cu manometru (fig. 2.7, 2.8).

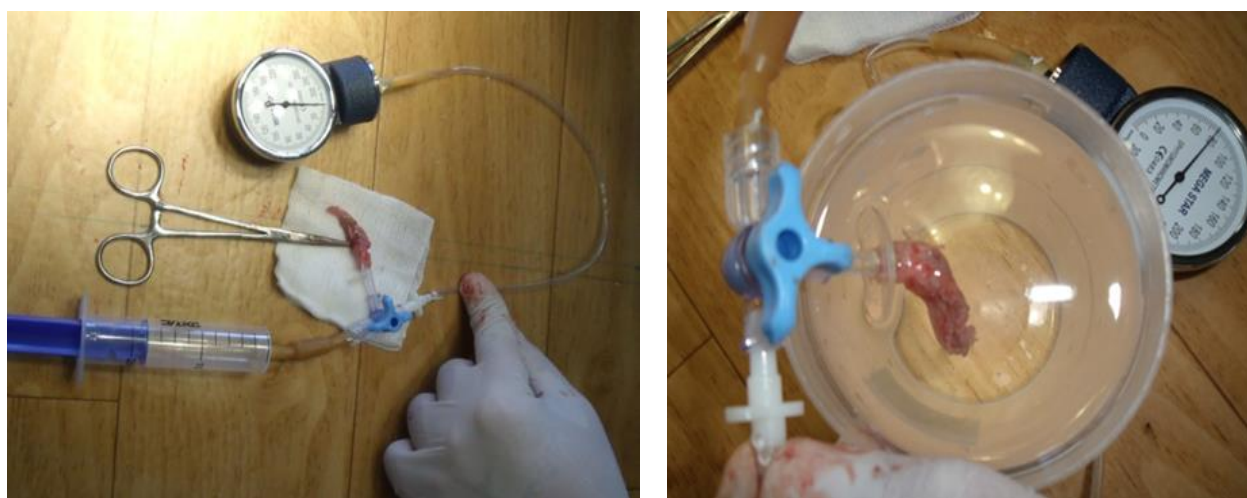


Fig. 2.7, 2.8. Determinarea presiunii de explozie a anastomozei.

Rezistența mecanică a anastomozei a fost determinată prin insuflarea aerului în lumenul intestinal în baia cu apă cu înregistrarea indicațiilor manometrului. Determinarea acestui parametru a fost efectuată imediat după sacrificare animalelor.

Preparatele colectate pentru examen histologic au fost plasate în soluție de formalină neutralizată de 10%. Examenul histologic al porțiunilor de colon cu anastomoză a fost efectuat în colaborare cu Institutul Mamei și Copilului, Secție Morfologie (șeful secției dr. în științe medicale Petrovici V.) fiind examinate procesele regenerativ-reparatorii în regiunea anastomozei la diverse termene postoperatorii (a 3-a, a 7-a, a 14-a și pentru lotul VI și a 21-a zi).

2.2 Caracteristica generală a materialului clinic și metodelor de cercetare (de laborator și instrumentale)

Studiu a fost efectuat la Catedra de chirurgie nr. 1 „Nicolae Anestiadi” a IP USMF „Nicolae Testemițanu”, Instituția Medico-Sanitară Publică Institutul de Medicină Urgentă (IMSP IMU) Chișinău, Moldova în perioadă anilor 01.2010 – 10.2016. Aceasta cercetare reprezintă - studiu analitic clinic controlat

Numărul de pacienți necesari de a fi incluși în studiu a fost calculat conform formulei respective [219, 220]:

$$n = f(\alpha/2, \beta) \times [p_1 \times (100 - p_1) + p_2 \times (100 - p_2)] / (p_2 - p_1)^2$$

unde p_1 și p_2 este procentajul de “succes” în grupul de control și grupul experimental.

$$f(\alpha, \beta) = [\Phi^{-1}(\alpha) + \Phi^{-1}(\beta)]^2$$

Φ^{-1} – funcție cumulativă de distribuție a deviației normale standardizate

În studiu au fost incluși 299 pacienți consecutivi internați în mod urgent și programat în IMSP IMU cu patologia chirurgicală a colonului. Pacienții au fost repartizați în 2 loturi:

lotul de control – L_0 (n=191) – a fost aplicată anastomoză pe colon neprotejată;

lotul de cercetare – L_1 (n=108) unde au fost incluși pacienți cu anastomoză pe colon protejată prin aplicarea locală al ATL (n=63) și PCST (n=45).

Criteriile de includere în studiu au fost următoarele: (1) patologia chirurgicală a colonului, cu excepția trombozei mezenteriale, (2) acordul pacientului la participarea în studiu.

Criteriile de excludere pentru aplicarea metodelor de protejarea locală a anastomozei pe colon au fost următoarele: (1) refuzul pacientului de participarea în studiu, (2) vârsta până la 18 ani, (3) pacienții cu tromboză mezenterială; (4) peritonită difuză.

Vârsta pacienților incluși în studiu a variat în limitele vaste de la 20 ani până la 88 ani. Vârsta medie a pacienților incluși în studiu a constituit 62.11 ± 0.78 ani (95% CI: 60.57-63.66). În L_0 vârsta medie a pacienților a fost $61,72 \pm 1.06$ ani (95% CI: 59.63-63.81) vs $62,81 \pm 1.11$ ani

(95% CI: 60.61-65.02) în L_1 ($p > 0.05$). Conform sexului în L_0 bărbații au fost 110(57.6%), iar femeii – 81(42.4%) raportul B:F a constituit 1.3:1.

În L_1 bărbații au constituit 59(54.6%), iar femeii au fost 49(45.4%), raportul B:F fiind 1,2:1. Structura demografică a lotului de pacienți este ilustrată în figura 2.9. Populația urbană în studiu actual a constituit 218(72.9%) comparativ de cea rurală 81(27.1%), raport urban:rural=2.69:1. Repartizarea populației rurale-urbane în L_0 și L_1 este prezentată în figura 2.10.

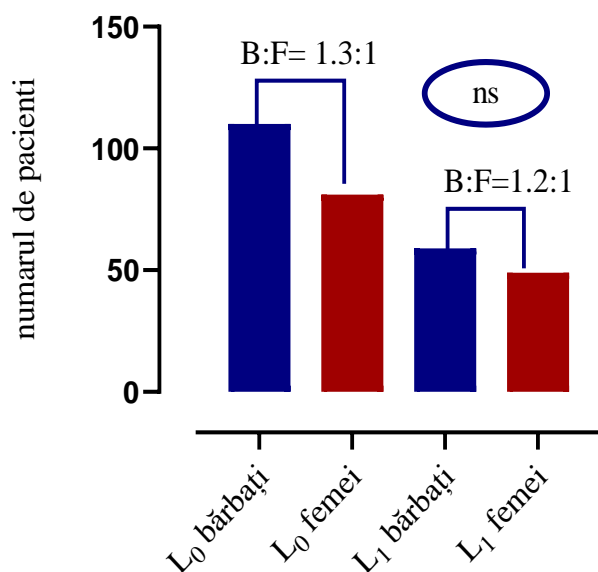


Fig. 2.9. Caracteristica demografică a lotului de studiu

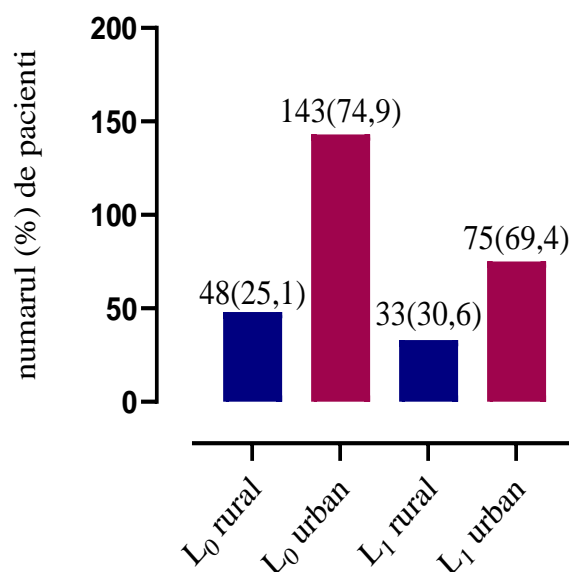


Fig. 2.10. Repartizarea pacienților rural/urban

Reieșind din datele obținute putem concluziona că majoritatea pacienților 228(76.25%) incluși în studiu prezent au fost în intervalul de vârstă de la 51 la 80 ani. În ambele loturi a predominat populație urbană. În L_0 pacienții rurali au constituit - 48(25.1%), urbani – 143(74.9%), în L_1 pacienții rurali au fost - 33(30.6%), dar urbani - 75(69.4%).

Conform etiologiei procesului patologic pacienții incluși în studiul actual s-au repartizat după cum urmează: cancer de colon - 67.5%, colostoma - 10.7%, ileostoma - 3.67%, cancer cu alte localizări - 3.01%, diverticuloză a colonului - 2.34%, tumora inflamatorie a colonului – 2.34%, trauma colonului cu necroză și sau perforații - 1.67%, polipii a colonului – 1.67%, maladia aderențială - 1.33%, boala Crohn - 1.33%, colită nespecifică ulceroasă - 0.66%, hernia strangulată - 0.66%, fistula colonică incompletă - 0.66%, plastron apendicular - 0.66%, endometrioza a colonului - 0.66%, mucocel apendicular - 0.33%, volvulus sigmoidean - 0.33%, dolihosigma - 0.33%.

În contextul studiului actual considerăm necesar de menționat, că marea majoritatea pacienților 68.56% au prezentat afectarea oncologică a colonului. Bolnavii cu patologia chirurgicală a colonului, incluși în acest studiu, au fost supuși tratamentului chirurgical, atât în mod urgent, cât și în mod programat. Datele obținute sunt ilustrate în figura 2.11.

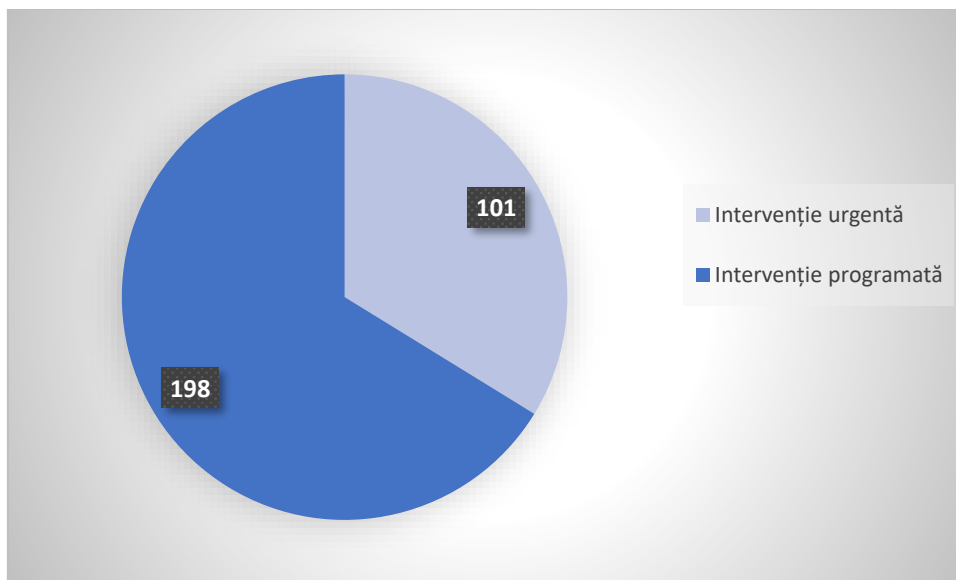


Fig. 2.11. Repartizarea pacienților în dependență de urgența intervenției chirurgicale

În contextul studiului actual pacienți au fost internați în mod urgent 101(33.7%) pacienți și în mod programat 198(66.22%) pacienți. După intervalul de timp între debutul bolii și intervenție chirurgicală pacienții internați în mod urgent s-a repartizat după cum urmează: până la 12 ore au fost internați și operați 7(6.93%) pacienți; 12-24 ore - 7(6.93%) pacienți și peste 24 ore au fost 87(86.14%) pacienți.

Reieșind din cele menționate mai sus, putem concluziona că majoritatea pacienților incluși în studiu actual au fost internați și operați în mod programat. Din cei urgenți, doar 14 pacienți au fost internați și operați în primele 24 ore.

În contextul studiului actual a fost utilizată clasificarea DAC propusă de Grupul Internațional de Studiu a Cancerului Intestinului Rect. Conform căruia DAC după severitate este divizată în 3 grade: gradul A – dehiscența anastomozei se depistează numai în cadrul investigațiilor radiologice și nu necesită intervenție terapeutică activă; gradul B – dehiscența anastomozei se manifestă prin simptomatologia clinică nepronunțată, se include tactica terapeutică activă conservativă, dar tratamentul poate fi efectuat fără intervenție repetată; gradul C - este indicată relaparatomie în mod urgent cu aplicarea stomei terminale sau protective [51].

Unul din sistemul de scoruri utilizat în studiu prezent pentru evaluarea preoperatorie a pacienților a fost Scorul American Society of Anesthesiologists (ASA). Actualmente, acest scor se utilizează în practica clinică cotidiană și reprezintă unul din criterii, care a fost folosit cât pentru aprecierea modalității de finalizarea intervenției chirurgicale (aplicarea anastomozei primare, anastomoză primară și stomă decompresivă sau aplicarea stomei terminale), atât și pentru aprecierea riscului de apariție DAC în perioada postoperatorie.

Riscul anesteziologic și gravitatea stării pacienților a fost apreciate conform scorului ASA. Parametrele acestui scor sunt reprezentate în tabelul 2.2 [99, 100].

Tabelul 2.2. Criteriile scorului ASA

Clasa	Statut general
I	Pacient sănătos
II	Pacient cu patologia sistemică moderată
III	Pacient cu patologia sistemică severă, dar fără invalidizarea lui
IV	Pacient cu patologia sistemică severă cu invalidizarea lui și care amenință permanent viața
V	Pacient extrem de grav, care nu va supraviețui 24 ore cu sau fără intervenție chirurgicală
VI	Pacient declarat în moartea cerebrală – donator de organe
E	Urgența
P	Sarcina

Comorbiditățile reflectă starea generală a pacientului și majorează semnificativ pericolul chirurgical, afectând procesul de vindecare a zonei anastomotice. Actualmente sunt mai multe scoruri pentru aprecierea comorbidităților. Patologia asociată a pacientului influențează semnificativ alegerea metodei de finalizare a intervenției chirurgicale (rezeecție și anastomoză primară, anastomoză primară cu aplicarea stomei decompressive sau stomizarea pacientului).

În studiul prezent pentru aprecierea comorbidităților pacientului, a fost utilizat scorul Charlson [221], care este reprezentat în tabelul 2.3. Dacă acest scor este egal cu zero puncte, asta înseamnă că patologiile asociate nu a fost depistate.

Valabilitatea predictivă a acestui scor a fost confirmată prin aprecierea mai multor interconexiuni ale acestui scor cu mortalitatea, invaliditatea, reinternarea pacienților și durata spitalizării.

Adițional, vârsta tot este considerată, ca un factor de importanță semnificativă pentru supraviețuirea pacientului, și respectiv, este încorporată în scorul Charlson pentru a crea un index mai cert de aprecierea și vârstei și comorbidităților [222].

Punctaj conform vârstei este următor:

- până la 40 ani – 0 puncte;
- 41-50 ani – 1 punct;
- 51-60 ani – 2 puncte;
- 61-70 ani – 3 puncte;
- mai mult de 71 ani – 4 puncte.

Tabelul 2.3. Scorul comorbidităților Charlson

Parametre	Puncte
Infarct miocardic/acces cardiac	1
Insuficiența cardiacă congestivă	1
Maladiile vasculare periferice	1
Maladiile cerebrovasculare/ictus	1
Demenția	1
Patologiile respiratorie sau pulmonare cronice	1
Patologiile țesutului conjunctiv	1
Maladia ulceroasă	1
Patologiile nesevere a ficatului fără hipertensia portală, inclusiv hepatită cronică	1
Diabet zaharat	1
Hemiplegia/imposibilitatea de a mișca una sau mai multe extremități	2
Patologia renală moderată sau severă	2
Diabet zaharat cu insuficiența terminală organică	2
Tumorile fără metastaze	2
Leucemia	2
Limfom	2
Patologia hepatică moderată sau severă	3
Tumorile solide metastatice/cancer	6
HIV SIDA	6

Actualmente sunt propuse și utilizate mai multe sisteme de scoruri care permit prognozarea morbidității și mortalității, cum ar fi: Colorectal-Physiological and Operative Severity Score, Cleveland Clinic Foundation Colorectal Cancer Model, etc. Dar scorurile acestea nu sunt specifice pentru prognozarea dezvoltării DAC și nu sunt ajustate pentru utilizarea în practică clinică cotidiană.

Pentru aprecierea riscului de apariție a acestei complicații în studiu prezent a fost utilizat Colon Leakage score (CLS). Valoarea limitrofă al acestui scor constituie 11 puncte. Acest scor posedă sensibilitatea și specificitatea sporită care constituie 84.6% și, respectiv, 87.3% [223].

Scopul principal al scorului prezent este stratificarea pacienților, după riscului apariției DAC, și respectiv aprecierea tacticii chirurgicale optimale de finalizare a intervenției chirurgicale. Parametrele acestui scor sunt prezentate în tabel 2.4.

Tabelul 2.4. Colon Leakage score

Parametru	Puncte	Parametru	Puncte
Vârsta (ani)		Chirurgie de urgență	
< 60	0	Nu	0
60-69	1	Hemoragie	2
70-79	2	Ocluzie	3
>= 80	4	Perforație	4
Sex		Distanța de la anastomoză până la orificiu anal (cm)	
Feminin	0	> 10	0
Masculin	1	5-10	3
ASA		< 5	6
I	0	Intervenții adiționale	
II	1	Nu	0
III	3	Da	1
IV	6	Pierderi sangvine, ml	
Indexul de greutatea corporală		< 500	0
19-< 25	0	500-1000	1
25-30	1	1001-2000	3
> 30/< 19 ori pierderea ponderală (> 5 kg/6 luni)	3	> 2000	6
Intoxicarea		Durata operației (ore:minute)	
Nu	0	< 2:00	0
fumat	1	2:00 - 2:59	1
consum de alcool (> 3U/zi)	1	3:00 - 3:59	2
steroide (administrarea în prezent, cu excepție inhalatorilor)	4	>= 4:00	4
Terapia neoadjuvantă		Total	
Nu	0		
Radioterapie	1		
Chimioradioterapie	2		

Actualmente a fost elaborat un sistem nou PROCOLE (Prognostic Colorectal Leakage) index, scopul principal al căruia constă în stratificarea pacienților și aprecierea riscului posibil de dezvoltare a complicațiilor postoperatorii, în special, a DAC care a fost utilizat în studiu actual [224, 225]. Parametrele PROCOLE index sunt prezentate în tabel 2.5.

Tabelul 2.5. Indexul de pronostic PROCOLE

Consum de alcool și sau tabagism	0,40
Diabet zaharat	0,47
Patologia cardiovasculară	0,26
Patologia respiratorie	0,64
Patologia renală	0,45
Patologia ficatului	0,58
Patologii prezente concurente	0,93
Sexul masculin	0,41
Obezitatea (IMC > 30 kg/m ²)	0,52
ASA = 3	0,57
Consumarea steroidelor	0,70
Terapia neoadjuvantă	0,47
Nivelul preoperator de albumină <3.5 g / dl	0,99
Intervenție chirurgicală urgentă	0,67
Intervenții adiționale simultane	0,55
Anastomoză mecanică	0,19
Transfuzie intraoperatorie	0,81
Complicații intraoperatorii, care sunt apreciate de chirurgul principal și care parțial reflectă altele	1.08

PROCOLE index prezintă un sistem de scor pentru prognozarea individuală și certa a DAC la pacienți supuși chirurgiei colorectale. Acest scor include 3 elemente – parametrele prezentate în tabelul 2.5. plus la aceasta se adaugă punctajul în dependență de tipul și durata intervenției chirurgicale.

Acest index apreciază valoarea discriminativă de 4.83, în care este recomandată aplicarea stomei protective. Conform datelor autorilor PROCOLE index efectuează meta-analiză fiecărui factor de risc și acest scor poate fi utilizat în practica clinică cotidiană.

Indexul prezent este util nu numai pentru prezicerea apariției DAC, dar și pentru aprecierea gradului de severitatea (A, B, C). Index PROCOLE se calculează conform formulei următoare:

PROCOLE = suma totală a factorilor de risc prezentați în tabelul 2.5 + tipul intervenției chirurgicale + scorul de durata intervenției (tab. 2.6).

Tabel 2.6. Tipul intervenției chirurgicale și durata intervenției

Rezecția anterioară de rect (anastomoză se localizează mai sus de 10 cm de la orificiu anal), hemicolectomia dreapta, colectomia segmentară înaltă pe stânga, hemicolectomia stânga, rezecția de transvers, sigmoidectomia, colectomia subtotală	0,00
Rezecția anterioară joasă (anastomoză se localizează mai jos de 5 cm de la orificiu anal)	0,82
Rezecția anterioară ultrajoasă (anastomoză se localizează la distanța de 5-10 cm de la orificiu anal)	1,64
Durata operației (ore:minute)	
< 2:00 - 0 puncte	3:00 - 3:59 – 2 puncte
2:00 - 2:59 – 1 punct	>= 4:00 - 4 puncte

La momentul actual nu există consens referitor la definirea și clasificarea complicațiilor postoperatorii, care este necesară pentru aprecierea calității serviciilor chirurgicale acordate. În aceste circumstanțe a fost utilizat sistemul de clasificare al complicațiilor postoperatorii propus de către Dindo D et al. – sistem care a fost testat în diferite țări. Parametrele clasificării complicațiilor postoperatorii Clavien-Dindo sunt prezentate în tabelul 2.7.

Tabelul 2.7. Clasificarea complicațiilor postoperatorii Clavien-Dindo

Grad	Definiție
Grad I	Orice deviere de la evoluția postoperatorie obișnuită care nu necesită tratament medicamentos, chirurgical, endoscopic sau radiologic intervențional. Tratamentul admisibil include medicație antiemetică, antipiretică, analgezică, diuretice, electroliți și fizioterapie. Aici sunt incluse infecțiile de plagă drenate în afara sălii de operație
Grad II	Necesită tratament farmacologic cu medicație alta decât cea admisă în complicațiile de gradul I. Hemotransfuzii, precum și nutriție totală parenterală.
Grad III	Necesită intervenții chirurgicale, endoscopice sau radiologice
Grad III A	Intervenții fără anestezie generală
Grad III B	Intervenții cu anestezie generală
Grad IV	Complicații care amenință supraviețuirea (inclusiv SNC*) și care necesită tratament în ATI
Grad IV A	Disfuncția unui organ, inclusiv care necesită dializă
Grad IV B	Disfuncție poliorganică
Grad V	Decesul pacientului
Sufix „D”	În caz că pacientul prezintă complicație la momentul externării, sufixul „D” este adăugat la gradul respectiv de complicație

* hemoragie intracerebrală; ictus ischemic; hemoragie subarahnoidiană; sunt excluse atacurile ischemice tranzitorii; SNC – sistem nervos central; ATI – Anestezie-terapie intensivă.

Pentru stadializarea proceselor neoplazice în studiu actual au fost utilizate criteriile unanum acceptate propuse de American Joint Committee on Cancer – TNM (Ediția a 7-a) [226] care sunt prezentate în Anexa 1.

Examinarea imagistică a pacienților (radiografia abdominală de ansamblu și pulmonară, tomografia computerizată, irigografia diagnostică, ultrasonografia abdominală) a fost efectuată cu scop de: 1) confirmare a diagnosticului, 2) aprecierea prezenței ocluziei intestinale și 3) diagnosticarea prezenței metastazelor la distanță (hepatice și pulmonare). În cazul patologiei oncologice examinarea a fost efectuată cu ajutorul aparatelor Sirescop SX (Simens, Germany),

Philips DuoDiagnost (Royal Philips Electronics of the Netherlands) și Siemens „Somatom Emotion 16” (Siemens, Germany).

Examenul endoscopic a fost efectuat cu video-colonoscop Olympus CF-1T140I/L cu scop de: 1) confirmarea diagnosticului, 2) prelevarea biopsiilor.

În timpul intervenției chirurgicale pacienților au fost aplicate diferite tipuri de anastomoză pe colon. Pentru protejare zonei anastomotice au fost utilizate 2 metode – ATL și PCST. PCST au fost preparată în timpul intervenției chirurgicale. Înaintea de aplicarea acestor metode nu este necesară pregătirea specială a zonei anastomozei.

În lotul de cercetare (L₁) a fost efectuată anastomoză pe colon protejată prin aplicarea locală a ATL (n=63).



Fig. 2.12. Ileotransverzanastomoză latero-laterală de ocolire, protejată prin aplicarea ATL



Fig. 2.13. Descendorectoanastomoză termino-terminală, protejată prin aplicarea ATL

Adezivul a fost aplicat pe toată circumferința anastomozei, inclusiv pe linia suturii și pe suprafață de 0.5 cm a colonului pe ambele părți, fără pregătirea preventivă a zonei anastomotice (fig. 2.12, 2.13). Durata polimerizării adezivului a constituit 4-5 minute, după ce porțiune de colon cu anastomoză a fost repusă în cavitatea abdominală.

De asemenea, a fost efectuată aplicarea anastomozei pe colon protejate prin aplicarea locală a PCST (n=45). Pentru prepararea PCST se utiliza 20 ml de sânge a pacientului (fig. 2.14.). Centrifugarea a fost efectuată în condițiile următoare: temperatura 20°C, 400 rotații, 10 minute. Ca rezultat conținutul eprobetei se aranja în 3 straturi: 1) stratul inferior este prezentat de eritrocite; 2) stratul intermediar – leucocite; 3) stratul superior – plasma cu concentrația sporită de trombocite.

Stratul superior prin intermediul seringii sterile a fost colectat și transferat în eprubetă sterilă, după care a urmat recentrifugarea cu regim - temperatura 20°C, 800 rotații, 10 minute. Pentru utilizarea ulterioară: activarea a PCST și obținerea gelului viscos s-a adăugat Sol. CaCl₂ 10% 50 μL pe 1 ml de PCST. Pentru neutralizarea efectului anticoagulant a citratului a fost utilizată trombină 1 ml. În rezultat se obține o masă gelatinoasă, galbenă (fig. 2.15).



Fig. 2.14. Colectarea sângelui cu eprubeta vacumată



Fig. 2.15. PCST în forma de membrană

Cu 5 min înainte de aplicarea pe linia suturilor anastomotice, masa aceasta se pune sub o presiune, și ca rezultat se forma o peliculă, dimensiunile căreia au fost 0.7-0.8 cm lațimea, lungimea – 3.5-4 cm. Aceasta pelicula se fixează pe zona anastomozei pe colon (fig. 2.16, 2.17). Dezavantajul principal a acestei pelicule a fost fragilitatea ei.



Fig. 2.16. Descendosigmoanastomoză termino-terminală.

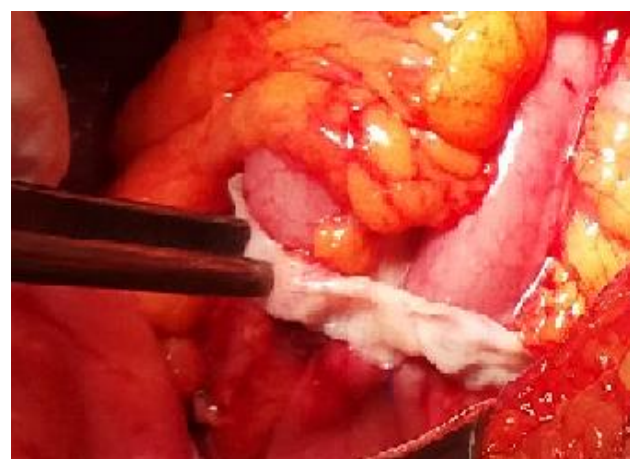


Fig. 2.17. Aplicarea PCST pe linia anastomozei

De asemenea, în studiu prezent la pacienți în perioada postoperatorie au fost evaluată dinamica nivelului seric a procalcitoninei la a 3-a, a 5-a și a 7-a zi postoperator. Pentru aprecierea procalcitoninei a fost utilizat setul Бектор Б (Novosibirsk, Rusia). Determinarea acestui parametru a fost efectuată prin intermediul analizei imunoenzimatică (ELISA), cu ajutorul analizatorului automat imunologic ELISA Uno (Human), Germania. Valoarea normală a procalcitoninei a fost considerată <0.1 ng/ml.

Examenul morfopatologic al preparatelor rezecate în studiul experimental preclinic a fost efectuat în colaborare cu secția de morfopatologie al IMSP Institutul Mamei și Copilului (șef secție – dr. în șt. med. V. Petrovici). Explorările morfopatologice au inclus examinarea macro- și microscopică, la a 3-a, a 7-a, a 14-a zi postoperator și la a 21-a zi pentru lotul VI.

Pentru cercetările histologice, probele tisulare prelevate prealabil au fost fixate în Sol. Formol - 4%, timp de 6-12 ore. Ulterior aceste materiale fiind tratate conform protocolului standard pentru investigațiile histopatologice, utilizând rețeaua de histoprosesare și colorație automatizată „Diapath”. Piesele histologice au fost obținute prin confecționarea secțiunilor (4 din fiecare probă) la microtomul semiautomat Slee Mainz–cut 6062 cu grosimea de 2,5–3μ. La etapa de colorație au fost utilizate metodele ulterioare: *hematoxilină-eozină* (H&E), *Van Gieson* (VG), *Masson* – pentru evidențierea fibrelor de colagen și *orceină* - pentru revizuire electivă a fibrelor elastice.

Examinarea histologică a fost efectuată la microscopia convențională cu utilizarea microscopelor: Nikon Labophot-2 și Carl Zeiss, *oculare* ×10, *obiectivele* ×2,5; ×4; ×10; ×20; ×40 și ×100. Imaginile – Canon PowerShot A1000IS, captate în format – JPEG.

Aprecierea particularităților proceselor regenerativ-reparative în zona anastomozei pe colon s-a efectuat în baza evaluării histologice a procesului exudativ-detersiv și analizei semicantitative ale elementelor celulare *extrinsece* - polimorfonuclearele (PMN), limfocite, macrofagi și *intrinsece* (în particular, fibroblaști), inclusiv simplastele gigante polinucleare, procese de angiogeneză și fibrilogeneză evaluate în 4 câmpuri de vedere în fiecare secțiune la obiectivul ×40, utilizând scara cu diapazonul de gradație de 4+: (1) „0”- absent; (2) „+”- minimal; (3) „++” - moderat; (4) „+++”- pronunțat și (5) „++++” - excesiv. Datele obținute în studiu au fost prelucrate statistic prin intermediul pachetului de Soft STATISTICA 7.0.61.0 En al companiei StatSoft, Inc. (SUA), (2006).

Examenul histologic a preparatelor obținute în cadrul studiului clinic a fost efectuat în colaborare cu secție de morfopatologie al IMSP Institutului de Medicină Urgentă (șef secție – dr. în șt. med. conf. univ., Ilie Țiplea). Examinarea morfologică a inclus următoarele etape: 1) aprecierea etiologiei procesului patologic (neoplazii, proces inflamator, trauma, etc.), 2)

determinarea gradului de invazie a tumorii în peretele intestinal în caz de proces oncologic, 3) examinarea nodulilor limfatice pentru determinarea metastazelor.

Prelucrarea statistică a rezultatelor obținute în studiu a fost efectuată prin intermediul metodelor statistice parametrice și non-parametrice. Au fost utilizate – Test Student, GraphPad Prism Version 9.5.1, SPSS. A fost calculată media aritmetică (M), eroarea mediei aritmetice (m), deviație standardă (SD). Rezultatele au fost considerate statistic veridice pentru $p < 0.05$.

2.3 Concluzii la capitolul 2

1. În condiții experimentale a fost aplicată anastomoză pe colon cu utilizarea substanțelor sintetice și biologice pentru protejarea locală a zonei anastomotice, fiind studiate particularitățile morfo-histologice ale proceselor de vindecarea a anastomozei la diferite termene postoperatorii: la a 3-a, a 7-a, a 14-a și a 21-a zi (pentru lotul VI).

2. În mod experimental a fost evaluată eficacitatea metodelor de protejarea locală a anastomozei pe colon, prin prisma aprecierii exprimării procesului aderențial intraabdominal, presiunii de explozie a anastomozei. De asemenea, a fost evaluată inofensivitatea substanțelor utilizate pentru protejarea locală a zonei anastomotice, prin studierea reacțiilor histotoxice, reținerea proceselor de vindecare a anastomozei.

3. Studiu clinic cuprinde un număr suficient și reprezentativ de pacienți cu patologia chirurgicală a colonului tratați în Clinica de chirurgie nr. 1 „Nicolae Anestiadi”, IMSP IMU. În procesul diagnostic au fost utilizate metode contemporane de laborator, imagistice și endoscopice.

4. În tratamentul acestor pacienți au fost aplicate toate metodele chirurgicale accesibile la momentul actual.

5. Pentru pronosticarea morbidității, mortalității și apariției dehiscentei anastomotice au fost utilizate diferite sisteme de scoruri.

6. Prelucrarea statistică a rezultatelor obținute a fost efectuată prin intermediu metodelor moderne, unanim acceptate: teste parametrice și non-parametrice.

3. EVALUAREA EXPERIMENTALĂ A METODELOR OPTIMALE DE PROTEJARE LOCALĂ A ANASTOMOZEI PE COLON

3.1 Aprecierea procesului aderențial abdominal și evaluarea presiunii de explozie ale anastomozelor colonice protejate și neprotejate

Sacrificarea animalelor a fost efectuată în camera cu eter la a 3-a, a 7-a, și a 14-a zi postoperator, și la a 21-a zi pentru lotul VI. În timpul autopsiei s-a efectuat – evaluarea macroscopică a cavității abdominale, aprecierea gradului de exprimare a procesului aderențial intraabdominal, examinarea anastomozei colonice aplicate (fig. 3.1-3.6).

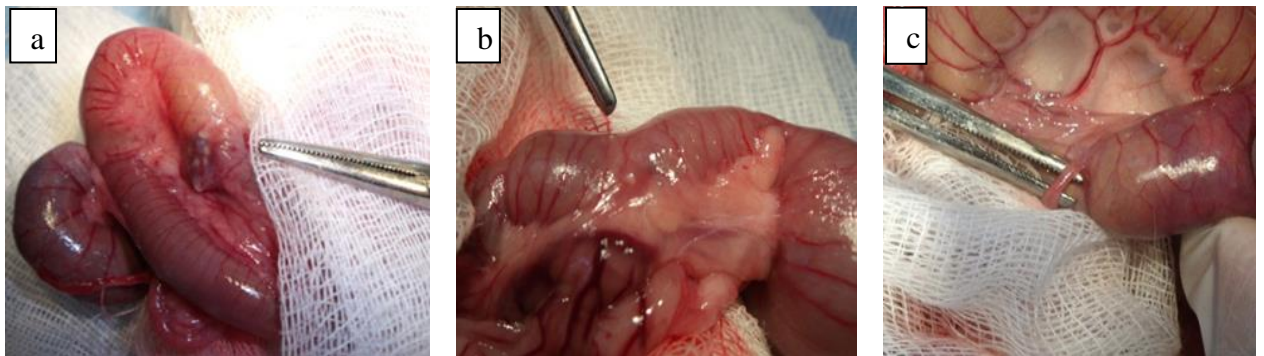


Fig. 3.1. – lotul I: a) a 3-a zi postoperator; b) a 7-a zi postoperator; c) a 14-a zi postoperator



Fig. 3.2. – lotul II: a) a 3-a zi postoperator, b) a 7-a zi postoperator, c) a 14-a zi postoperator

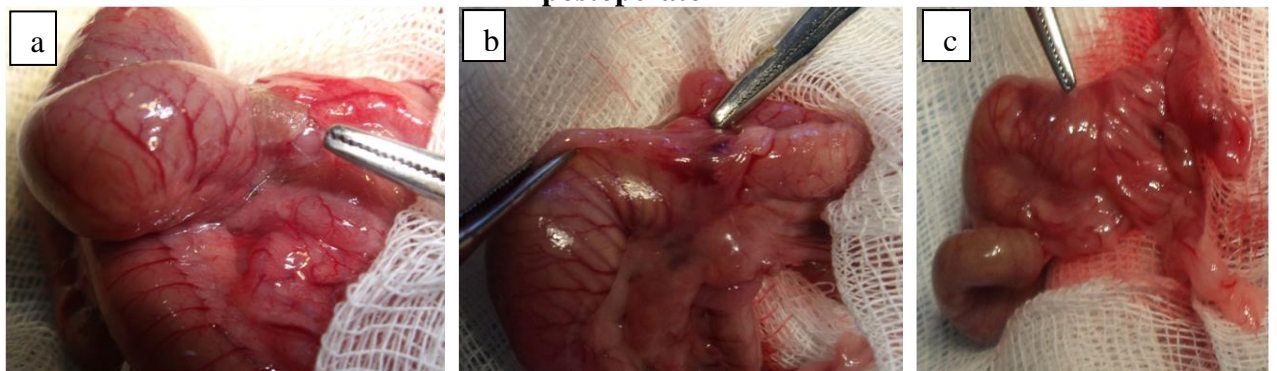


Fig. 3.3. – lotul III: a) a 3-a zi postoperator, b) a 7-a zi postoperator, c) a 14-a zi

În lotul I anastomozele prelevate pentru examinarea ulterioară au fost cu aspect tubular, tranzitul intestinal a fost păstrat, proces aderențial moderat exprimat. În lotul II anastomozele prelevate s-au caracterizat prin aspectul tubular, tranzit intestinal a fost prezent. La a 3-a zi postoperator în zona anastomozei se vizualizau resturi de adeziv tisular latex. Procesul aderențial în cavitatea abdominală a fost moderat exprimat. În lotul III s-a demonstrat prezența fragmentelor peliclei de colagen la a 3-a și a 7-a zi postoperator. S-a observat dilatarea ansei intestinale proximal de anastomoză colonică. Procesul aderențial a fost considerabil pronunțat.



Fig. 3.4. – lotul IV: a) a 3-a zi postoperator, b) a 7-a zi postoperator, c) a 14-a zi postoperator

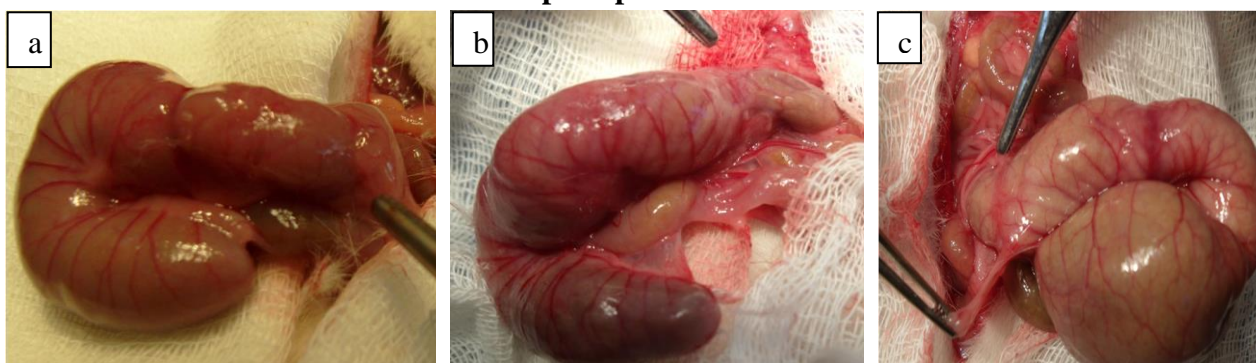


Fig. 3.5. – lotul V: a) a 3-a zi postoperator, b) a 7-a zi postoperator, c) a 14-a zi postoperator

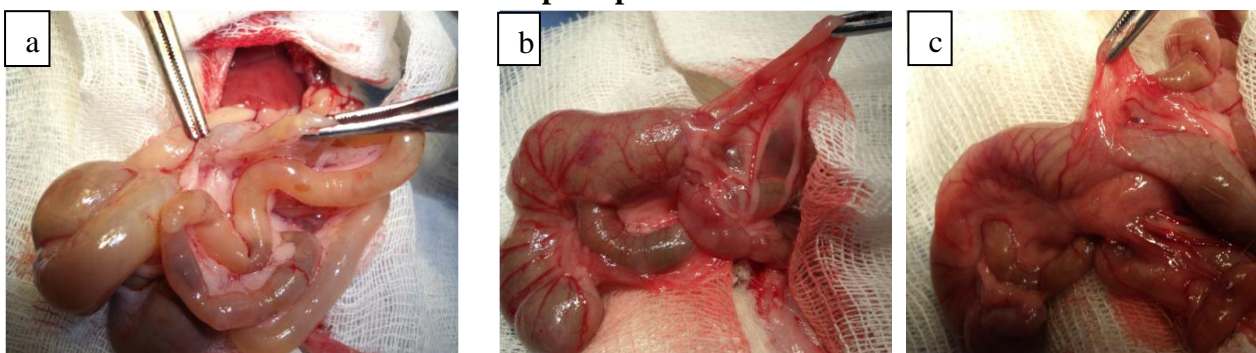


Fig. 3.6. – lotul VI: a) a 3-a zi postoperator, b) a 7-a zi postoperator, c) a 14-a zi postoperator

Lotul IV s-a caracterizat prin deformarea vădită a anastomozei, dilatarea ansei intestinale proximal de anastomoză colonică, cu semne de sindrom subocluziv; au fost prezente fragmente de pellicula de colagen și resturi de adeziv tisular latex la a 3-a și a 7-a zi postoperator. Procesul aderențial a fost considerabil pronunțat.

În lotul V anastomozele prelevate s-au caracterizat prin aspect tubular, tranzitul intestinal a fost păstrat. Proces aderențial a fost nesemnificativ. În lotul VI anastomozele aveau aspect tubular, dar procesul aderențial a fost considerabil pronunțat.

În studiu actual, gradul de formare a aderențelor abdominale a fost apreciat conform scalei propuse de van der Hamm și coaut., [227], datele obținute sunt prezentate în tabel 3.1.

Tabelul 3.1. Evaluarea exprimării procesului aderențial

Termen	A 3-a zi	A 7-a zi	A 14-a zi	A 21-a zi
Lot I	0.71±0.18	1.14±0.26	0.85±0.14	-
SD	0.48	0.69	0.37	
Lotul II	0.71±0.18	1.14±0.14	1.14±0.14	-
SD	0.48	0.37	0.37	
Lotul III	1.42±0.20	1.57±0.20	1.28±0.28	-
SD	0.53	0.53	0.75	
Lotul IV	1.57±0.20	2.14±0.14	1.71±0.18	-
SD	0.53	0.37	0.48	
Lotul V	1.00±0.21	1.14±0.14	1.00±0.21	-
SD	0.57	0.37	0.57	
Lotul VI	1.57±0.20	2.28±0.28	1.71±0.28	1.85±0.26
SD	0.53	0.75	0.75	0.69

Analizând datele obținute, putem concluziona, că are loc creșterea statistic nesemnificativă a gradului de formare a aderențelor intraabdominale de la a 3-a până la a 7-a zi postoperator, cu scăderea ulterioară statistic neveridică de la a 7-a până la a 14-a zi postoperator.

Astfel, comparând rata medie de formare a aderențelor, acestea fiind gradate conform scalei propuse de către van der Hamm, a fost demonstrată creșterea statistic veridică a gradului de formare aderențelor la a 3-a, a 7-a și a 14-a zi în lotul IV și VI vs lotul I, și respectiv, la a 3-a zi semnificație statistică fiind $p < 0.05$; la a 7-a zi în lotul IV ($p < 0.005$) și în lotul VI ($p < 0.05$); la a 14-a zi ($p < 0.05$).

Presiunea de explozie a anastomozei pe colon se utilizează pe scara largă pentru aprecierea rezistenței mecanice. În contextul studiului actual a fost analizată rezistența mecanică a anastomozei pe colon la a 3-a, a 7-a, a 14-a zi și pentru lotul VI la a 21-a zi postoperator. Reieșind din datele obținute în studiu actual, considerăm necesar de remarcat, că în toate loturile are loc creșterea statistic veridică a presiunii de explozie a anastomozei de la a 3-a până la a 7-a zi postoperator, și ulterior micșorarea statistic nesemnificativă al acestui parametru de la a 7-a până la a 14-a zi postoperator. Datele obținute în studiu actual sunt prezentate în tabelul 3.2.

Tabelul 3.2. Aprecierea presiunii de explozie a anastomozei

Termen / Lot	A 3-a zi (kPa)	A 7-a zi (kPa)	A 14-a zi (kPa)	A 21-a zi (kPa)
Lotul I	7.89±0.32	31.99±0.38	30.80±0.33	-
SD	0.64	0.75	0.67	
Lotul II	10.50±0.29	39.56±0.44	37.46±0.43	-
SD	0.59	0.88	0.86	
	p<0.001	p<0.001	p<0.001	
Lotul III	9.22±0.33	32.96±0.44	31.96±0.39	-
SD	0.67	0.88	0.78	
	NS	NS	NS	
Lotul IV	6.99±0.22	30.99±0.25	29.9±0.39	-
SD	0.45	0.51	0.79	
	NS	NS	NS	
Lotul V	10.46±0.32	35.03±0.25	34.53±0.43	-
SD	0.66	0.51	0.86	
	p<0.05	p<0.05	p<0.05	
Lotul VI	9.72±0.31	33.73±0.57	33.50±0.50	37.56±0.47
SD	0.62	1.14	0.98	0.95
	p<0.05	NS	p<0.05	NS

În contextul studiului actual, a fost demonstrată creșterea statistic semnificativă a presiunii de explozie a anastomozei la a 3-a, a 7-a și a 14- zi postoperator în loturile II (p<0.001) și V (p<0.05) vs de lotul I și la a 3-a, și a 14- zi în lotul VI (p<0.05) vs de lotul I [228].

3.2 Caracteristica morfo-funcțională a anastomozelor colonice experimentale

Procesele de vindecare morfo-funcțională a colonului operat în practica chirurgicală cotidiană reprezintă o modalitate particulară de regenerare tisulară datorită multitudinii agenților cauzali, cum ar fi: înlăturarea porțiunii afectate, necesitatea de restabilire adaptiv-funcțională durabilă ale segmentelor anastomozate și reducerea dehiscentelor acestora.

Astfel, acest fapt a constituit un argument concludent în abordarea studiului experimental de evaluarea proceselor reparative în zona anastomozei colonice și aplicare locală a diferitor substanțe biologice și sintetice, cu aprecierea ulterioară a metodei optimale pentru soluționarea problemei de protejarea anastomozei colonice și restabilirea morfo-funcțională eficientă a colonului operat. Drept material pentru explorările morfopatologice au fost segmente colonului (de 4-5 cm) cu anastomoză în centru, repartizate în 6 loturi:

1. **Lotul I** - anastomoze colonice neprotejate (n=21 cazuri);
2. **Lotul II** – anastomoze colonice protejate prin aplicare locală a ATL (n=21);
3. **Lotul III** - anastomoze protejate prin aplicare locală a PC (n=21);
4. **Lotul IV** - anastomoze protejate prin aplicare locală a ATL și PC (n=21);
5. **Lotul V** - anastomoze protejate prin aplicare locală a PCST (n=21);
6. **Lotul VI** - anastomoze protejate prin aplicare locală a AC (n=28).

3.2.1 Evaluarea morfologică a procesului de vindecare a anastomozei colonice neprotejate

Evaluarea morfologică a proceselor regenerativ-reparative în zona anastomozei s-a bazat pe particularitățile structurale normale ale colonului la șobolani (fig. 3.7), care în coraport cu suprafețele anatomiche include 2 zone cu impact major asupra acestor procese: *zona internă* (mucoasă și submucoasă) și *zona externă* (tunica seroasă și musculară, componentul fibro-vasculo-neuronal) și respectiv suprafețele - *viscerală* și *mezenterică* (fig. 3.8).

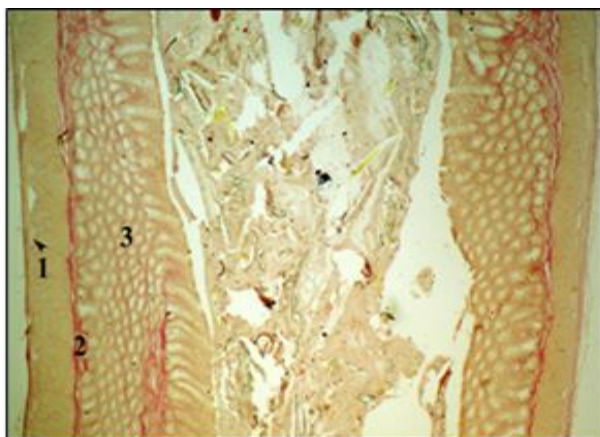


Fig. 3.7. Aspect microscopic a colonului normal: 1- membrana musculară și plexul nervos (↑); 2- submucoasă; 3 - lamina proprie a mucoasei cu cripte intestinale × 25. Colorație VG

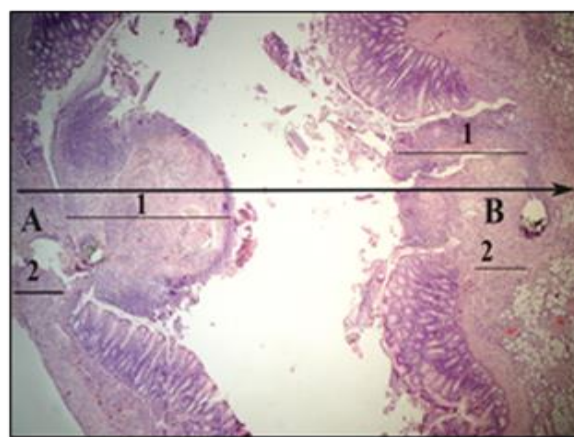


Fig. 3.8. Aspect microscopic a anastomozei colonice la a 3-a zi postoperator: 1) zona internă a anastomozei; 2) zona externă; A) suprafața viscerală; B) suprafața mezenterică × 25. Colorație H&E

Examinare macroscopică ale anastomozelor lotului I a relevat diverse variații anatomice: de volum, deformații locale sau complete a anastomozei și a segmentelor colonice adiacente. Printre cele mai frecvente modificări macroscopice ale colonului s-a constatat aspectul de pânlie, atestat începând cu predilecție la a 7-a zi pe contul dilatării segmentului proximal cu 0,5-1,5 cm vs distal (fig. 3.9), comparativ cu aspectul tubular constatat în 2 cazuri la a 3-a zi postoperator.

O particularitate reprezentativă a constituit deformația anastomozei, de formă ovală (fig. 3.9. A), polinodulară (fig. 3.9. B), prezența ganglionilor limfatici 0,3-0,6 cm (↑ albastră) la nivelul seroasei și mezenterului – particularități frecvent observate la a 3-a și a 7-a zi postoperator (fig. 3.9. C). Paralel, fiind atestate edem moderat și avansat, aspectul exudativ-fibrinos moderat pe linia anastomozei. Începând cu a 7-a zi, s-a relevat procesul aderențial, fiind mai accentuat la a 14-a zi; în 2 cazuri cu caracter regional (fig. 3.9. B, C ↑ roșie). La nivelul mucoasei, în majoritatea cazurilor s-au depistat accentuare și dizordonarea pliurilor în segmentul proximal dilatat. De asemenea, în acest lot, preponderent la a 3-a și a 7-a zi postoperator s-a

constatat proeminare a pliului anastomozei în lumen cu consistența fragilă sau elastică, de culoare albicios-gri sau cu un aspect pestriț și microeroziv. Unele eroziuni erau evident mai profunde (fig. 3.10. A), paralel fiind prezentă - îngroșarea peretelui colonic adiacent cu diferențiere structurală redusă (fig. 3.10. B). În 3 cazuri la a 3-a, a 7-a și a 14-a zi s-au observat schimbări deformativ-diverticulare cu dimensiuni de la 0,5 până la 0,9 cm (fig. 10. C ↑ roșie).

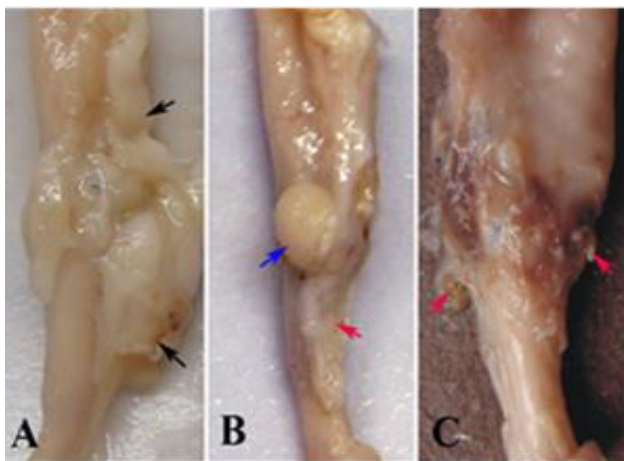


Fig. 3.9. Aspect visceral de ansamblu al anastomozei colonice : a) la a 3-a zi, b) la a 7-a zi, c) la a 14-a zi × 4.

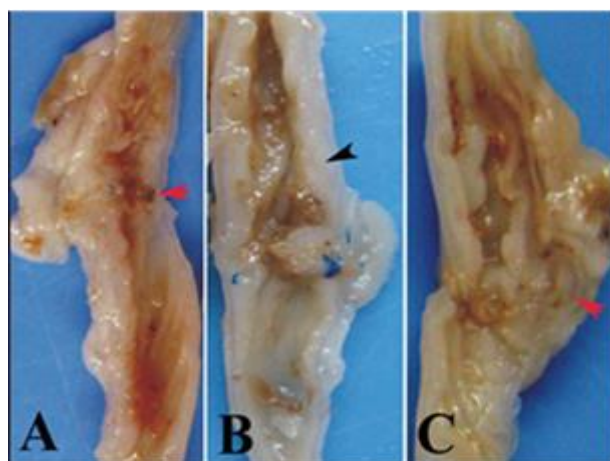


Fig. 3.10. Aspect intern al anastomozei colonice: a) la a 3-a zi; b) la a 7-a zi; c) la a 14-a zi × 4.

Examinările histologice efectuate la a 3-a zi postoperator au constatat prezența proceselor trombo-vascular și exudativ în zona externă; coagularea exsudatului proteico-fibrinos și expresia variată dispersă sau de focar a elementelor celulare extrinsece (fig. 3.11. a). Modificări trombotico-exudative s-au observat și la nivelul pliului anastomozei, cu restanțierea lor comparativ cu zona externă (fig. 3.11. b) sau predominarea procesului necrotico-detersiv (fig. 3.12). În zone aceste au fost mai exprimate elementele celulare cu predilecție polimorfonuclearelor (PMN) (fig. 3.12 a).

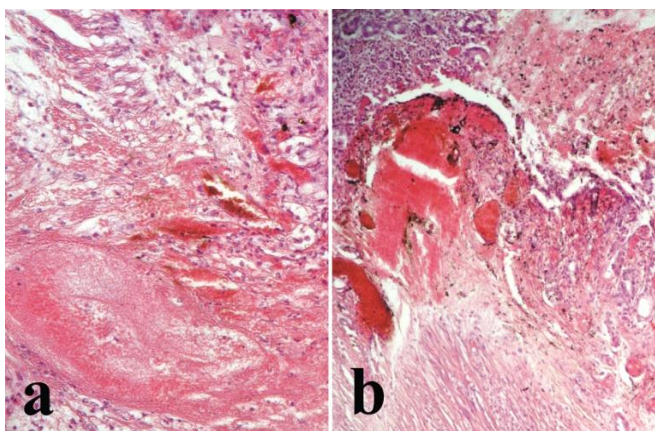


Fig. 3.11. Proces trombotico-exudativ: a) zona externă – tunica musculară; b) zona internă – pliul anastomozei × 75. Colorație H&E

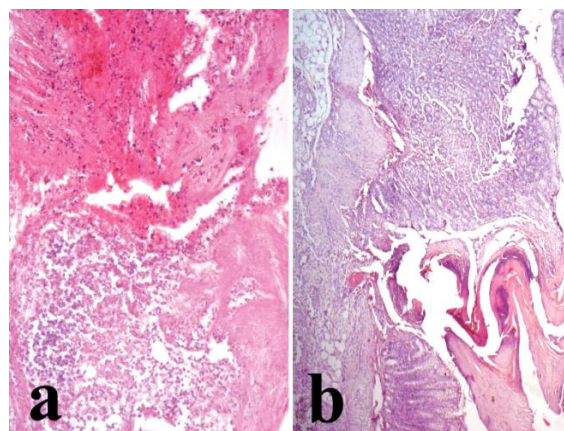


Fig. 3.12. Zona internă: a) procesul necrotico-detersiv abacterian; b) micro-DAC × 75 (a) × 25 (b). Colorație H&E

De regulă, la acest nivel activitatea celulelor *intrinsece* - fibroblastelor a fost absentă sau la etapa de inițiere, comparativ cu zona externă, unde fibroblaștii fiind mai frecvente. Pe alocuri procesul necrolitic în zona internă a fost excesiv cu implicare segmentară a zonei externe, cu penetrare în țesutul celulo-adipos mezenteric, fiind relativ frecvent în prezența trombozei vasculare (fig. 3.12 b). O particularitate atestată a fost prezentată de agresivitatea procesului necrolitico-detersiv la nivelul pliului anastomozei, care uneori avea aspect extins cu implicarea zonelor adiacente și invadarea excesivă cu PMN, paralel cu activarea microflorei bacteriene intestinale (fig. 3.13), fiind observată în toate cazurile, ca linie de demarcare *bacterio-necrotico-purulentă*. Într-un caz s-a depistat penetrare mult mai profundă a florei bacteriene, circumscrise de PMN, cu formarea abcesului (fig. 3.13 ↑ roșie).

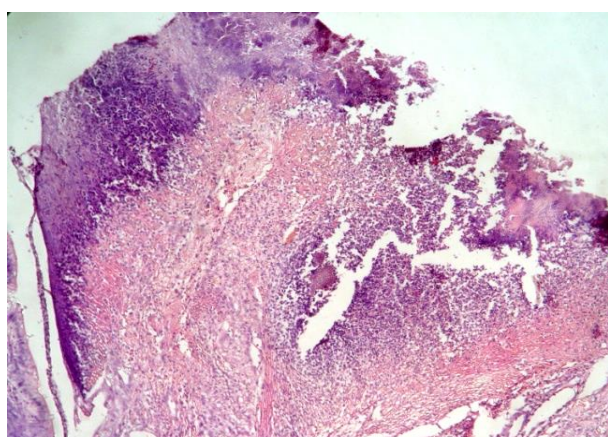


Fig. 3.13. Zona internă – pliul anastomozei cu procesul detersiv. Colonizarea bacteriană cu penetrarea în profunzimea pliului × 75. Colorație H&E

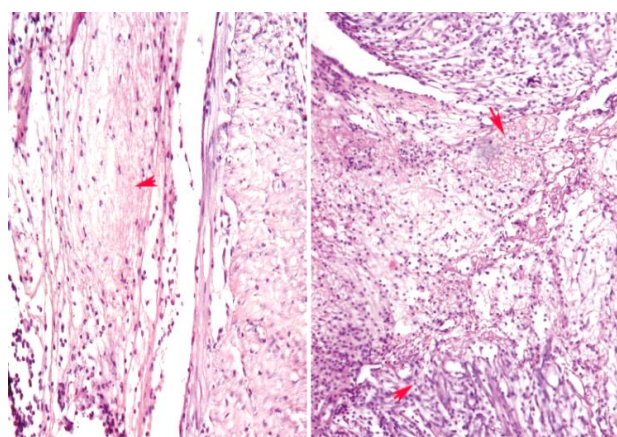


Fig. 3.14. Zona externă a anastomozei 1) exsudat fibrino-celular; 2) exsudat fibrino-celular intermuscular cu proces proliferativ vascular × 75. Colorație H&E

La frontiera proceselor supurative fiind observate procese de coagulare și condensare a exsudatului exudativ-fibrinos în fibrină, cu aspect de rețea microfibrilară plexiformă densă populată în divers raport de elemente celulare cu predominarea PMN vs de mononucleare. În contextul studiului actual considerăm necesar de menționat, că paralel cu activarea invaziei bacteriene din partea mucoasei colonice la nivelul criptelor s-a observat secreția excesivă de mucus cu diluție microbiană. Concomitent cu procesele sus-menționate s-a atestat proliferarea epitelului protector și fundal al criptelor. În zona externă comparativ cu cea internă, paralel cu manifestările degenerescente tisulare, de coagulare și condensare a exsudatului proteic-fibrinos s-a determinat restructurizarea fibrinei în rețea plexiformă cu celule, preponderent PMN, și mai puțin mastocite, macrofagi, limfocite, fibroblaste (fig. 3.14). La nivelul zonei externe s-a determinat predominarea procesului proliferativ-celular manifestat prin celule pline angioblaste în muguri sau în mici cordoane (fig. 3.15-16). Este necesar de menționat, activitate mai pronunțată a proceselor proliferative celulare în joncțiunea mezenterică cu predilecție a celulelor

intrinsece - fibroblastelor. Reieșind din cele expuse, particularitățile atestate pledează spre formarea unei structurii pseudotisulare adezive lipicioase, fragile, fibrino-celulare, care prezintă matricea predecesorie pentru neoangieneză și formarea granulațiilor.

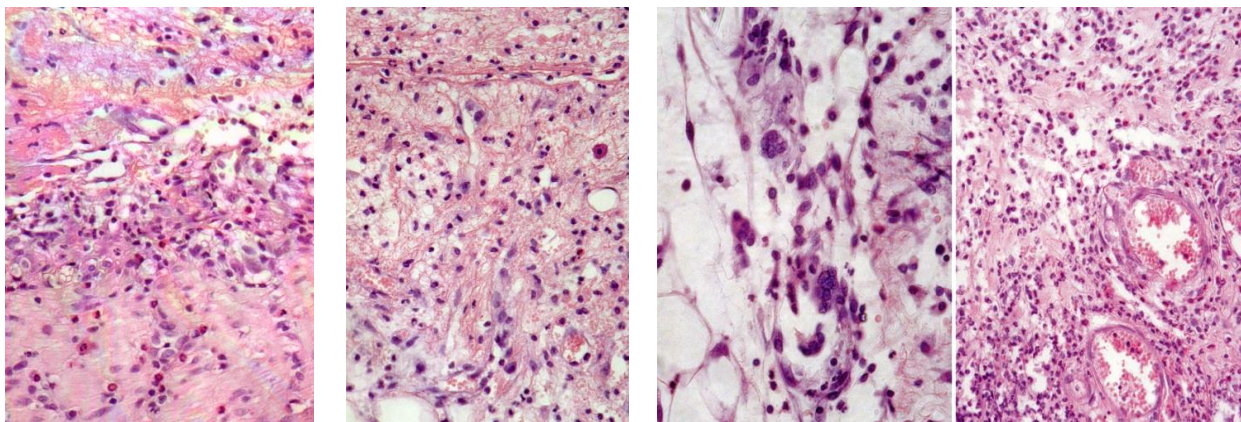


Fig. 3.15. Țesut fibrino-celular cu PMN, mononucleare și muguri celulare endoteliale × 200. Colorație H&E

Fig. 3.16. Neoangieneză. Proliferarea capilarelor și endoteliului capilar × 200. Colorație H&E

La a 3-a zi pe alocuri în zona anastomozei s-a depistat țesut cu multiple capilare nou-formate în cordoane paralele, cu orientarea diversă, printre care persistă PMN vs monocelulare, fibroblaști în divers raport și regresie a edemului (fig. 3.17). Aspectul morfologic ale capilarelor a fost variat de la predominarea elementelor celulare până la capilare cu pereții subțiri, inclusiv hematii în lumenul. În 2 cazuri au fost prezente resturi de celuloză la nivelul seroasei și în zona microdehiscentelor. În aceste cazuri s-a atestat infiltrația cu PMN a peretelui colonic, inclusiv cu implicarea mezenterului (fig. 3.18 a).

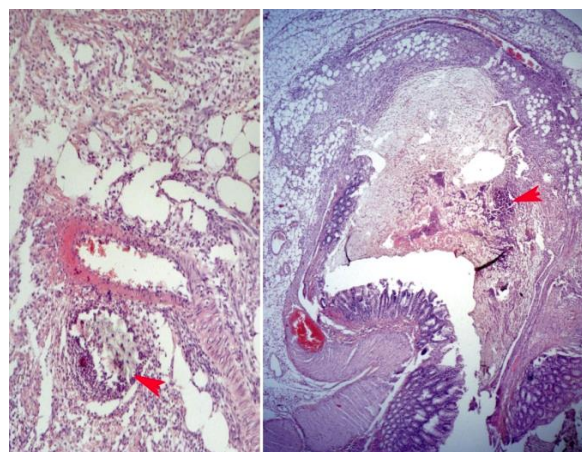
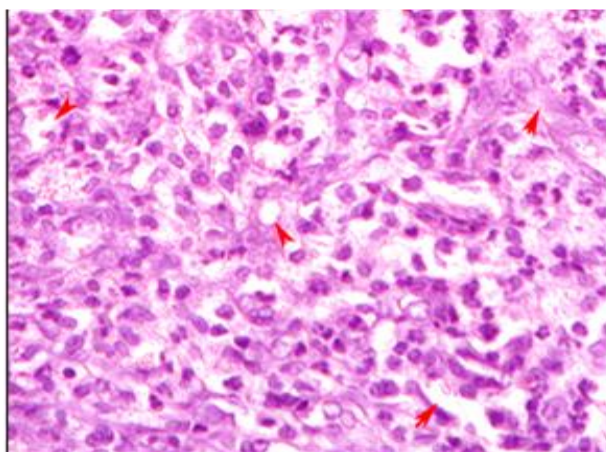


Fig. 3.17. Neoangieneză. Capilare neoformate în cordoane paralele, divers orientate × 400. Colorație H&E

Fig. 3.18. Microdehiscentă: elemente de celuloză; diverticul a anastomozei × 25. Colorație H&E

Paralel cu procesele necrotico-bacterian și detersiv la nivelul anastomozei, într-un caz la a 3-a zi s-a atestat diverticulizarea anastomozei adiacent joncțiunii mezenterice cu prezența abundentă a mucusului și colonii bacteriene. La acest nivel s-au atestat tromboze vasculare recente și procesul necrolitico-inflamator cu implicarea completă a anastomozei (fig. 3.18 b). Considerăm necesar de menționat, că activizarea florei bacteriene induce proces necrotico-destructiv a pliului anastomotoc și zonei externe a anastomozei, contribuind la apariția complicațiilor, în special, microdehiscentelor și diverticulizării în zona anastomozei.

Examinările morfologice efectuate la a 7-a zi postoperator au constatat următoarele: regresia moderată a edemului în zona internă a anastomozei, însă fiind persistente procesele exudativ și necrotico-detersiv cu colonizare bacteriană; din care în 2 cazuri s-a determinat activitate excesivă cu implicarea zonei externe a anastomozei. Modificările acestea s-au complicat cu microdehiscente în 2 cazuri, din care într-un caz cu formarea diverticului acoperit cu mucus și mase necrotico-detersive bacterian colonizate (fig. 3.19). Din exterior diverticulul fiind parțial circumscris de un burelet de granulații cu predominarea componentului vasculo-celular cu PMN. Ultimele fiind numeric excesive prezente în pliul anastomozei, sau în aspect de manșon în jurul elementelor devitalizate la nivelul anastomozei, inclusiv în segmentul mezenteric sub formă de infiltrat cu PMN (fig. 3.20).

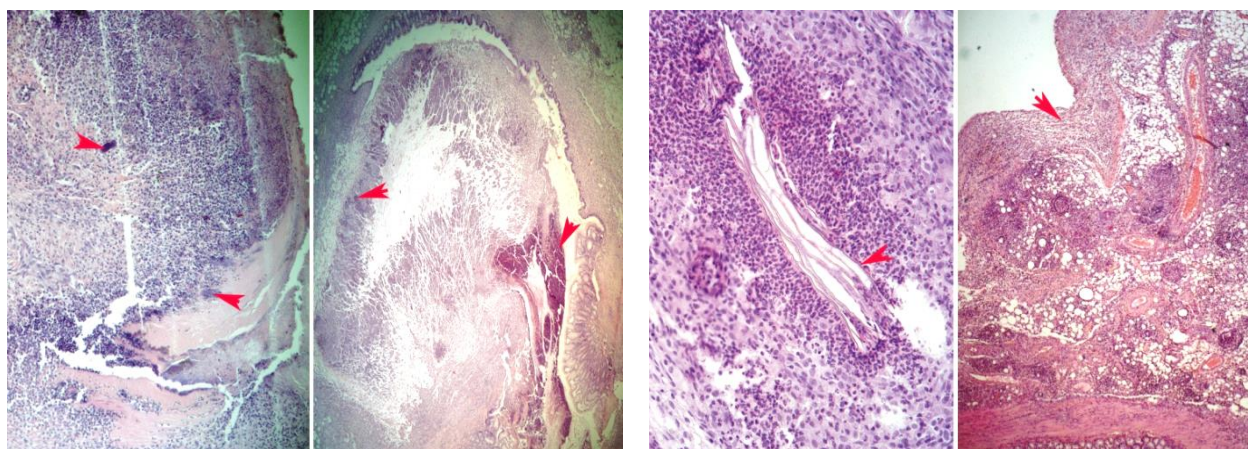


Fig. 3.19. Proces necrotico-detersiv în pliul anastomozei; diverticul al anastomozei × 25.
H&E

Fig. 3.20. Microdehiscentă: elemente fecaloide în masa celulară PMN × 100.
Colorație H&E

În zona externă la a 7-a zi postoperator în toate cazurile s-a atestat neoangieneză marcantă, cu reducerea semnificativă a PMN, predominarea proliferării fibroblastelor la nivelul seroasei și mezenterului. De asemenea, considerăm oportun de menționat, că începând cu a 7-a zi postoperator, în divers raport au fost prezente depozite filiforme solitare de collagen sau în grupuri mici dezorganizate și orientate haotic (fig. 3.21). Pe alocuri în 2 cazuri s-a observat

activitatea nesemnificativă a limfocitelor cu aspect morfologic caracteristic pentru formarea granulațiilor de tip vascular (fig. 3.22).

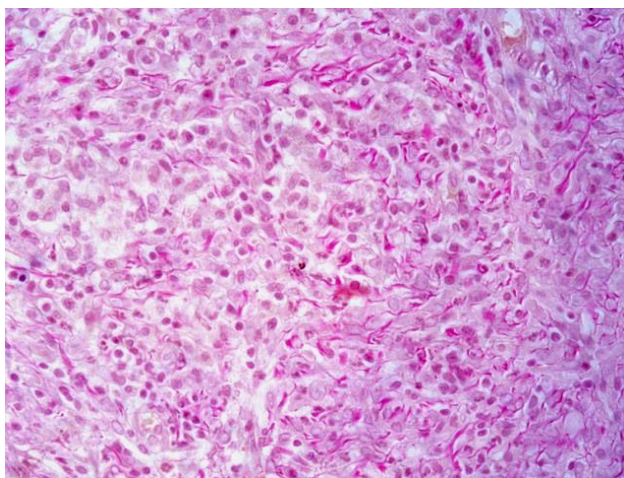


Fig. 3.21. Granulații de tip vascular cu depozite filiforme de collagen $\times 200$. Colorație H&E

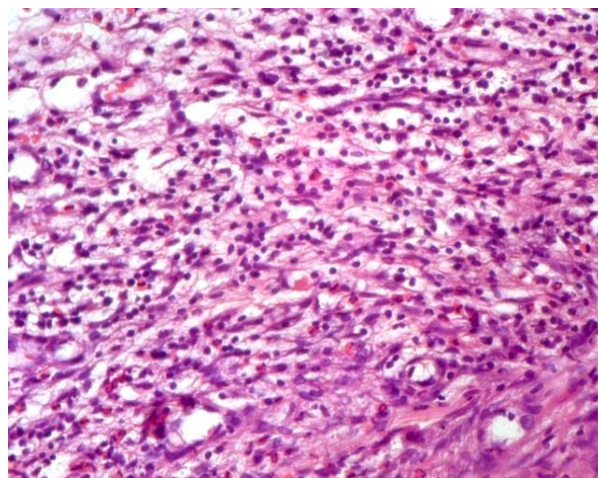


Fig. 3.22. Granulații de tip vascular $\times 200$. Colorație H&E

În 2 cazuri s-au relevat elementele devitalizate, inclusiv în țesut de granulație. Într-un caz fiind prezent procesul detersiv considerabil în zona internă cu infiltrate de PMN, cu predilecție a neutrofilelor și abcedare (fig. 3.23).

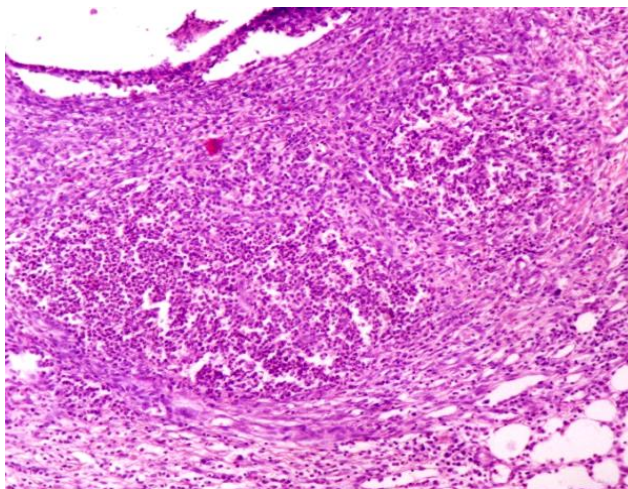


Fig. 3.23. Abcese cu PMN în zona externă a anastomozei $\times 200$. Colorație H&E

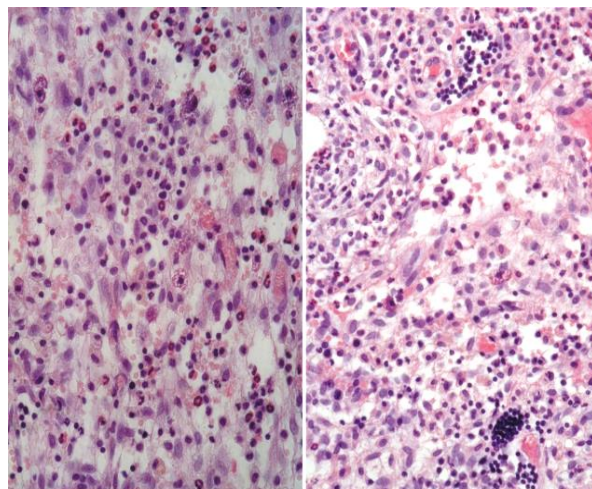


Fig. 3.24. Infiltrat polimorfocelular în zona țesutului de granulație $\times 200$. Colorație H&E

Procesul inflamator cu PMN a fost prezent preponderent în cazuri cu formarea abceselor în zona anastomozei. În mucoasă adiacentă s-a constatat procesele regenerative și secretorii, pe alocuri fiind prezentă o deformare chistică a unor glande fundale.

La a 14-a zi postoperator s-a înregistrat diminuare procesului necrotico-detersiv pe arii vaste, fiind observat în focare mici, inclusiv cu prezența într-un caz a microcolonizării nesemnificative bacteriene. În 2 cazuri zona internă a relevat diminuarea edemului, PMN,

granulații cu rețea de capilare înalt diferențiată. Procesul inflamator a fost polimorf, caracterizat prin prezența mastocitelor, limfocitelor. Elementele mononucleare, inclusiv macrofagi au fost mai frecvente (fig. 3.24). La nivelul zonei externe țesutul de granulație manifesta concomitent o proliferare mai accentuată a fibroblastelor și prezența a depozitelor de collagen, acestea fiind în fibre solitare sau în grupuri direcționate uniform, pe unele arii într-un caz având coraport 20/50 sau 50/50 cu elementele vasculare (fig. 3.25-26).

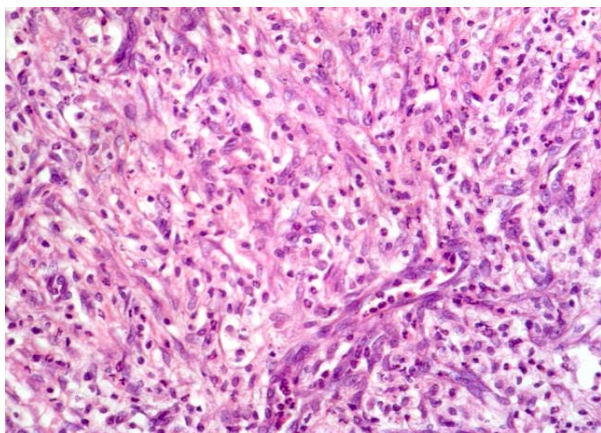


Fig. 3.25. Țesut de granulații vascular cu depozite a collagenului în fibre × 200.
Colorație H&E

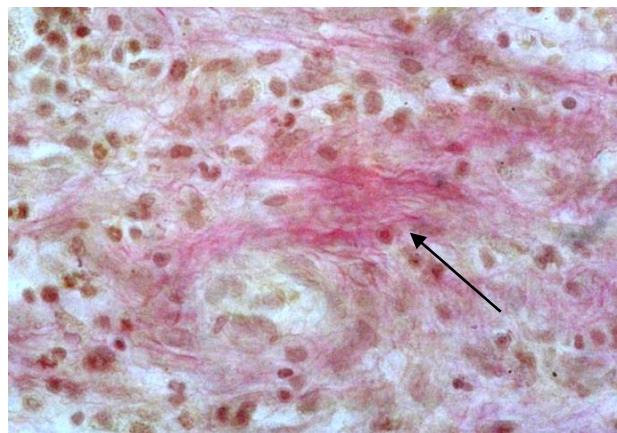


Fig. 3.26. Fibrilogenază – fibre de collagen ordonate cu aranjarea în fascicole × 200.
Colorație VG

Spre periferie s-a relevat fibrele de collagen în fascicole mici sau în platouri, inclusiv pseudocicatriciale tinere. Modificările atestate erau prezente și la nivelul seroasei cu aspect aderențial.

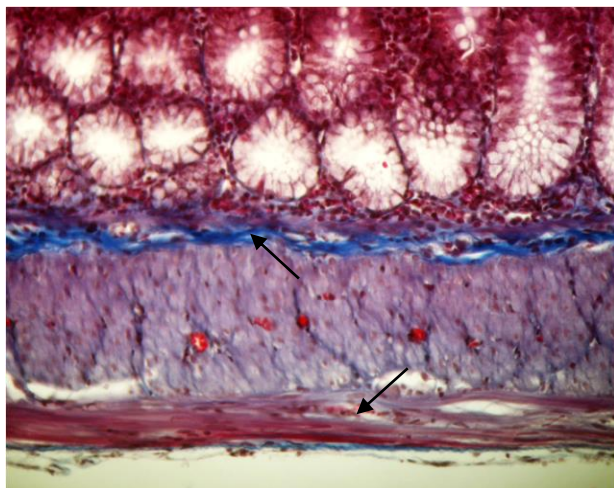


Fig. 3.27. Aspectul al impregnării excesive a fibrelor mature de collagen la nivelul submucoasei și seroasei x100. *Colorația după Masson*

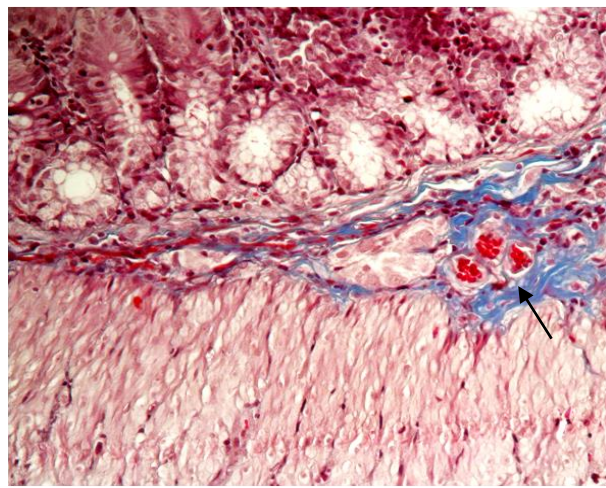


Fig. 3.28. Aspectul al impregnării pronunțate a fibrelor mature de collagen la nivelul submucoasei x 100. *Colorația după Masson*

Considerăm necesar de remarcat, că în rezultatul studierii particularităților de impregnare coloră a collagenului fibrilar la nivelul submucoasei și seroasei s-a atestat o deviație ne semnificativă după gradul de impregnare, care s-a luat ca prototip de normă atestată, ca

excesivă (fig. 3.27) și pronunțată (fig. 3.28). Aceasta deviația impregnării colore a colagenului a fost considerată de noi ca o particularitate individuală, dependentă de sexul șobolanilor. La animale de sex masculin s-a atestat o colorare mai accentuată - albastră închisă, fiind gradată ca excesivă, dar la șobolanii de sex feminin de aceeași vârstă și masă ponderală (fig. 3.28) s-a atestat culoare - albastră. Examinarea morfologică a anastomozelelor la a 14-a zi s-au prezentat prin grosime ne semnificativă, inclusiv în zonele predominante de evoluție a țesutului fibro-vascular sau remodelat prin colagenizare, fiind mai subțire vs de tunicile musculare adiacente, care la nivelul segmentului proximal erau hipertrofiate vs de segmentului distal. Într-un singur caz sa depistat restabilirea mucoasei cu prezența unor chisturi ale criptelor la acest nivel. Acestea în 2 cazuri au fost observate în zona anastomozei, pe alocuri implicând la 60% din grosimea țesutului (fig. 3.29). Într-un caz la a 14-a zi s-a constatat o deformare microdiverticuloasă cu hipersecreția și restructurizarea a țesutului vascular în aspect lumfangiomatos cavernos (fig. 3.30).

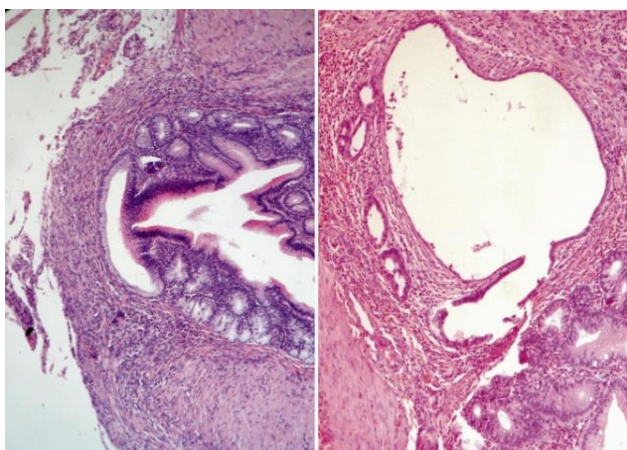


Fig. 3.29. Zona anastomozei cu granulații fibro-vasculare epitelizate parțial; structuri glandulare chistice ×75 și 100. Colorație H&E

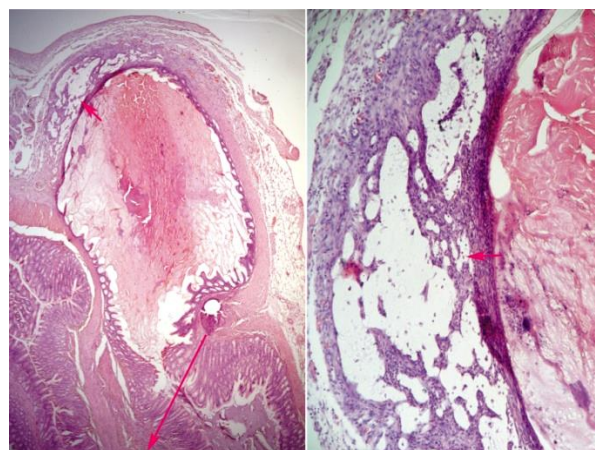


Fig. 3.30. Diverticul a anastomozei cu restructurizarea cavernoasă a peretelui × 75 și 100. Colorație H&E

Ațsefel, reieșind din datele obținute putem concluziona, că comparativ cu anastomozele ghidate la a 3-a și a 7-a zi în acest lot la nivelul anastomozei, preponderent în aria seroasei în jurul elementelor devitalizate, au fost prezenți macrofagi și elemente celulare în aspect de simplaste gigantocelulare polinucleare de tipul „corpurilor străine”, prezente și în zona mezenterică.

Morfologic la a 14-a zi în zona anastomozei are loc formarea țesutului de granulație, preponderent fibro-vascular caracterizat prin prezența fibroblastelor, apariția fibrocitelor și inițierea remodelării colagenului, care fiind mai evidențiat în zona externă, inclusiv și procesul aderențial. Luând în considerație modificări disproporționale ale capetelor anastomozate în studiul prezent s-a atras atenție și la inervația mezenterică, ce s-a reflectat prin distrofia granulară

și microvacuolizare de grad diferit a structurilor ganglioneuronale, mai frecvent în segmentele proximale, inclusiv pe parcurs 1-2,5 cm comparativ cu cele din submucoasă.

Astfel, în acest lot în marea majoritate a cazurilor s-au atestat diferite variații deformative și de volum, edeme, stenoze funcționale, procesul aderențial și discordanța proceselor regenerative pe diverse arii a anastomozei, determinând proprietăți morfologice instabile ale acestora. Conform, explorărilor histologice, procesele de vindecare a anastomozei colonice evoluează în coraport cu compoziția structurală anatomică, morfofuncțional divizată în zona internă și externă. Succesivitatea proceselor regenerative evoluează prin următoarele procese trombo-vascular obliterant, degenerativ-tisular, exudativ-fibrinos, cu implicare polimorfocelularelor. Ultimele sunt determinate de invadarea celulelor *extrinsece*: PMN, macrofagi, limfocite, mastocite, etc., care induc procesele necrotico-inflamator și cel detersiv în pliul anastomozei, uneori atestate pe suprafețe imense, preluate ulterior de țesutul de granulație neoformat, cu extindere semnificativă. În zona externă granulațiile sunt mai compacte, datorită proceselor exudativ-fibrinos și celular, care în paralel sunt preluate preponderent de cele proliferative - prin înmugurire celulară din vasele capilare, mioblaste, structurile nervoase ale țesutului normal adiacent cu predominarea celulelor *intrinsece* - fibroblastelor, care direct determină evoluția depozitelor și fibrelor de colagen relevate începând cu a 7-a zi, fiind predominante la a 14-a zi postoperator. Procesele menționate la nivelul anastomozei au evoluție asincronă, din interior fiind caracterizate prin procese necrotico-detersiv și inflamator prezente preponderent la a 3-7-a zi, fiind persistente inclusiv și la a 14-a zi cu reținerea neoangiogenezei și fibrilogenezei. Dar în zona externă, diminuarea mai rapidă a proceselor exudativ-fibrinos și inflamator și evoluția progresivă a neoangiogenezei la a 3-7-a zi și a fibrilogenezei de la a 7-a zi postoperator.

Astfel, procesele regenerativ-reparative a anastomozei colonice, evoluează într-o consecutivitate cuantificată de noi în 4 etape morfologice:

- I. Etapă de matrice (predecesore) – *granulații fibrino-celulare* prezente focar sau zonal în aria anastomozei la a 3-a zi în ambele zone și caracterizată morfologic prin condensarea fibrilară, plexiformă a fibrinei, prezența PMN, macrofagilor în aspect histoid, limfoid, mastocitelor, fibroblastelor, celulelor pline angioblaste în muguri sau în mici cordoane care se determină în rețea de fibrină din țesuturile adiacente, fiind fragile, frecvent cu aspect gelatinos-adeziv.
- II. Etapă de neoangieneză – *granulații vasculare imature*, fiind prezente în divers raport, preponderent în zona externă la a 3-a și internă la a 7-a zi, caracterizate morfologic prin

numeroase capilare neoformate, printre care persistă component celular PMN și mononucleare, fibroblaste dispersate în raport diferit;

- III. Etapă de fibro-vascularizare – *granulație matură fibro-vasculară* a fost prezentă zonal la a 7-a zi în zona externă, fiind frecventă pe arii extinse la a 14-a zi și s-a manifestat morfologic prin reducerea semnificativă a componentului celular extrinsec, cu predominarea fibroblastelor, depozitelor filiforme și fibrelor de colagen în grupuri sau fascicule cu un coraport de 20:50 sau 50:50 dintre vase și fibre de colagen, diferențierea vaselor sangvine și limfatice;
- IV. Etapă de modelare cicatricială - *cicatrice conjunctivă* s-a caracterizat prin creșterea numerică a fibrelor de colagen cu organizare fasciculară, reducerea rețelei vasculare, elementelor fibroblastice și fibrocitare observate la a 14-a zi. Fibrele de colagen cu orientare variată, uneori în focar, sau în aspect de platouri.

De asemenea, s-a constatat discordanța și reținerea proceselor regenerativ-reparative dintre zonele anatomice, observate la a 3-a zi precum și apariția unor complicații. Un moment important a constituit activarea locală a microflorei bacteriene, care la a 3-a și la a 7-a zi, datorită particularităților sale proteolitice s-a manifestat prin activitatea excesivă, cu formarea liniei de demarcare bacterio-necrotico-purulentă cu eroziuni semnificative, prezentă inclusiv întru-n caz la a 14-a zi. În anastomozele cu predominarea florei bacteriene procesele necrotic și inflamator pe diverse arii erau mult mai agresive, uneori cu extindere în profunzimea anastomozei, astfel contribuind la apariția dehiscentelor, abceselor, deformațiilor anastomozei, inclusiv diverticulizarea. Ca rezultat, pătrunderea elementelor devitalizate în zona anastomozei sau seroasei au desemnat prezența proceselor inflamator acut și granulomatos la a 7-a zi prin invadarea cu macrofagi, histiocite, limfocite, iar la a 14-a zi cu evoluția țesutului de granulație predominant de simplaste gigantocelulare de tipul „corpurilor străini”. Un rol semnificativ în restabilirea morfo-funcțională aparține modificărilor a plexurilor nervoase, care au fost supuse proceselor degenerative și regenerative, fiind dependente de consecutivitatea etapizată a proceselor regenerativ-reparative. Frecvent persista distrofia plexului Auerbach, inclusiv la distanță de 1-2.5 cm de la anastomoză, care se manifesta prin granulare și microvacuolizare, atrofia, fiind întâlnite preponderent în anastomoze cu stenoză funcțională. Astfel, în baza particularităților atestate regenerarea anastomozei colonice se desfășoară în coraport cu particularitățile anatomice - prin regenerare *per primum* în *zona externă* și *per secundum* în cea *internă*, cu evoluția asincronă. În conformitate cu particularitățile atestate în succesivitate evolutivă a proceselor de regenerare s-a formulat un concept morfologic cu repartizarea acestora în următoarele etape: I - matrice predecesore; II- neoangieneză; III- fibro-vascularizare; IV -

modelare cicatricială. Considerăm oportun de remarcat, că activarea florei intestinale contribuie elocvent la accelerarea proceselor de lichefiere și deterție a țesutului necrotizat în zona internă, concomitent fiind un impact major asupra asincronismului și restanțierea neoangiogenezei și fibrilogenezei, contribuind la apariția abceselor, dehiscentților și paraliziei provizorie musculare cu instalarea complicațiilor visceral-peritoneale.

3.2.2 Evaluarea particularităților morfologice a anastomozei protejate prin aplicarea ATL

Examinarea macroscopică a anastomozelor în acest lot (fig. 3.31-32) vs de lotul I, în majoritatea cazurilor s-a manifestat prin aspect tubular al anastomozei, cu permeabilitate păstrată, fără deformare. Edemul nesemnificativ s-a depistat la nivelul mezenterului. Adezivul a fost observat pe suprafața viscerală, preponderent la a 3-a zi și zonal la a 7-a zi, iar la a 14-a zi – s-a manifestat prin prezența aspectului mai pal (fig. 3.31. A, B, C). S-a depistat discordanța nesemnificativă unică a lumenului colonic vs lotul I, prezentă în 2 cazuri la a 3-a zi de 0,2 și 0,3 cm (fig. 3.31. A), într-un caz la a 7-a și mai accentuată, la a 14-a zi cu asimetrie de 0,5 cm (fig. 3.31. C). Ganglionii limfatici au fost majorați nesemnificativ. La disecție transversală, vs lotul I s-a determinat proeminare parțială sau subtotală a mucoasei pliului anastomozei, edem zonal și o dezordonare a pliurilor mucoasei adiacente, preponderent la a 3-a zi și în 2 cazuri la a 7-a zi. (fig. 3.32. A, B). În acest lot nu au fost depistate eroziunile penetrante sau dehiscente. În anastomozele ghidate la a 14-a zi, în 2 cazuri s-a observat dispariția completă a pliului anastomozei pe arii vaste, fiind atestate doar zone mici eroziv-granulante puțin mai roșietice. Pereții segmentului proximal au fost mai îngroșați vs distal. Într-un caz la a 14-a zi s-a determinat stenoză funcțională (fig. 3.32. C).

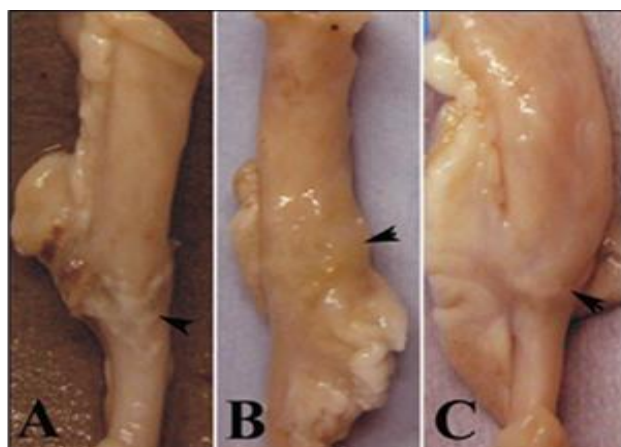


Fig. 3.31. Aspect visceral al anastomozei protejate cu ATL: a) la a 3-a zi, b) la a 7-a zi, c) la a 14-a zi × 4

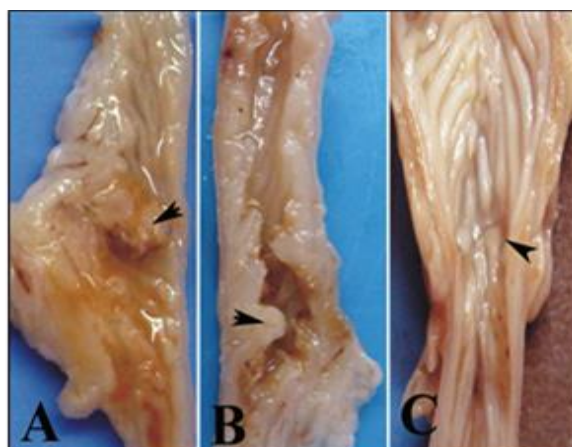


Fig. 3.32. Aspect intern al anastomozei protejate cu ATL: a) la a 3-a zi, b) la a 7-a zi, c) la a 14-a zi × 4

Examinările histologice în acest lot au fost prezente procesele trombo-vascular, degenerativ-tisular, exudativ-fibrinos și infiltrativ-celular, frecvent la a 3-a zi (fig. 3.33), cu diminuare la a 7-a zi și absente la a 14-a zi. Procesele exudativ-fibrinos și celular vs lotul I, s-au atestat într-un caz la a 7-a zi în zona externă. Procesul detersiv persistent în 2 cazuri s-a atestat și la a 14-a zi pe suprafețe mici. Din exterior ATL la a 3-a zi avea aspect de plaste, fiind acoperit cu conținut exudativ fibrinos-celular cu aspectul de mantie și cu neoangieneză (fig. 3.34).

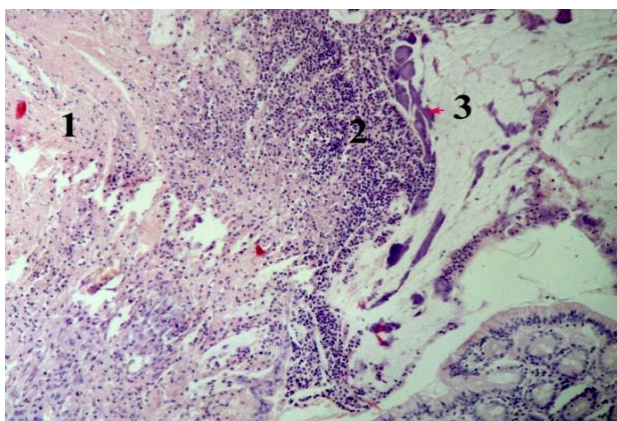


Fig. 3.33. Zona internă la a 3-a zi: 1) proces exudativ-celular; 2) linia de demarcare bacterio-necrotico-purulentă cu PMN; 3) microcolonizarea cu hipersecreție și dispersarea microflorei ×100. Colorație H&E

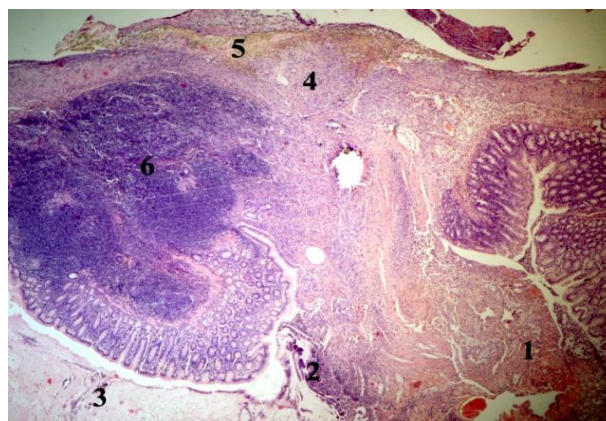


Fig. 3.34. Segmentul visceral la a 3-a zi: 1) proces trombotico-vascular; 2) microcolonizarea bacteriană; 3) mucus intestinal; 4) neoangieneză; 5) ATL; 6) hiperplazia limfatică ×25. Colorație H&E

Relativ frecventă a fost colonizarea bacteriană abundentă cu formarea unei linii bacterio-necrotico-purulente de demarcare în zona pliului, preponderent la a 3-a și în 2 cazuri la a 7-a zi, într-un caz la a 3-a zi fiind mult mai agresivă. La a 7-a și a 14-a zi predomina o linie de frontieră necrotico-purulentă (fig. 3.35, 3.36). Neoangieneză și fibrilogeneză fiind atestate și la nivelul zonei interne vs de lotul I (fig. 3.35).

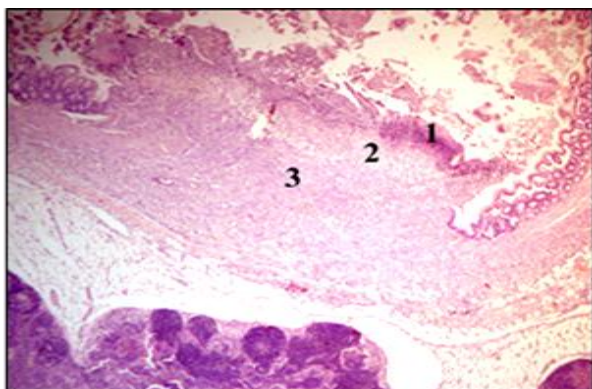


Fig. 3.35. Anastomoza protejată cu ATL la a 7-a zi: 1) proces necrotico-detersiv la nivelul pliului; 2) proces exudativ-proliferativ; 3) țesut de granulație vasculară cu component fibrilar. H&E

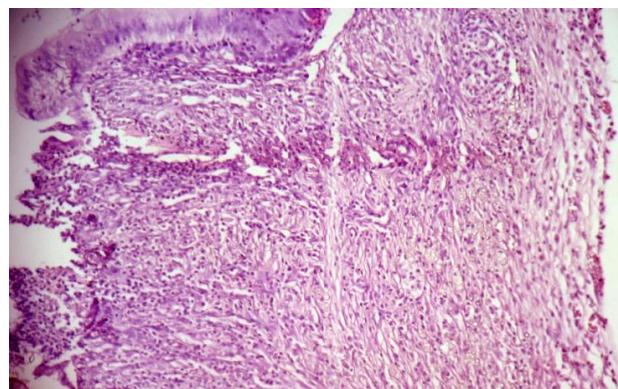


Fig. 3.36. Organizare completă a anastomozei cu țesut preponderent fibro-vascular la a 14-a zi × 100. Colorație H&E

În acest lot nu au fost depistate complicații, cum ar fi: diverticule, abcese anastomotice sau perianastomotice, dehiscențe, proces granulomatos sau simplaste gigantocelulare polinucleare. Începând cu a 7-a zi procesele regenerative invadau și zona internă a anastomozei. La a 14-a zi a fost prezent țesutul fibro-vascular bine diferențiat (fig. 3.36). Componentul celular în zona internă s-a manifestat prin predominarea excesivă a PMN și în divers raport a macrofagilor, limfocitelor, mastocitelor, ultimele fiind mult mai frecvente în zona externă, unde de asemenea s-a depistat activarea neoangiogenezei la a 3-a zi. ATL a fost invadat și delimitat de procesul exudativ-fibrinos celular, fiind ușor dispersat în exsudatul proteico-fibrinos și celular prezentat de fibrină restructurizată în rețea plexiformă cu component celular extrinsec cu PMN, macrofagi, mastocite, limfocite, etc., iar în țesuturile adiacente au fost prezente fibrocite, muguri endoteliali, mioblaste și elementele neuronale.

Examinarea morfologică anastomozelor la a 3-a zi a determinat că în submucoasa anastomozei pe alocuri au fost prezente elementele fibrelor de collagen cu grad diferit de degradare. Examinarea a demonstrat, că procesul de degradare este mai pronunțat cu o expresie minimă și/sau moderată (fig. 3.37). În rețeaua microfibrilară plexiformă densă cu elemente celulare s-a observat apariția maselor amorfe receptive la colorația Masson, relevând o expresie slab pozitivă sau minimală (fig. 3.38).

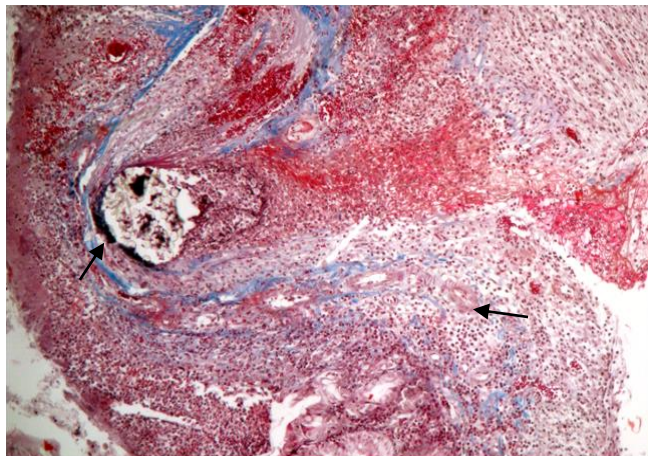


Fig. 3.37. Anastomoza protejată cu ATL
Degradare collagenului în pliul anastomozei cu
expresie minimală și moderată x 25. Colorație
Masson

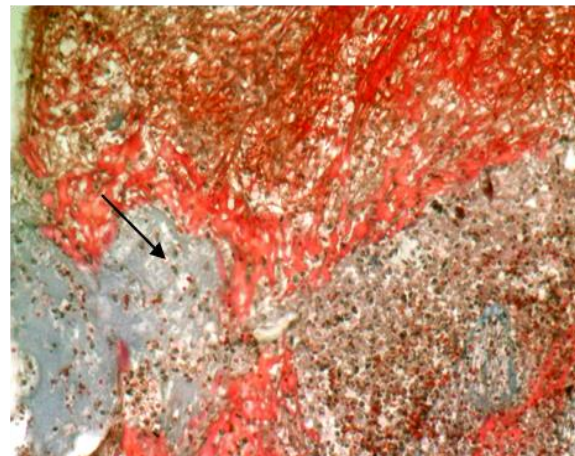


Fig. 3.38. Anastomoza protejată cu ATL.
Rețea plexiformă și zone amorfe cu
expresie minimală a colorantului x 100.
Colorație Masson

Pe arii extinse a anastomozei s-a atestat formarea țesutului fibrino-celular desemnat prin reducerea PMN și activarea macrofagilor, penetrarea fibroblastelor și endoteliocitelor (fig. 3.39 b), cu aspect de sinusoides (↑ roșie); macrofagi acoperite cu granule de ATL (fig. 3.39 ↑ albastră), comunicante cu capilare (fig. 3.39 a), ca per continuitate a vaselor din țesuturile adiacente (fig. 3.39), prin care se elimina ATL. În sectorul mezenteric ATL era circumscris de procese

proliferativ-vascular și celular-fibroblastic din țesutul celulo-adipos, cu penetrarea adezivului și restructurizarea tisular-vasculară analogică (fig. 3.40).

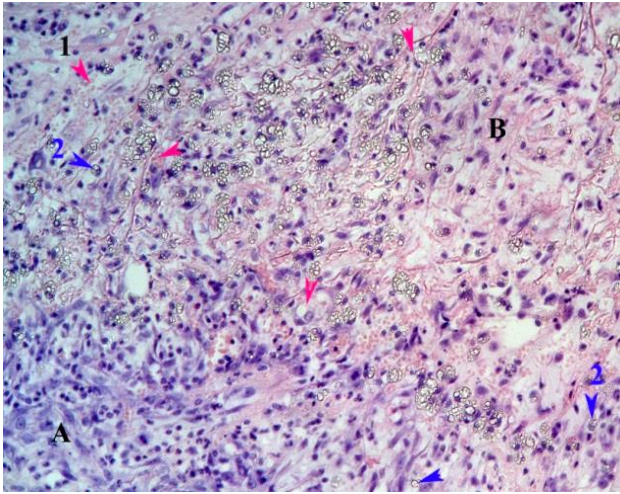


Fig. 3.39. Proces proliferativ, neoangieneză, formarea granulațiilor imature × 200. Colorație H&E

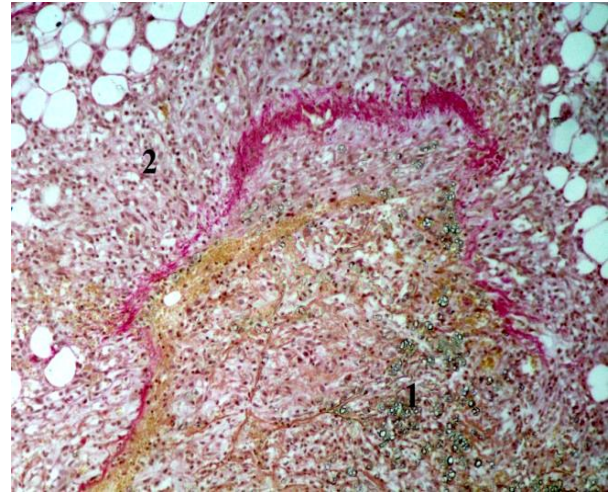


Fig. 3.40. Segmentul mezenteric. 1) dispersare ATL; 2) zona perifocală de vascularizarea sinusoidală

Altă particularitate morfologică a constituit desfășurarea proceselor proliferative la nivelul visceral cu formarea mantiei fibrino-celulare, cu evoluție în țesut de granulație, proliferarea mezoteliocitelor, cu dispersare treptată a ATL (fig. 3.41). Din exterior s-a atestat diminuarea PMN, începând cu a 3-a zi, inclusiv la a 7-a zi. În paralel, s-a observat activizare a macrofagilor, mastocitelor, limfocitelor, cu fagocitoza activă a ATL (fig. 3.42).

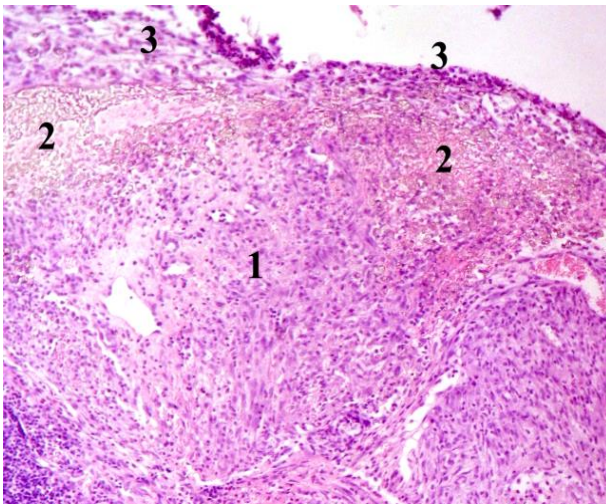


Fig. 3.41. Zona externă: 1) proces proliferativ și neoangieneză; 2) invadarea polimorfocelulară a ATL; 3) mantie fibrino-celulară cu dispersarea adezivului × 100. Colorație H&E

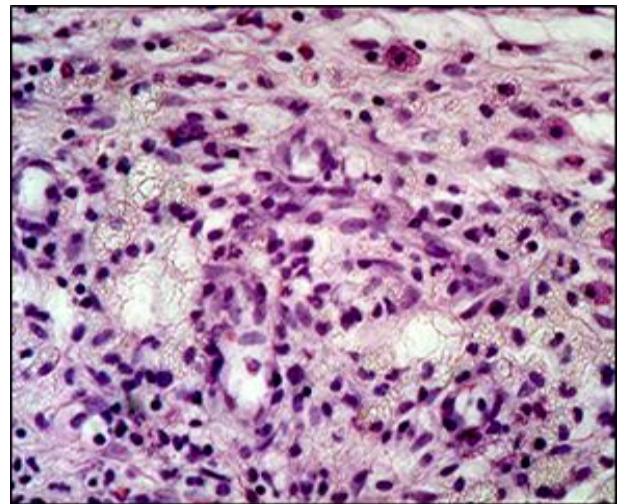


Fig. 3.42. Fagocitoză activă cu diminuarea granulelor de ATL în țesutul de granulație, diminuarea procesului inflamator × 200. Colorație H&E

La a 7-a zi s-a observat diminuarea edemului, pe alocuri, fiind prezent țesutul fibro-vascular cu accentuarea depozitelor filiforme și fibrelor de collagen, pe alocuri, aranjate în mici fascicule, fiind mult mai accentuate și ordonate la a 14-a zi (fig. 3.43-44). Pe alocuri s-a depistat conturare evidentă a rețelei vasculare neoformate pe contul migrației macrofagilor prin lumenul vascular (fig. 3.44).

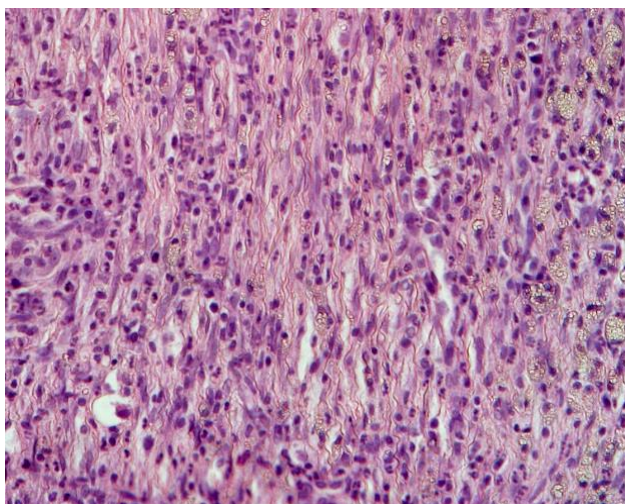


Fig. 3.43. Țesut fibro-vascular la a 14-a zi × 200. Colorație VG

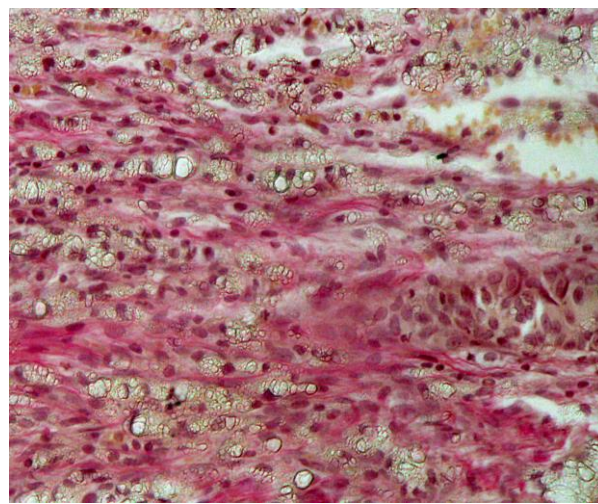


Fig. 3.44. Fibre de collagen aranjate în rețea la a 14-a zi, cu persistarea focară de ATL în zona granulațiilor × 25. Colorație VG

Este necesar de remarcat că la a 7-a zi postoperator s-a demonstrat diminuarea procesului inflamator celular și prezența depozitelor de collagen cu aspect filiform sau în platouri, cu formarea fibrelor de collagen cu o expresie minimală și moderată, ce demonstrează prezența collagenului, preponderent imatur (fig. 3.45). Pe alocuri la a 7-a zi sa atestat evoluția țesutului fibro-vascular cu fibre de collagen cu expresie moderată, inclusiv neoformarea fasciculelor cu o expresie de la moderată până la pronunțată (fig. 3.46).

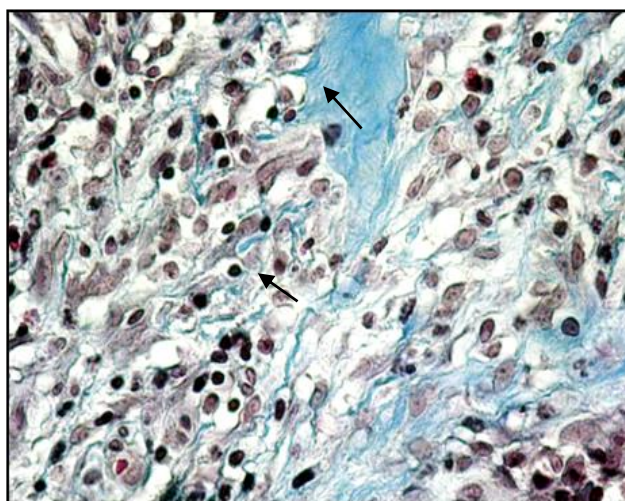


Fig. 3.45. Țesut fibro-vascular cu fibre de collagen cu expresie moderată ×200. Colorație Masson

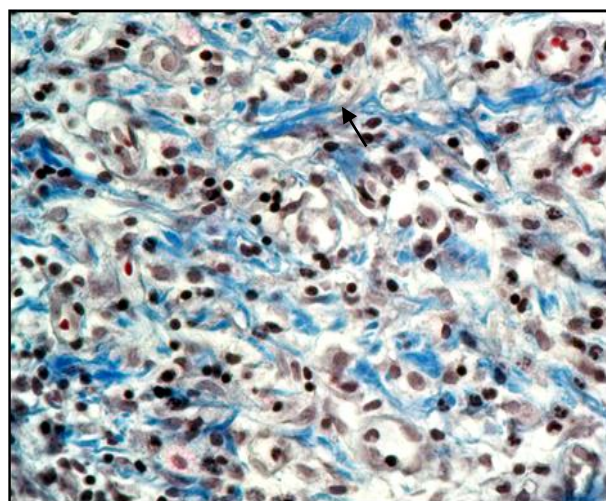


Fig. 3.46. Țesut fibro-vascular cu fascicule de collagen cu expresie pronunțată × 200. Colorație Masson

De asemenea, morfologic la a 7-a zi postoperator se atestă restructurizarea colagenului în fascicule cu divers grad de maturizare, cu predilecție celor imature. În lipsa florei bacteriene procesele de granulație și fibrilogeneză au fost mult mai active, inclusiv în pliul anastomozei, cu persistarea zonală a procesului infiltrativ cu PMN, dar considerabil diminuat.

În contextul studiului actual, considerăm oportun de menționat, că pe alocuri, paralel cu accentuarea proceselor de colagenizare și diminuarea rețelei vasculare se determina stocare focală a macrofagilor cu granule de ATL. Datorită macrofagilor adezivul se elimina din zona anastomotică, ce respectiv, explică reacție tisulară ne semnificativă în zona anastomotică. Fibrilogeneză în marea majoritate cazurilor a evoluat fără deformarea anatomică semnificativă a zonei anastomozei pe colon.

Examinările morfologice efectuate la a 14-a zi postoperator au demonstrat că componentul celular și cel vasculo-capilar a fost diminuat în zona anastomozei intestinale, fiind prezentă o remodelarea cicatricială (fig. 3.47). Fasciculele de colagen fiind ordonate cu o expresie pronunțată. Inclusiv la a 14-a zi pe alocuri în țesut conjunctiv predominau fibre de colagen. De asemenea, au fost prezenți macrofagi cu incluziuni de ATL dar considerabil mai puține comparativ cu anastomozele examinate la a 7-a zi postoperator (fig. 3.48).

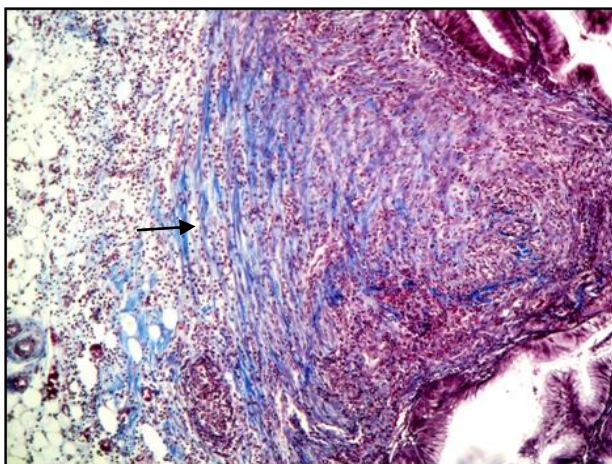


Fig. 3.47. Remodelarea cicatricială a anastomozei cu fascicule de colagen ordonate cu o expresie pronunțată la a 14-a zi x 75. Colorație Masson

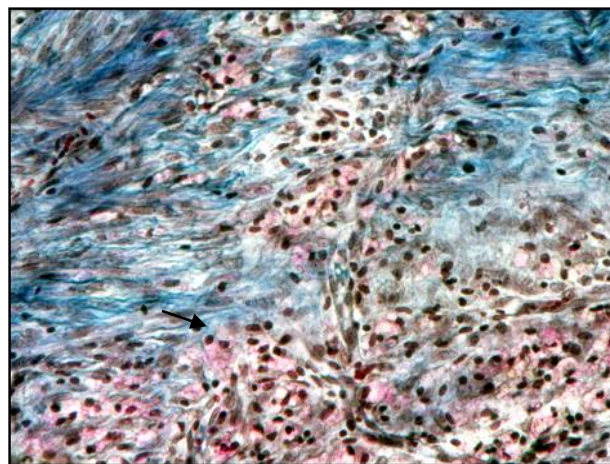


Fig. 3.48. Țesut conjunctiv cu fibre de colagen cu expresie moderată și zone cu macrofagi și granule de ATL la a 14-a zi x 150. Colorație Masson

Astfel, în contextul studiului actual, considerăm necesar de remarcat, că adezivul tisular latex se elimină din zona anastomotică, datorită macrofagilor prin fagocitoză, și respectiv, nu provoacă reacție tisulară colonică semnificativă.

În 2 cazuri la a 14-a zi s-a atestat restabilirea mucoasei colonice cu prezența epiteliului (fig. 3.49). Examinarea fibrelor elastice efectuată la a 7-a zi și la a 14-a zi postoperator a relevat prezența acestora în aria anastomozei. Fibrele elastice fiind atestate la limita seroasei și în

aglomerări în cadrul procesului detersiv la nivel pliului anastomotice (fig. 3.50). Structurile ganglio-neuronale s-au manifestat prin distrofie neînsemnată, adiacent anastomozei.

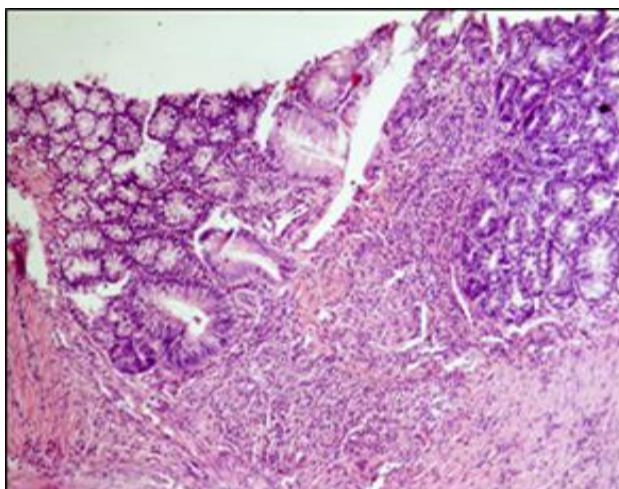


Fig. 3.49. Aspect microscopic de ansamblu a anastomozei protejate cu ATL la a 14-a zi, restabilirea a mucoasei. Colorație H&E

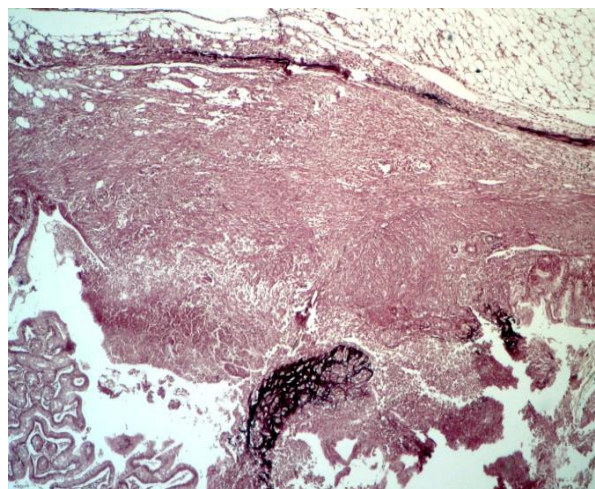


Fig. 3.50. Aspect microscopic de ansamblu a anastomozei protejate cu ATL la a 7-a zi. Proces detersiv cu fragmente de fibre elastice. Colorație cu orceină

Astfel, este necesar de menționat, că ATL reprezintă un adeziv bine compatibil cu țesuturile colonice [229] și asigură cert evoluția neoangiogenezei și fibrilogenezei la nivelul anastomozei [230]. Datorită particularităților chimice este ușor dispersiv pentru macrofagi și se elimină din zona anastomozei fără reacții patologice tisular-celulare. Comparativ cu alte loturi nu s-a constatat procese detersiv și supurativ. Componentul celular fiind predominant de mononucleare, inclusiv limfocite, ce reflectă o reacție imunologică ne semnificativă.

3.2.3 Evaluarea morfologică a anastomozei protejate prin aplicarea locală a PC

Examinare macroscopică efectuată în acest lot vs loturile I, II, V, în 8 cazuri a demonstrat un aspect anatomic monstruos al anastomozei, cu excepție unui caz la a 3-a zi (fig. 3.51 a). Aspectu monstruos se datorează edemului marcant al segmentul mezenteric, hiperplaziei accentuate a ganglionilor limfatici, preponderent la a 3-a și la a 7-a zi, precum și procesului aderențial, care a fost considerabil exprimat în acest lot. Dar anastomozele erau tubulare și permeabile. Într-un caz la a 3-a zi și unul la a 7-a zi s-a atestat aspectul diverticulos cu pereții edemați (fig. 3.51 a). Macroscopic s-a determinat majorarea volumului anastomozei, cu suprafață polinodulară, ovală sau polimorf proeminentă (fig. 3.51 b), inclusiv procesul aderențial, începând cu a 7-a zi, fiind mai elastic la a 14-a zi (fig. 3.51 c). Seroasa și segmentul mezenteric paralel cu edem accentuat, uneori manifesta o opalescență, în 2 cazuri la a 7-a zi și la a 14-a zi, având aspectul unor abcese. Preponderent la a 3-a și la a 7-a zi postoperator și în 2 cazuri la a 14-a zi postoperator au fost prezente eroziuni evidente ale mucoasei la nivelul pliului anastomozei.

Paralel, la nivelul anastomozei s-a determinat microdehiscente unice. În 3 cazuri la a 3-a și a 7-a zi, inclusiv și la a 14-a zi s-a atestat diverticul al anastomozei (fig. 3.52).

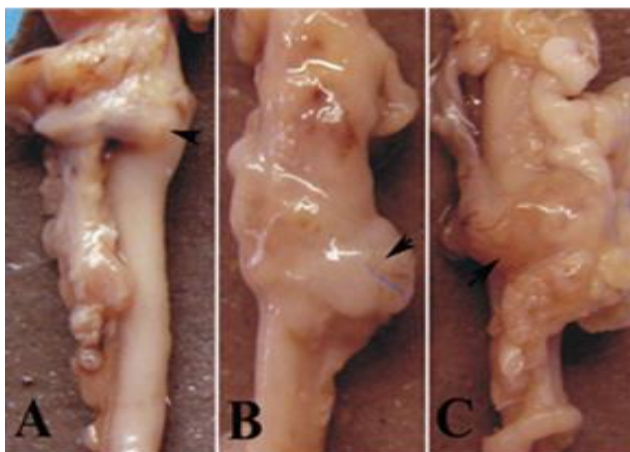


Fig. 3.51. Aspect visceral al anastomozei protejate cu PC: a) la a 3-a zi; b) la a 7-a zi; c) la a 14-a zi × 4

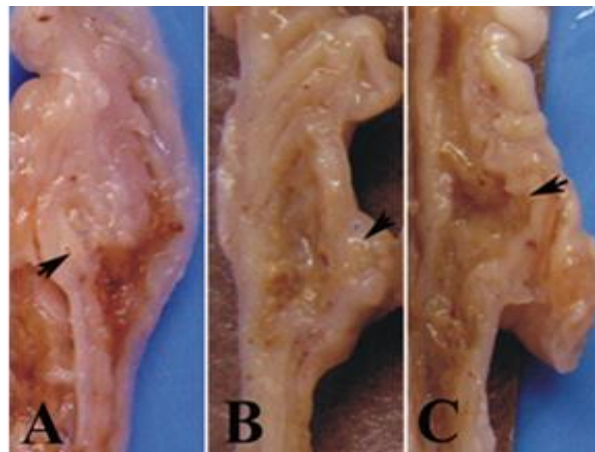


Fig. 3.52. Aspect intern al anastomozei protejate cu PC: a) la a 3-a zi; b) la a 7-a zi; c) la a 14-a zi × 4

Examinarea histologică ale anastomozelor acestui lot vs alte loturi, a relevat o gamă largă de modificări a proceselor regenerative. Procesele trombo-vascular, tisular-degenerativ, exudativ-fibrinos și celular atestate la a 3-a zi au evoluat în același aspect morfologic. Activitatea proceselor necrotic și detersiv a fost determinat de colonizarea bacteriană excesivă la nivelul zonei interne a anastomozei, ce a determinat prezența microdehiscentelor, diverticulelor și elementelor devitalizate în aria anastomozei sau la nivelul seroasei (fig. 3.53, 3.54).

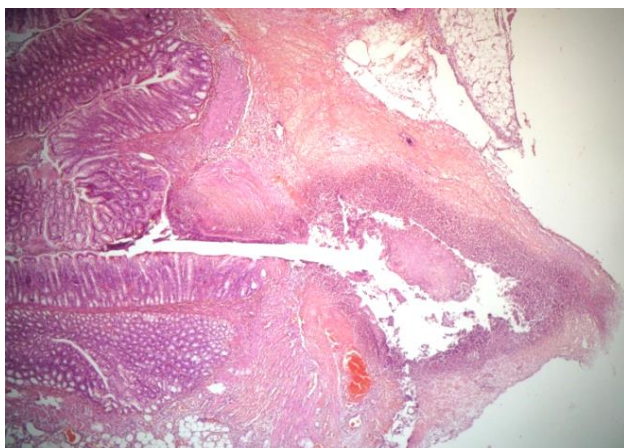


Fig. 3.53. Dehiscentă cu diverticulizarea a anastomozei la a 3-a zi. Proces necrotico-trombo-inflamator și bacterian × 75.

Colorație H&E

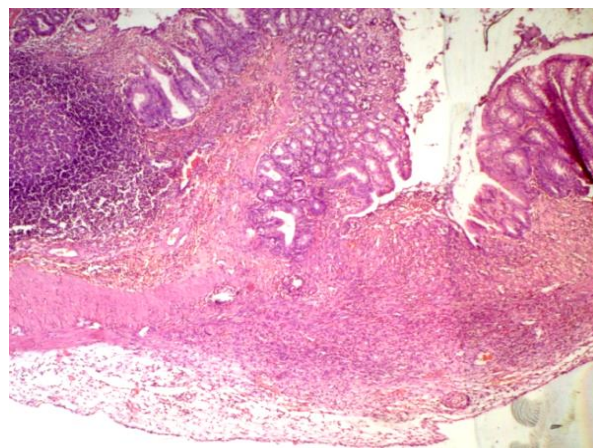


Fig. 3.54. Proces necrotico-detersiv abacterian la a 7-a zi, cu elementele devitalizate × 75. Colorație H&E.

În 5 cazuri (1 la a 3-a zi, 2 la a 7-a zi și 2 la a 14-a zi) s-a determinat leziuni ulcerativ-necrotico-bacteriene și ulcerării a anastomozei cu implicarea zonei externe. Considerăm oportun de remarcat, că vs anastomozele ghidate la a 14-a zi la a 3-a zi și în 2 cazuri la a 7-a zi a fost

prezentă PC, înglobată în masa fibrino-celulară plexiformă, formând o zonă intermediară dintre suprafața viscerală, celularizată de PMN și elemente celulare tisular-vasculare. În lotul dat s-a observat dispersia întârziată a PC. Pe alocuri masa fibrinoasă celulară reflecta aspectul unei bariere dintre colagenul aplicat și zona anastomozei, uneori cu distanțiere PC, invadarea cu PMN, ultimele luând aspectul de abcese (fig. 3.55). La a 7-a zi s-a atestat organizarea masei fibrino-celulare perifocal PC cu calcificare și detersia acestuia sau formarea aderențelor (fig. 3.56). De asemenea, au fost depistate eozinofile, mastocite, fiind direcționate spre anastomoză. Neoangiogenează și fibrilogenează n-au deviat semnificativ vs lotul I, începând cu ziua a 7-a pe alocuri s-a atestat diminuarea procesului celular-inflamator și predominarea celulelor vasculare.

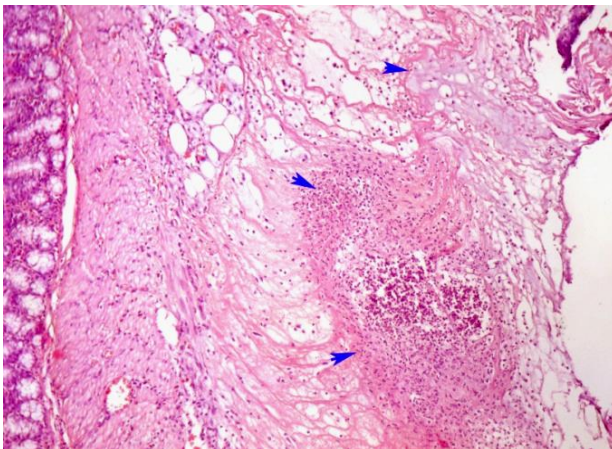


Fig. 3.55. Detersie și abcedare în jurul PC × 75. Colorație H&E

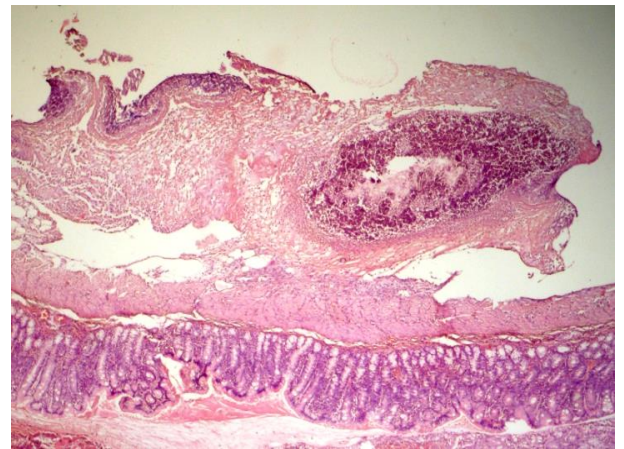


Fig. 3.56. Procesul de organizare cu aderarea PC la suprafața intestinului × 75. Colorație H&E

Pe alocuri, începând cu a 7-a zi avea loc fibrilogenează, cu depozite filiforme și fibre de colagen, determinând evoluția țesutului de granulație fibro-vascular (fig. 3.57). În 2 cazuri fiind prezente abcese mici dispersate în granulații (fig. 3.58).

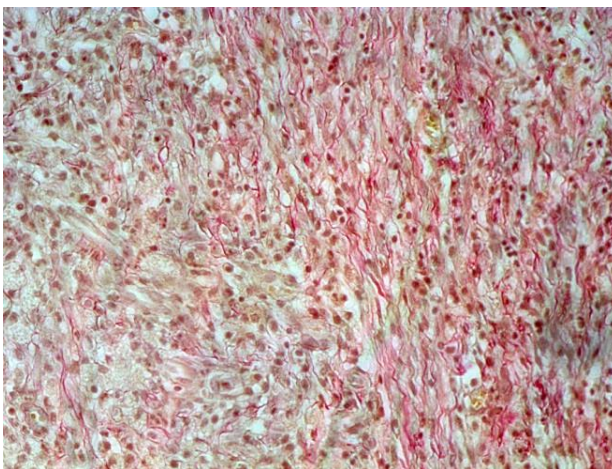


Fig. 3.57. Depozite filiforme și fibre de colagen în țesutul de granulație × 200. Colorație VG

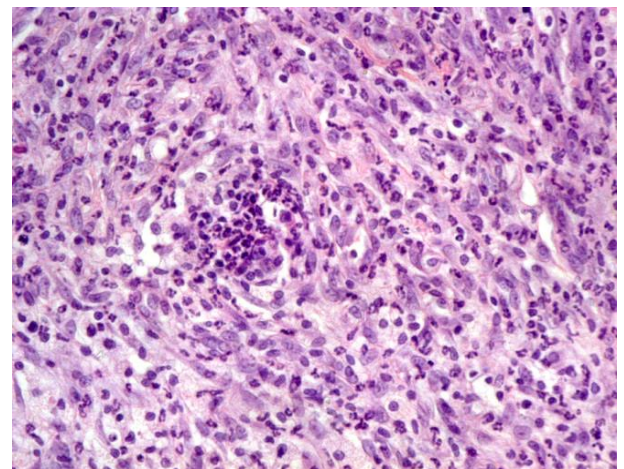


Fig. 3.58. Microabcese din PMN în țesutul de granulație fibro-vasculară. Colorație H&E

Într-un caz s-a atestat diverticul și elemente reziduale ale dehiscentiilor caracterizate prin extinderea procesului inflamator intestinal cu prezența microabceselor și elementelor devitalizate (fig. 3.59). În 2 cazuri sau atestat simplaste gigantocelulare celulare polinucleare de tipul corpurilor străini. Procesul inflamator în cazurile menționate manifesta o răspândire exprimată în exteriorul anastomozei cu implicarea țesuturilor și organelor adiacente (fig. 3.60). La a 14-zi a fost prezent țesutul fibro-vascular caracterizat prin diminuarea componentului celular extrinsec, și capilarelor cu persistarea procesului proliferativ-fibroblastic, formarea rețelei vasculare funcționale și în divers raport a fibrelor și fasciculelor de collagen.

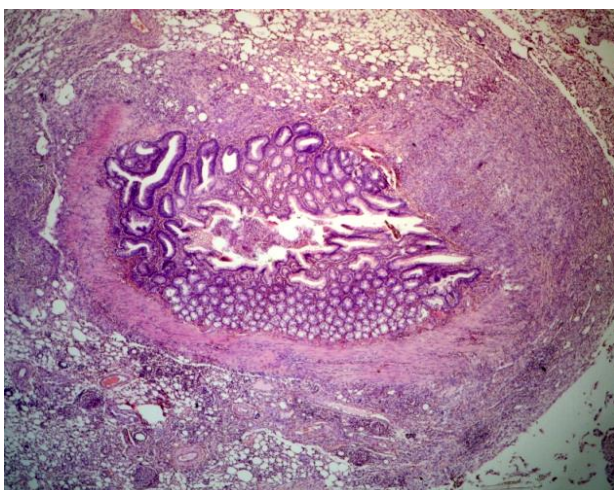


Fig. 3.59. Microabcese cu PMN în aria țesutului de granulație × 25. Colorație H&E

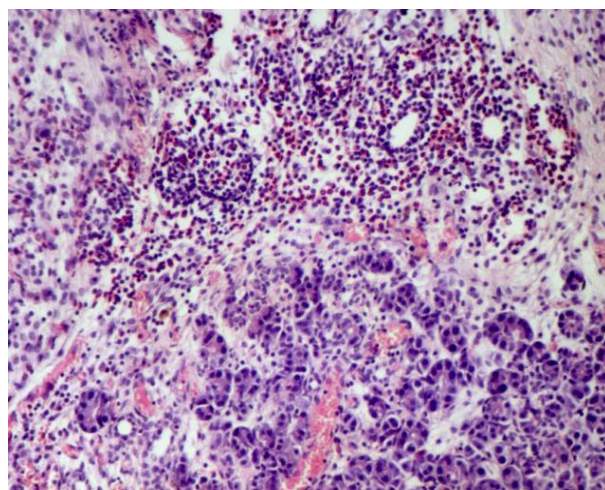


Fig. 3.60. Microabcese din PMN în țesutul de granulație fibro-vasculară × 25. Colorație H&E

La a 14-a zi a fost prezent procesul necrotico-detersiv cu colonizarea bacteriană abundentă. Leziunile necrotico-ulcerative asociate cu colonizarea bacteriană fiind atestate în aria țesutului de granulație în zona externă cu penetrarea în țesuturile perianastomotice cu prezența microabceselor (fig. 3.61-62).

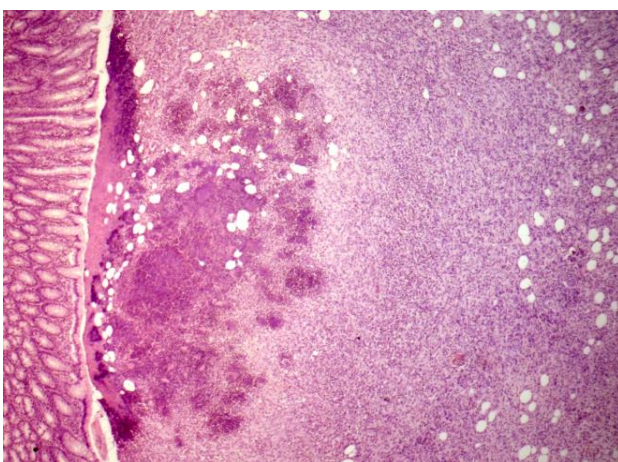


Fig. 3.61. Exulcerații necrotico-leucocitare bacteriene în zona externă a anastomozei la frontieră cu țesutul celulo-adipos × 25. H&E

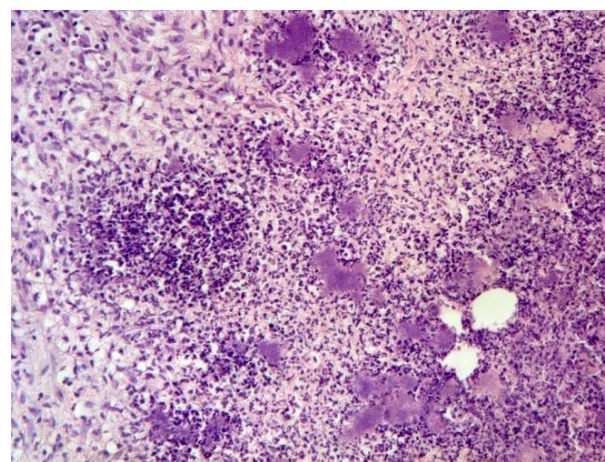


Fig. 3.62. Penetrarea microbiană în aria țesutului de neovascularizare cu prezența microabceselor × 100. Colorație H&E

De asemenea, considerăm necesar de menționat, că în acest lot a fost prezent procesul granulomatos cu reacția macrofagală și simplaste celulare gigante polinucleare de tipul corpurilor străini în zona anastomozei și țesuturilor adiacente, relativ frecvent s-a determinat elemente devitalizate în aria proceselor menționate. În cazurile date procesul aderențial a fost frecvent prezent pe arii extinse, fiind mult mai accentuat cu o structură fibrilar-vasculară.

Așa dar, procesele de regenerare - neoangiogeneză și fibrilogeneză au decurs într-o consecutivitate respectivă, pe alocuri fiind restanțiate datorită accentuării agresivității colonizării bacteriene în zona internă și prezența reacțiilor deterșive asupra PC, particularități care nu a fost observate în loturile precedente. Agresivitatea colonizării bacteriene în lotul respectiv a contribuit la apariția microdehiscențelor, formarea abceselor și proceselor granulomatoase de tipul corpurilor străini.

Astfel, procesele sus-menționate, semnificativ au complicat evoluția sincronă a neoangiogenezei și fibrilogenezei la nivelul anastomozei, provocând diminuarea proceselor de vindecarea primară, apariția deformațiilor anastomotice și expresia procesului aderențial intraabdominal.

3.2.4 Evaluarea particularităților morfologice a anastomozei protejate cu PC și ATL

Examinare macroscopică efectuată în acest lot s-a manifestat prin modificări deformative evidente a volumului și formei anastomozei, preponderent la a 3-a și a 7-a zi (fig. 3.63 a, b), fiind excesiv voluminoase, cu aspect nodular, inclusiv țesut aderențial fragil sau elastic și hiperplazia nodulară foliculară în segmentul mezenteric. Morfologic, modificările anatomice respective la a 14-a zi, fiind diminuate cu excepția unui caz (fig. 3.63 c). În majoritatea cazurilor a fost păstrat aspectul tubular, permeabil al anastomozei.

De asemenea, în 2 cazuri la a 3-a și a 7-a zi (fig. 3.64 a, b) la nivelul pliului anastomozei au fost prezente eroziuni granulante. Unele eroziuni fiind mai extinse și profunde, determinând apariția microdehiscenței la a 3-a zi observată într-un caz, fiind comunicantă cu pseudodiverticulul, cu conținut opalescent dens lipicios (fig. 3.64 a). Într-un caz la a 7-a zi s-a determinat hemoragie a pliului erodat (fig. 3.64 b). De asemenea, în lotul dat în 3 cazuri s-a depistat asimetria ne semnificativă a capetelor anastomozate (fig. 3.64 c).

Examinările histologice efectuate în acest lot au demonstrat unele particularități ale corelațiilor dintre PC-ATL și anastomoză. PC și ATL, fiind prezente preponderent la a 3-a și a 7-a zi, inclusiv în divers raport cu predilecție a PC într-un caz la a 14-a zi. Procesele exudativ, degenerativ-tisular, necrolitic și deterșiv au fost prezente, ca și în loturile precedente.

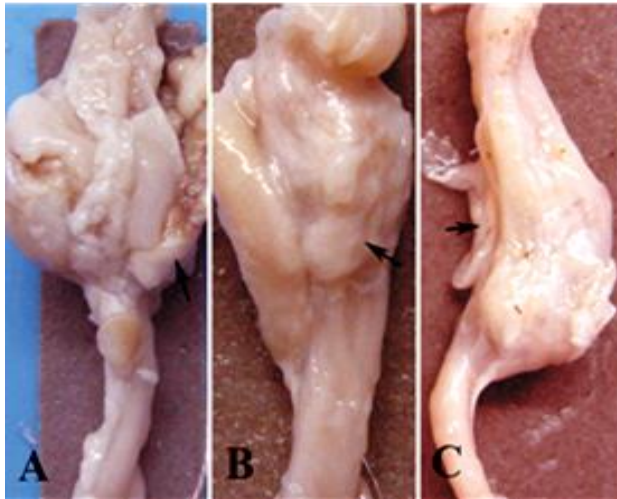


Fig. 3.63. Aspect visceral al anastomozii protejate cu PC și ATL: a) la a 3-a zi, b) la a 7-a zi, c) la a 14-a zi x 4

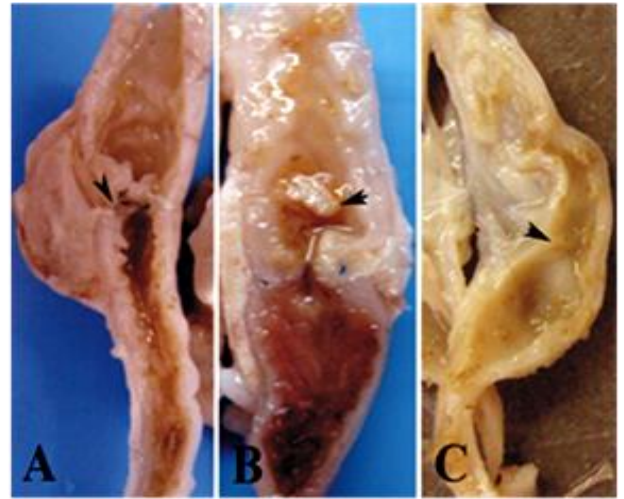


Fig. 3.64. Aspect intern al anastomozii protejate cu PC și ATL: a) la a 3-a zi, b) la a 7-a zi, c) la a 14-a zi x 4

Din exterior, preponderent la a 3-a și a 7-a zi postoperator PC și ATL avea un aspect de strat constituit din masă fibrino–celulară, cu PMN și mononucleare (fig. 3.65). A fost prezent procesul exudativ-proteico-celular în țesuturile și componentele vasculare a seroasei și tunicii musculare, formând zonă intermediară fibrino-celulară caracterizată de PMN și mononucleare (fig. 3.66).

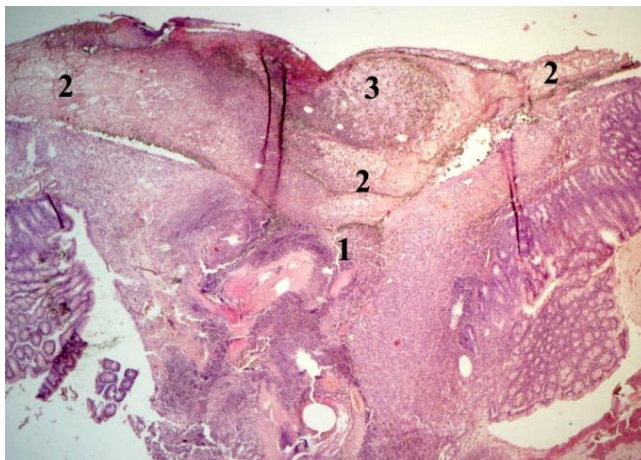


Fig. 3.65. Aspect de ansamblu al anastomozii protejate cu PC și ATL la 3 zi: 1) zona anastomozii, 2) masă fibrino-celulară cu PC și ATL, 3) PC și ATL în masă fibrinoasă x 100. Colorație H&E

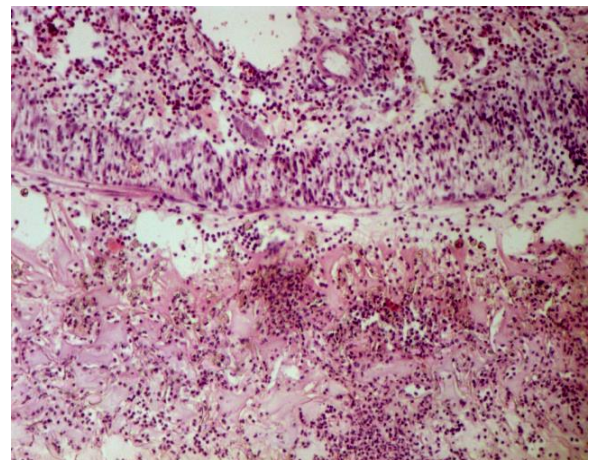


Fig. 3.66. Aspectul de ansamblu a zonei de interacțiune dintre PC și ATL și colon. Zonă intermediară fibrino-celulară x 25. Colorație H&E

Pe alocuri predomina PC și uneori ATL în amestec cu masă fibrino-celulară mult mai laxă cu aspect de rețea plexiformă sau haotică a fibrinei, fiind mai accentuată în zonele cu ATL, care a fost mai dispersat. Considerăm necesar de menționat, că ATL era fagocitat mult mai activ comparativ cu PC și diluat în masa fibrino-celulară. La nivelul pliului anastomozii procesul

necrolitico-detersiv a relevat în majoritatea cazurilor particularități analogice celor din loturile precedente, fiind dependente de exces a coloniilor microbiene și agresivitatea lor.

În 2 cazuri la a 3-a zi fiind observate modificări necrotice și ulcerative a anastomozei, asociate cu penetrarea și apariția dehiscentei în masa de PC și ATL, formând infiltrate leucocitare vaste (fig. 3.67), pe alocuri cu aspect de abcedare (fig. 3.68). De asemenea considerăm necesar de remarcat, că comparativ cu loturile precedente procesul exudativ a fost mai persistent, fiind prezent și cel detersiv.

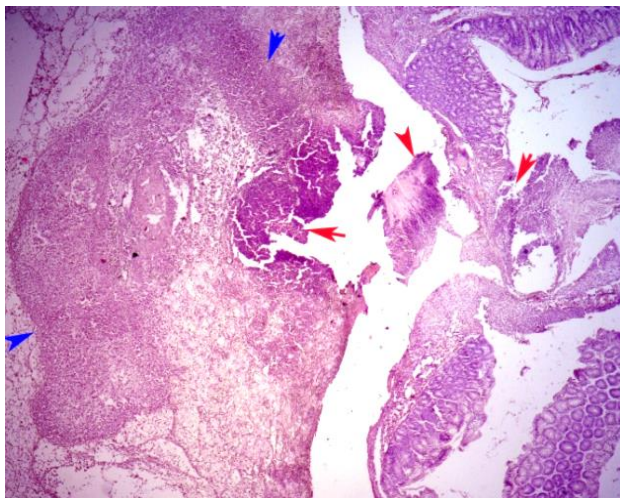


Fig. 3.67. Microdehiscentă la nivelul suturilor și proces necrotico-bacterian (↑ roșie), infiltrat abundent cu PMN (↑ albastră) × 25. Colorație H&E

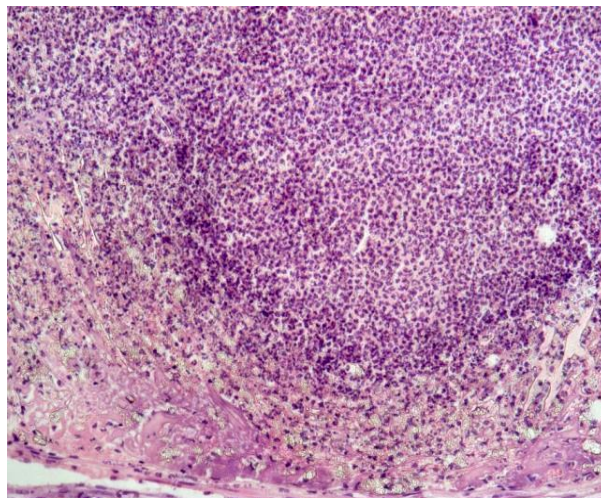


Fig. 3.68. Abces în zona anastomozei × 75. Colorație H&E

Procesul de vindecare a anastomozei s-a manifestat prin corelațiile dintre țesuturile colonice și PC și ATL. Neoangieneză, începând cu a 7-a zi au fost bine diferențiată la nivelul zonei externe, preponderent în arii cu predominarea ATL. În acest lot datorită PC au avut loc proces detersiv (fig. 3.69). Ca și în lotul II elementele de ATL au fost compatibile cu țesutul de granulație. Este necesar de menționat, că PC a fost prezentă și la a 14-a zi în aria țesutului de granulație sau în țesut aderențial și circumscrisă de proces inflamator-celular cu PMN. Acest fapt indică restanțierea proceselor de formare a granulațiilor, neoangieneză și fibrilogeneză. Acestea au fost prezente în aceeași anastomoză în diverse etape fiind concomitente zonelor de granulații vasculare și fibro-vasculare, inclusiv la a 14-a zi (fig. 3.70). Faptul acesta reduce semnificativ rezistența anastomozei.

Considerăm că este necesar de remarcat, că în anastomozele lotului prezent vs lotul II s-a atestat o reținere mai accentuată și excesivă a ATL în țesutul de granulație, pe alocuri în aceste focare fiind prezentă la a 14-a zi reacția mononucleară cu prezența macrofagilor. Pe alocuri la nivelul mezenterului, preponderent la a 7-a zi s-a atestat procesul inflamator-granulomatos prezentat de leucocite, mastocite, limfocite și macrofagi.

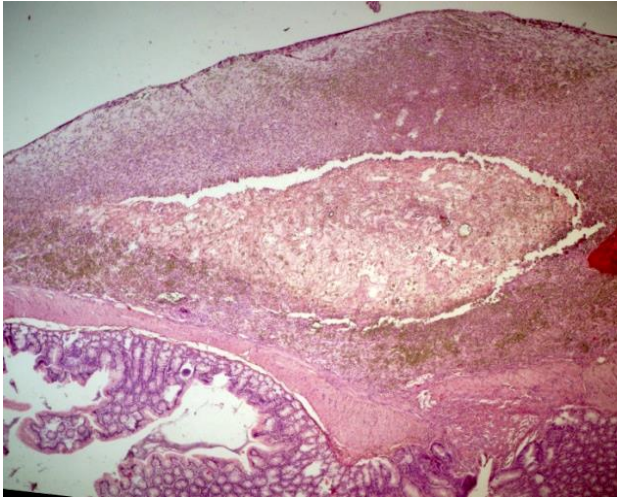


Fig. 3.69. PC și ATL în țesut de granulație la a 7-a zi × 25. Colorație H&E

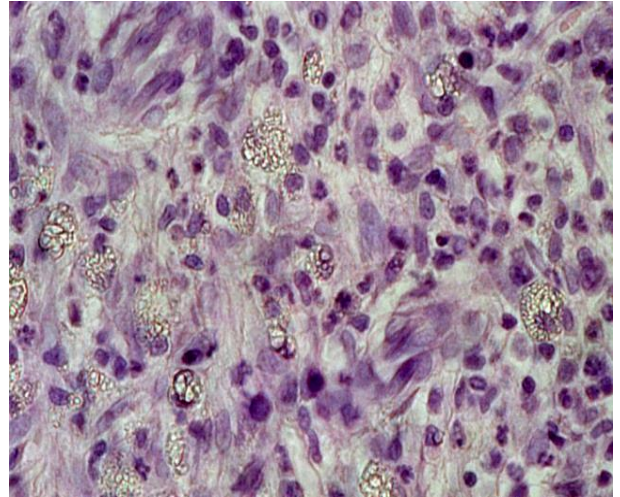


Fig. 3.70. Neoangiogenază - granulații vasculare, macrofagi cu ATL × 200. Colorație H&E

Evoluția proceselor regenerative în acest lot a decurs în același etape, cu restanțierea acestora, cu persistare a proceselor exudativ-inflamatorii în zona externă și cel detersiv [231], preponderent datorită PC. Astfel, utilizarea pentru protejare anastomozei PC și ATL conduce la restanțiere procesului de regenerare [232] ce contribuie la colonizarea bacteriană agresivă, apariția dehiscențelor și cicatrizare *per secundum*.

3.2.5 Evaluarea particularităților morfologice a anastomozelor protejate prin aplicarea PCST

Examinarea macroscopică (fig. 3.71-72) în majoritatea cazurilor anastomoză avea aspect tubular, cu permeabilitate păstrată, în 2 cazuri cu variații ne semnificative. În 4 cazuri (2 la a 7-a zi și 2 la a 14-a zi) s-a constatat deformarea limitată a anastomozei, dar care a fost funcțional eficientă. Edemul și hiperplazia limfatică au fost prezente, preponderent la a 7-a zi la nivelul mezenteric. În 2 cazuri la a 7-a zi (fig. 3.71 a) s-a depistat procesul aderentțial. La a 14-a zi, într-un caz s-au observat aderențe elastice unice (fig. 3.71 c). Din interior în 2 cazuri la a 7-a zi s-a atestat proeminența focală a pliului, cu microhemoragii și eroziuni superficiale (fig. 3.72 a). În 3 cazuri (1 la a 7-a și 2 la a 14-a zi) s-a atestat variația grosimii peretelui colonic la nivelul mezenteric (fig. 3.72 b, c). În acest lot macroscopic nu s-au depistat diverticule, microdehiscențe, inclusiv în cazurile cu eroziuni evidente. La a 14-a zi linia anastomozei pe alocuri a fost în totalitate diminuată macroscopic (fig. 3.72 c). Examinările histologice efectuate în acest lot s-au reflectat prin particularități semnificative ale proceselor regenerative. Zona internă a anastomozei s-a manifestat prin diminuarea activității proceselor trombo-vascular și exudativ, inclusiv lipsa lor în zona externă vs de alte loturi. Particularitate această, începând cu a 7-a zi a constituit

aspectul microscopic a anastomozei, care pe arii vaste s-a relevat prin îngroșare mult mai exprimată vs lotul I și II. Din exterior s-a observat mantie de țesut neformat cu aspectul tisular-tuberos neînsemnat, proeminent la exterior a zonei anastomotice cu procese de epitelizare subtotală/totală atestate la a 14-a zi prin proliferare mezoteliocitelor, uneori cu evoluție aderențială.

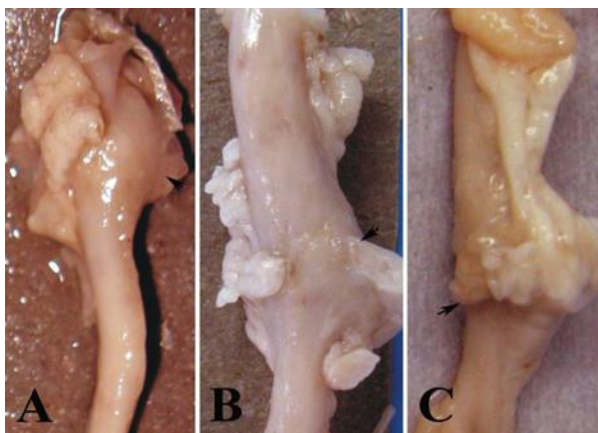


Fig. 3.71. Aspect visceral al anastomozei protejate cu PCST: a-b) la a 3-7-a zi, c) a 14-a zi

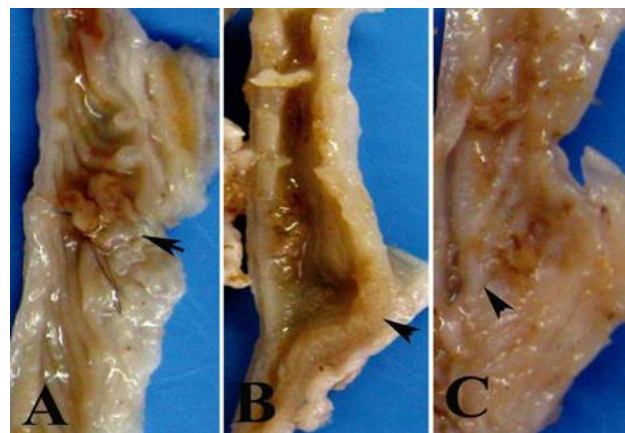


Fig. 3.72. Aspect intern al anastomozei protejate cu PCST: a-b) la a 3-7-a zi, c) la a 14-a zi × 4.

Examinările microscopice la a 3-a zi nu au deviat semnificativ comparativ cu procese exudativ, necrotic, în special în zona internă caracterizate prin activarea microflorei la nivelul pliului și hipersecreție.

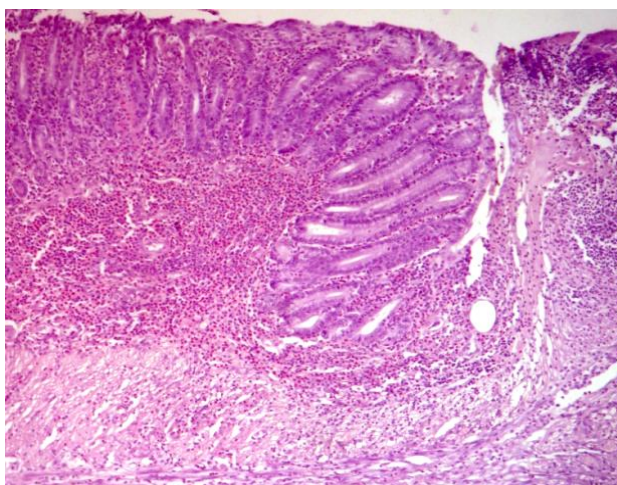


Fig. 3.73. Proces necrotic la nivel pliului și reacție leucocitară cu predominarea eozinofilelor în zonele adiacente × 25. Colorație H&E

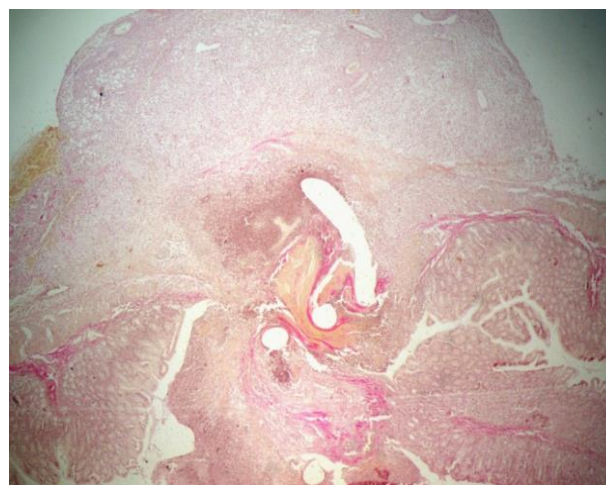


Fig. 3.74. Infiltrate cu PMN în profunzime a anastomozei cu microcolonizare bacteriană pe parcursul suturilor × 25. Colorație VG

S-a atestat leucocitele segmentate, cu predominarea în 2 cazuri eozinofilelor (fig. 3.73). Într-un caz a fost prezent procesul inflamator cu leucocite, în special, PMN și elementele microbiene penetrante pe parcursul firelor de sutură cu formarea pseudomicroabsceselor la diferite nivele (fig. 3.74). Microdehiscente sau elementele devitalizate în zona anastomozei nu s-

a depistat. În exterior frecvent a fost prezent componentul fibrinos lax plexiform, cu celule extrinseci, iar în țesuturile adiacente erau prezente fibrocite, muguri endoteliali mioblaste și elementele neuronale. În lotul respectiv vs alte loturi s-a atestat o accentuare numerică a mastocitelor de la 2-3 până la 8-9 în câmpul de vedere la x 20, preponderent în zona externă.

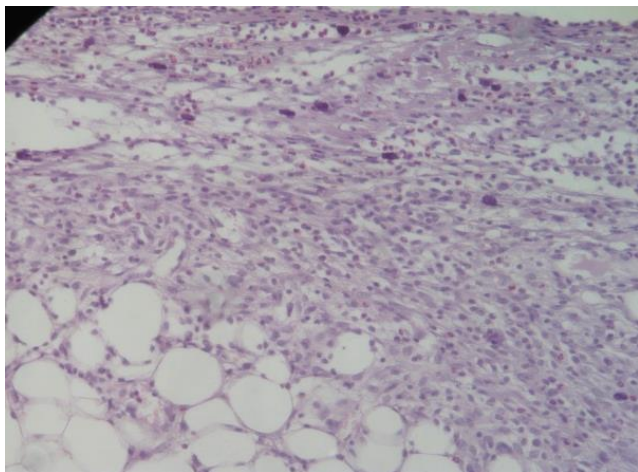


Fig. 3.75. Proces proliferativ cu fibroblaștii în țesutul celulo-adipos și grupuri de mastocite în faza inițială de degranulare × 100. Colorație H&E

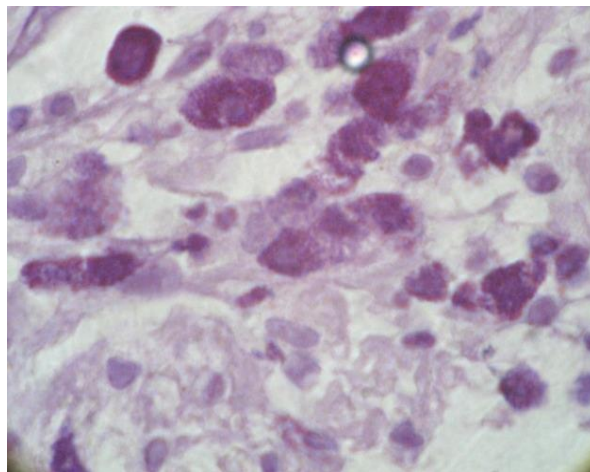


Fig. 3.76. Mastocite voluminoase hipergranulante cu eliberarea granulelor în matrice extracelulară × 400. Colorație H&E

Simultan a fost prezent și procesul proliferativ-fibroblastic mai accentuat la nivelul țesutului celulo-adipos, direcționat spre anastomoză, fiind prezente mastocite voluminoase hipergranulate (fig. 3.75-76). În acest lot la a 3-a zi s-a atestat fibre de collagen cu expresie pronunțată, inclusiv excesivă (fig. 3.77).

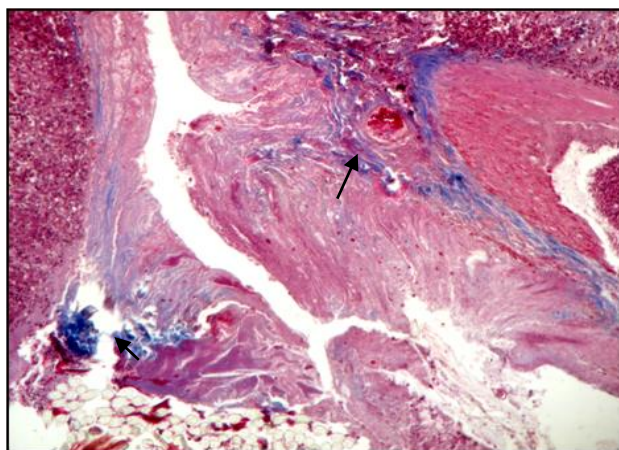


Fig. 3.77. Anastomoză protejată cu PCST la a 3-a zi. Collagen degradat cu expresie pronunțată x 25. Colorație Masson

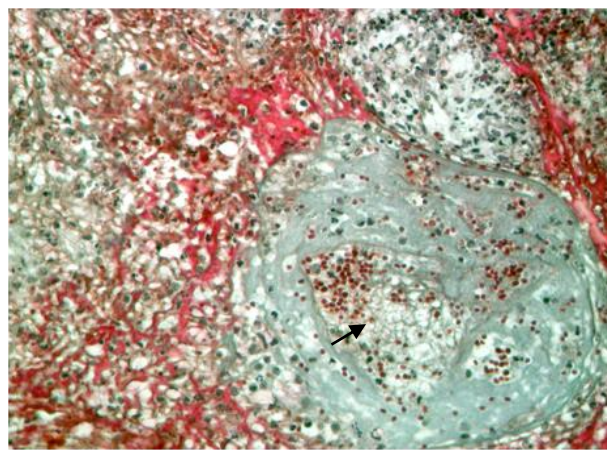


Fig. 3.78. Anastomoză protejată cu PCST la a 3-a zi. Collagen degradat cu expresie minimală și moderată x 100. Colorație Masson

În exsudatul condensat exudativ-fibrinos, care se transformă în rețea microfibrilară plexiformă densă și populată în divers raport de elemente celulare s-a observat apariția unei mase

amorfă receptivă la colorația după Mason, relevând o expresie slab pozitivă sau minimală (+) (fig. 3.78).

Astfel, în loturile II și V la a 3-a zi postoperator s-a demonstrat activarea numerică a mastocitelor, preponderent în zona externă a anastomozei. Conform studiului nostru, relevăm că prezența cantitativă a mastocitelor reflectă implicarea lor activă în declanșarea procesului inflamator acut. Morfologic acest fenomen este caracterizat prin hipergranulare, cu activarea ulterioară a mastocitelor și degranulare lor ce, respectiv, conduce la inițierea și migrarea leucocitelor spre zona anastomozei. De asemenea, degranularea conduce la activarea neoangiogenezei prin intermediul eliberării factorilor de creștere endotelial-vascular și activării trombocitelor datorită factorului activator plachetar. Procesul necrolitico-detersiv a fost relativ frecvent, preponderent la a 7-a zi în limita pliului anastomozei. Pe alocuri a fost prezent un proces detersiv cu colonizare bacteriană, în focare mici. Foliculii limfatici la nivelul mucoasei adiacente s-a manifestat prin hiperplazie foliculară. În zona internă frecvent s-a atestat procesul inflamator polimorfocelular, cu predominarea PMN adiacent liniei necrotico-detersive, pe alocuri fiind asociat cu proces regenerativ la nivelul mucoasei intestinale adiacente. În zona internă, țesutul de granulație a fost preponderent cu elemente vasculare la a 7-a zi și parțial la a 14-a zi, care per continuitate spre periferie evoluează în țesut de granulație, preponderent vasculo-fibrilar (fig. 3.79-80). Componentul celular fiind constituit din PMN frecvent în zona internă spre periferie, începând cu a 7-a zi, fiind semnificativ redus preluat de elementele mononucleare și proliferativ-fibroblastice cu depozite filiforme de colagen, în fibre și în fascicule.

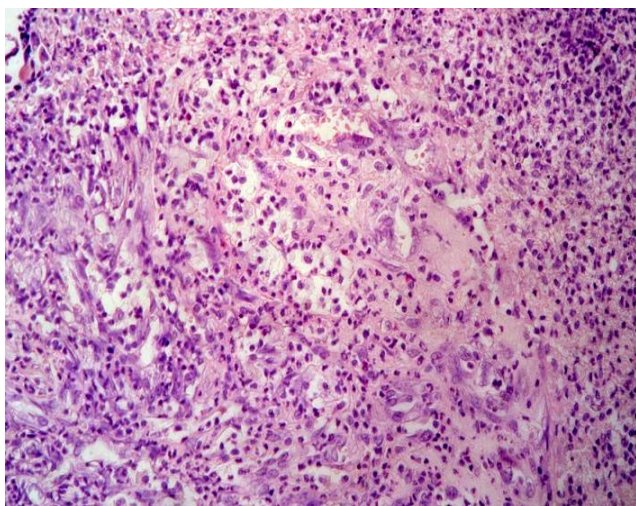


Fig. 3.79. Granulații vasculare în zona internă a anastomozei, proces infiltrativ polimorfocelular × 200. Colorație H&E

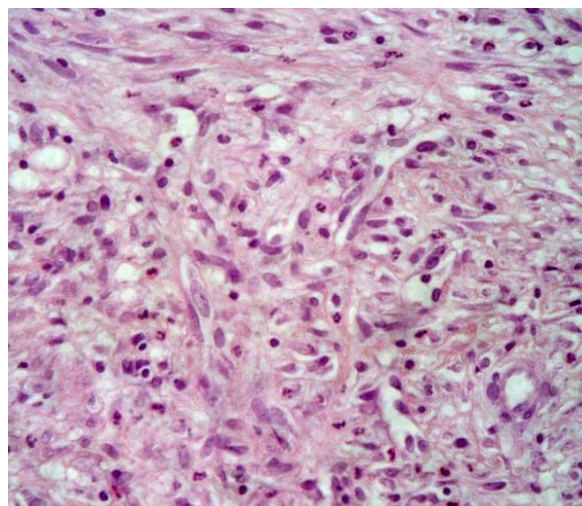


Fig. 3.80. Granulații vasculare în zona externă la a 7-a zi × 75. Colorație H&E

În zona externă s-a atestat diminuarea rețelei vasculare capilare, apariția fibrocitelor, dar fibrele de collagen frecvent fiind ordonate pe alocuri în fascicule neuniform dezordonate. La a 7-a zi în funcție de coraportul dintre fibre sau fascicule de collagen și vascularizare s-a atestat predominarea componentului vascular și celular (fig. 3.81-82).

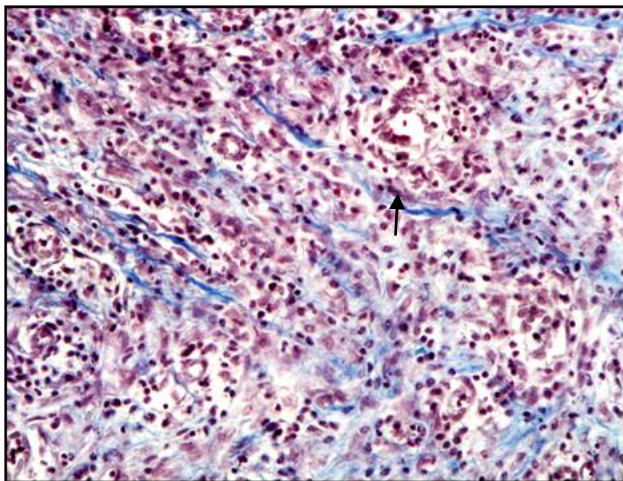


Fig. 3.81. Țesut fibro-vascular cu fibre de collagen cu expresie pronunțată × 200. Colorația după Masson

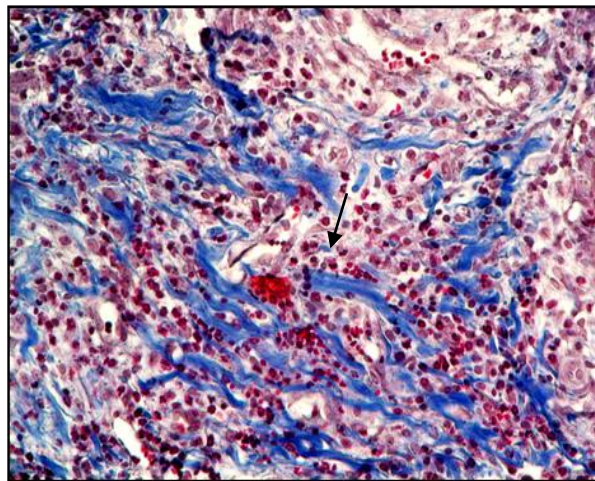


Fig. 3.82. Țesut fibro-vascular cu fibre de collagen cu expresie pronunțată × 200. Colorația după Masson

De asemenea, collagenul fibrilar începând cu a 7-a zi releva o expresie preponderent pronunțată, inclusiv excesivă. Considerăm necesar de menționat, că în 3 cazuri au fost prezente elementele devitalizate pe diverse arii la limita țesutului de granulație imatur și celui matur, concomitent cu proces inflamator acut prezentat cu predominarea a PMN, unele evoluând spre abecedare, inclusiv și la a 14-a zi.

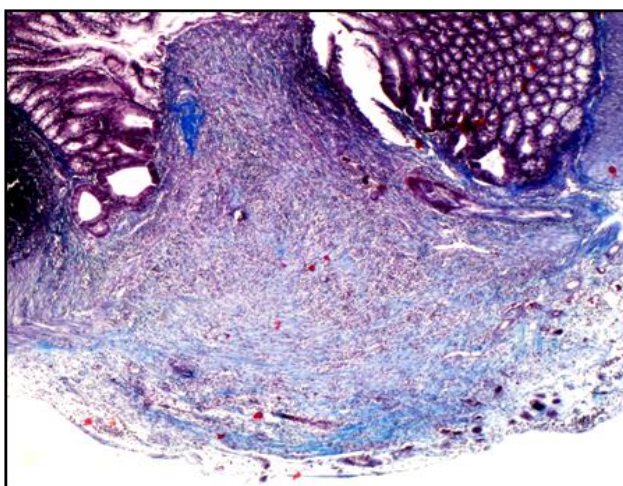


Fig. 3.83. Remodelarea cicatricială a anastomozii la a 14-a zi x 25. Colorația Masson

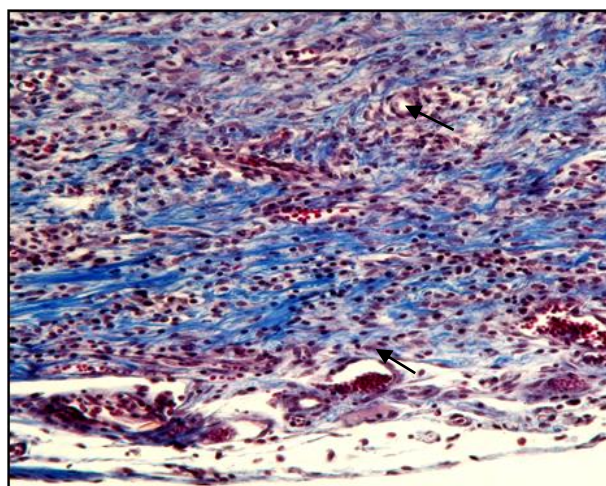


Fig. 3.84. Țesut fibro-vascular cu expresie excesivă a fibrelor de collagen și persistarea componentului vasculo-celular x 200. Masson

În anastomozele examinate la 14 zi postoperator zona remodelării conjunctive avea aspectul cicatricial (fig. 3.83-84), de asemenea, a fost mai frecvent atestat componentul vascular, inclusiv în zonele cu fascicule de colagen cu expresie excesivă (fig. 3.84). Astfel, are loc maturizarea mai precoce a colagenului fibrilar, dar persistă componentul vascular semnificativ, inclusiv și la a 14-a zi postoperator, ce relevă o rezistență redusă a anastomozelor comparativ cu anastomozele protejate prin aplicare locală a ATL. Comparativ cu anastomozele din lotul I și II distrofia plexurilor nervoase a fost nesemnificativă, cu excepția a 2 cazuri.

Așa dar, considerăm important de menționat, că examinările histologice ale anastomozelor protejate prin aplicare locală a PCST ghidate la a 7-a și la a 14-a zi postoperator au demonstrat accelerarea proceselor reparative, în special, neoangiogenezei și fibrilogenezei [233] vs lotul I și II [234]. Evoluția țesutului de granulație fibro-vascular, de asemenea influențează accelerarea proceselor de fibrilogenază, ce contribuie la o asigurare mai precoce a anastomozelor. Dar, în acest lot a fost prezent procesul inflamator acut abcedant cu microcolonizarea bacteriană și procesul necrotico-detersiv la a 7-a și la a 14-a zi, fapt care ne demonstrează persistența riscului apariției, complicațiilor, în special, microdehiscentelor.

3.2.6 Evaluarea particularităților morfologice a anastomozelor protejate prin aplicarea AC

Examinarea macroscopică a anastomozelor a constatat modificări semnificative de volum și formă a anastomozelor (fig. 3.85 a, b, c). În 2 cazuri la a 3-a și la a 7-a zi postoperator s-au depistat diverticule acoperite cu mucus și țesut necrotico-detersiv. În 2 cazuri la a 3-a zi s-a atestat dehiscente de 1/2 și 1/5 din circumferința anastomozelor (fig. 3.85 b, c). Într-un caz a avut loc hemoragie din zona pliului anastomotic (fig. 3.85 c).

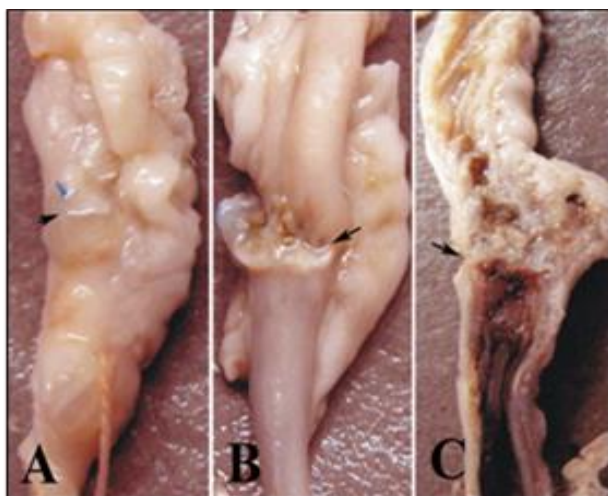


Fig. 3.85. Aspect de ansamblu a anastomozelor la a 3-a zi × 4

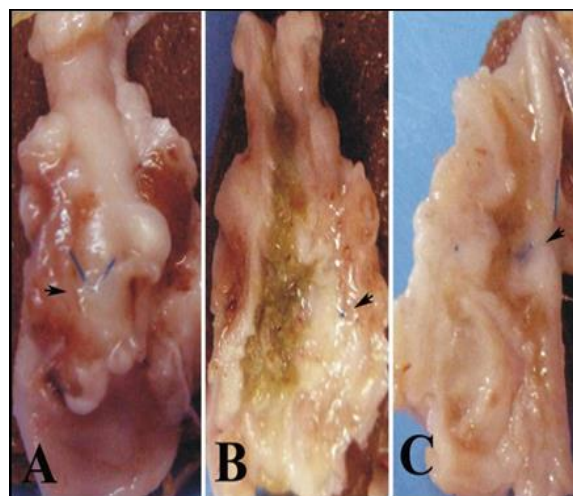


Fig. 3.86. Aspect de ansamblu a anastomozelor la a 7-a zi × 4

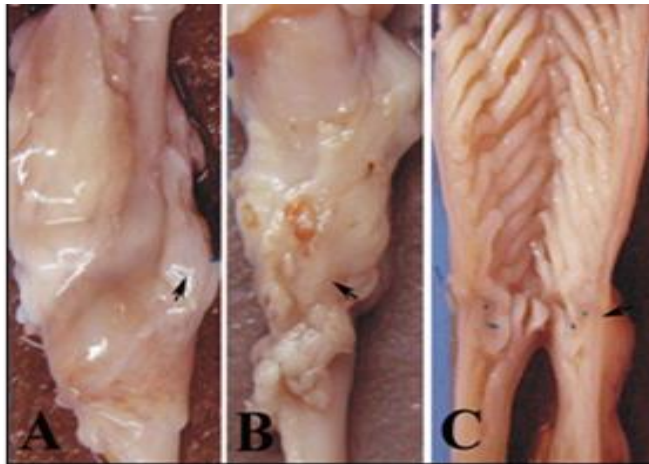


Fig. 3.87. Aspect de ansamblu a anastomozei la a 14-a zi $\times 4$

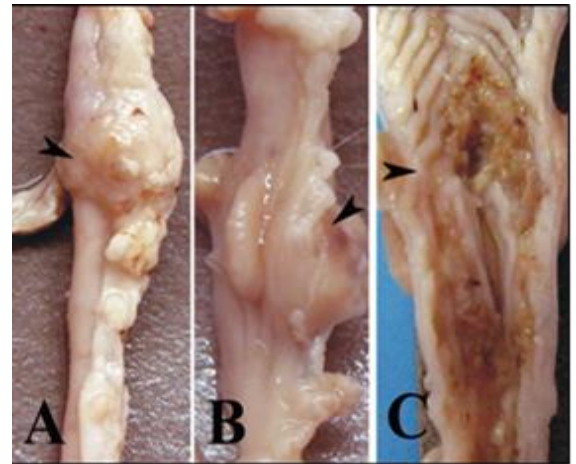


Fig. 3.88. Aspect de ansamblu a anastomozei la a 21-a zi $\times 4$

Macroscopic, la anastomozele în acest lot la a 7-a zi postoperator în 2 cazuri a fost prezent aspectul monstruos cu proeminare semnificativă polinodulară și inflamație a tunicii viscerale și mezenterului, inclusiv a fost prezent procesul aderențial fragil cu deformare nesemnificativă a lumenului (fig. 3.86 a, b, c). La a 14-a și 21-a zi postoperator a fost prezent procesul aderențial în toate cazurile. În 3 cazuri la a 14-a zi și în 2 cazuri la a 21-a zi s-a observat restabilire a mucoasei pe zone vaste a anastomozei (fig. 3.87), dar în aria țesuturilor viscerale și la a 21-a zi s-au determinat resturi de adeziv încapsulat (fig. 3.88). Așa dar, adezivul se reține pe termen lung în zona anastomozei, ce conduce la dezvoltarea reacțiilor tisulare respective. Procesele trombo-exudativ, degenerativ-tisular, fibrino-celular și proliferativ în majoritatea cazurilor au evoluat similar. Procesul trombo-vascular frecvent s-a atestat la nivelul pliului anastomozei, fiind asociat cu proces necrolitico-detensiv, preponderent la a 3-a zi (fig. 3.89).

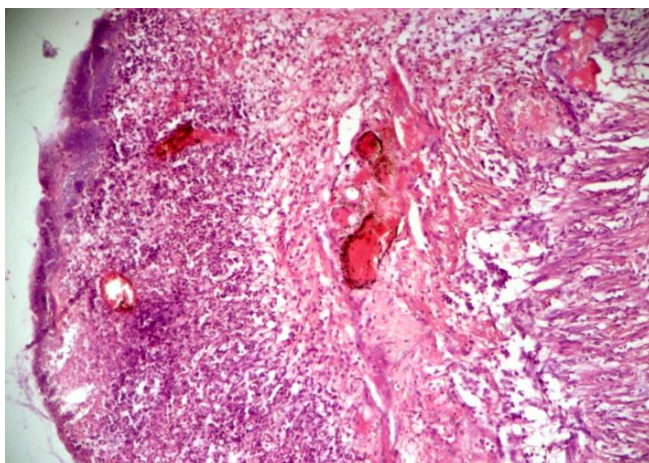


Fig. 3.89. Persistarea proceselor trombo-vascular și exudativ cu proces inflamator și PMN $\times 75$. Colorație H&E

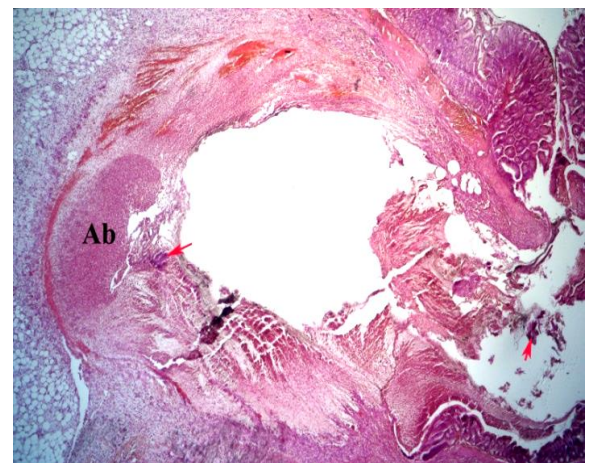


Fig. 3.90. Dehiscentă anastomozei cu colonizare bacteriană (\uparrow roșie), diverticulizarea și infiltrate abcedante (Ab).

Procesul necrolitico-detorsiv frecvent era fără colonizarea bacteriană, ce s-a atestat într-un caz la a 3-a și la a 7-a zi complicat cu dehiscență anastomozei și diverticularea cavității acoperite cu mucus și mase necrotice, dar la a 7-a zi postoperator au fost prezente infiltrate abcedante și trombo-hemoragice (fig. 3.90). AC s-a atestat la a 3-a zi fiind dispersat în masa fibrino-celulară (fig. 3.91) sau în focare mici în zona țesutului de granulație de tip capilar, inclusiv la a 7-a zi (fig. 3.92). Elemente AC s-au atestat și la a 14-a zi, în 2 cazuri la a 21-a zi, în insule mici sau conglomerate frecvent circumscrise de PMN, într-un caz la a 21-a zi cu apariția formațiunii extraanastomotice.

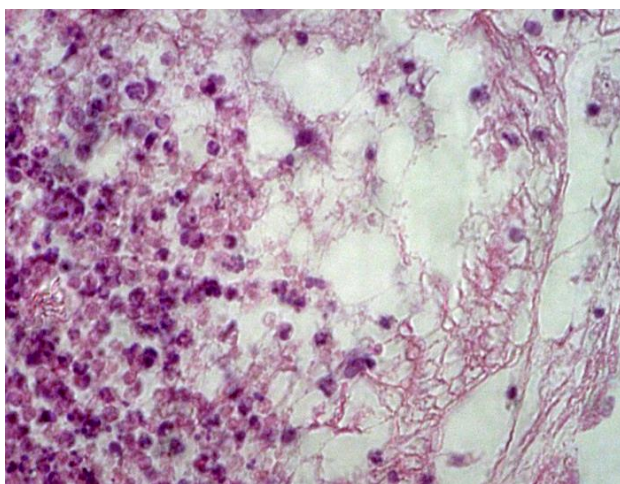


Fig. 3.91. Zona externă la a 3-a zi – AC în masă de fibrină plexiformă cu component celular polimorf cu predominarea de PMN × 200. Colorație H&E

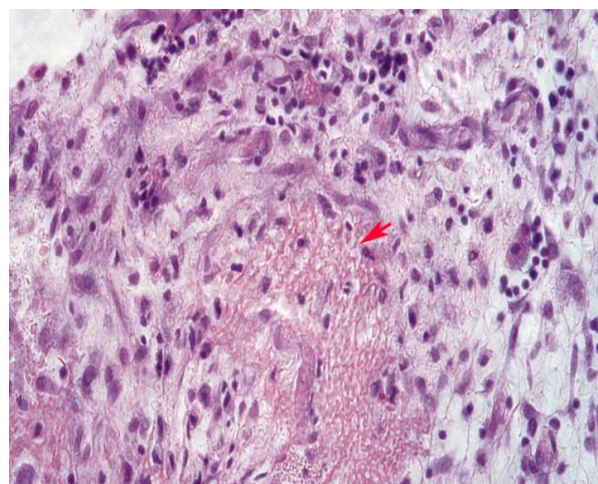


Fig. 3.92. Resturi de AC (↑ roșie) în țesutul de granulație vasculară la a 7-a zi cu elemente limfocitare × 200. Colorație H&E

Neoangiogenează și fibrilogenează comparativ cu loturile precedente în componența infiltratului celular mult mai frecvent s-au demonstrat monocite, limfocite, preponderent în zona externă a anastomozei. Ultimele fiind prezente în țesuturile adiacente intestinale și mezenterice deja la a 3-a zi. PMN s-a atestat la toate intervalele de timp, preponderent în zona internă. Masa fibrino-celulară s-a relevat la a 3-a zi, pe alocuri la a 7-a zi, cu aspectul de capilare sinusoidale cu pereții foarte subțiri (fig. 3.93). Neoangiogenează pe alocuri avea caracterul capilar inclusiv și la a 7-a zi.

Astfel este necesar de menționat, că vs loturile precedente, în lotul VI în mare majoritate la a 7-a zi s-a atestat depozite de colagen, dar pe alocuri fiind prezent și țesutul fibro-vascular (fig. 3.94), preponderent în zona externă și mai puțin exprimat în zona internă. În 2 cazuri la a 7-a zi s-a stabilit predominarea fibrelor de colagen cu evoluția țesutului fibro-vascular în cel cicatricial. Într-un caz s-a atestat regenerarea mucoasei, fiind mai accentuată la a 21-a zi. În zonele cu procesul inflamator activ determinat de aglomerări de AC s-a atestat țesutul de granulație, pe alocuri fiind predominant de țesutul imatur.

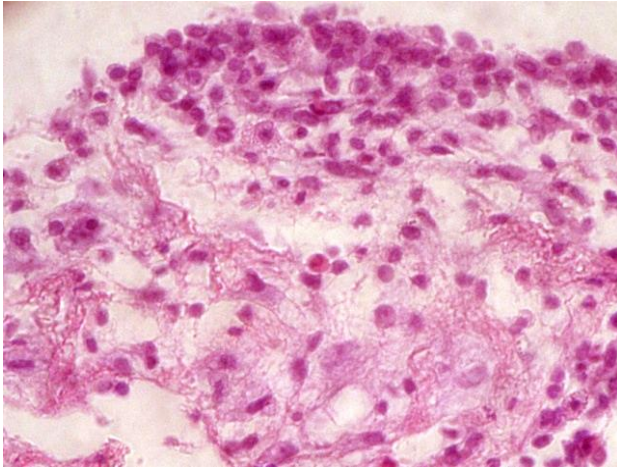


Fig. 3.93. Matrice de granulație imatură la a 3-a zi × 200. Colorație H&E

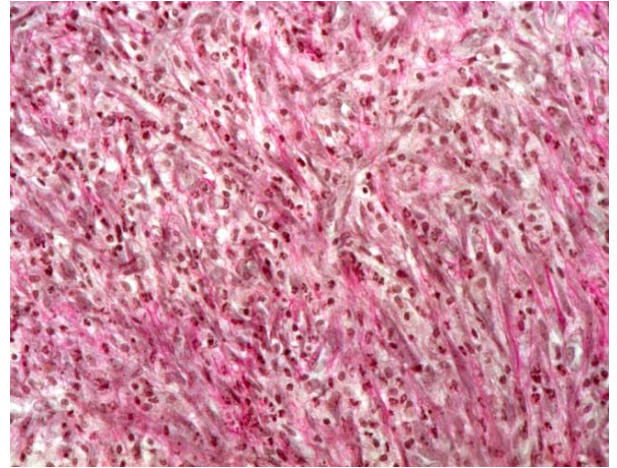


Fig. 3.94. Țesut de granulație la a 7-a zi în zona externă × 200. Colorație H&E

Într-un caz la a 7-a zi și unul la a 14-a zi în aria granulațiilor s-au depistat abcese constituite din PMN (fig. 3.95). Începând cu a 7-a zi în 2 cazuri s-au relevat proces aderent accentuat, cu caracter fibro-vascular și predominarea procesului fibros la a 21-a zi (fig. 3.96).

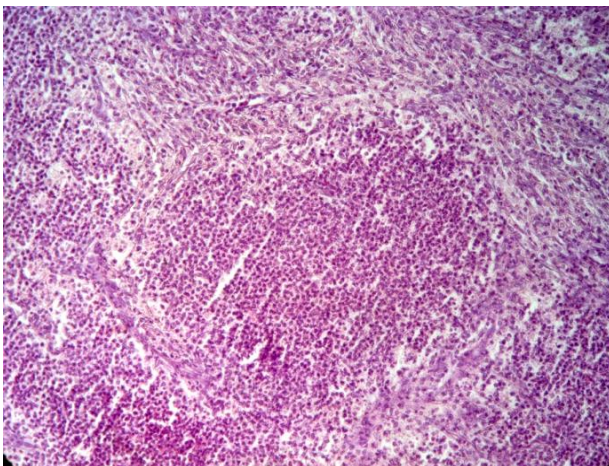


Fig. 3.95. Abcese în zona țesutului de granulație × 100. Colorație H&E

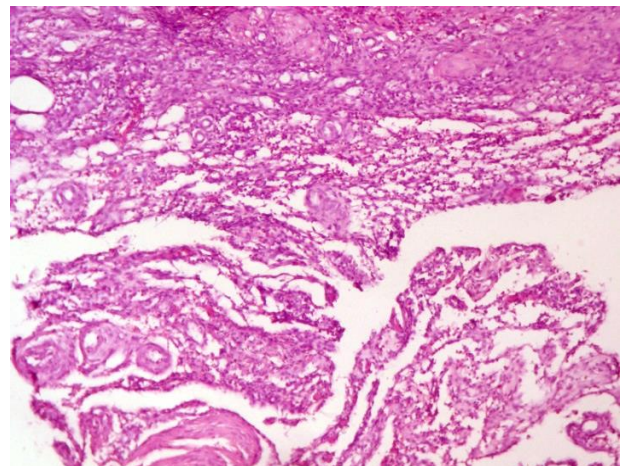


Fig. 3.96. Proces aderent masiv perianastomotic × 75. Colorație H&E

Astfel, conform rezultatelor obținute, AC provoacă restanțierea proceselor regenerative în primele 3-7 zile, inactivează flora bacteriană și agresivitatea ei la nivelul zonei interne a anastomozei. De asemenea, contribuie la stimularea elementelor celulare mononucleare, cu predominarea limfocitelor, ce relevă o reacție imunocelulară. Dar în acest lot vs alte loturi s-a constatat persistarea procesului inflamator cu PMN, inclusiv la a 14-a și la a 21-a zi, ce induce formarea abceselor, inclusiv în aria țesuturilor neoformate [235].

Astfel, reieșind din datele obținute în studiu actual considerăm necesar de menționat, că AC are o acțiune histotoxică, ce provoacă discordanță neoangiogenezei și fibrilogenezei [178] contribuind atât la restanțierea fibrilogenezei, cât și la activarea proceselor imune și a depozitării de colagen, inclusiv la evoluția precoce a proceselor de cicatrizare.

3.3 Concluzii la capitolul 3

1. Experimental a fost demonstrată creșterea statistic veridică a presiunii de explozie a anastomozei de la a 3-a până la a 7-a zi postoperator, și micșorarea statistic nesemnificativă al acestui parametrul de la a 7-a până la a 14-a zi postoperator în toate loturile. Analizând datele obținute, a fost demonstrată creșterea statistic semnificativă a presiunii de explozie a anastomozei la a 3-a, a 7-a și a 14- zi postoperator în loturile II ($p < 0.001$) și V ($p < 0.05$) vs lotul I și la a 3-a, și a 14- zi în lotul VI ($p < 0.05$) vs lotul I.
2. Macroscopic a fost demonstrat, că are loc creșterea gradului de formare a aderențelor intraabdominale de la a 3-a până la a 7-a zi (NS), cu scăderea ulterioară statistic neveridică de la a 7-a până la a 14-a zi postoperator. Analizând datele obținute în studiu actual, a fost demonstrată creșterea statistic veridică a gradului de formare a aderențelor la a 3-a, a 7-a și a 14-a zi în lotul IV și VI vs lotul I.
3. Cicatrizarea anastomozei pe colon studiată în condiții experimentale, evoluează în 4 etape: I - matrice predecesore; II - neoangiogeneză; III - fibro-vascularizare; IV - modelare cicatricială. Astfel, în baza particularităților proceselor regenerative, vindecarea anastomozei colonice se desfășoară în coraport cu particularitățile anatomice - prin regenerare *per primum* în *zona externă* și *per secundum* în *cea internă*, cu evoluarea asincronă.
4. Experimental a fost demonstrată eficacitatea ATL și PCST ce s-a manifestat prin creșterea presiunii de explozie a anastomozei; morfologic prin intensificarea proceselor regenerativ-reparative. Corespunzător, au fost stabilite metode optime de protejarea anastomozei pe colon prin aplicarea locală a ATL și PCST. Inofensivitatea acestor substanțe a fost argumentată prin reacția nesemnificativă din partea țesuturilor colonice și nivelul cel mai mic a complicațiilor.

4. PARTICULARITĂȚILE MORFOLOGICE ALE VINDECĂRII ANASTOMOZEI COLONICE ÎN CONDIȚII EXPERIMENTALE

4.1 Analiza statistică proceselor histopatologice de vindecarea anastomozei pe colon

Analiza statistică a modificărilor histopatologice determinate în cadrul procesului de vindecare a anastomozei pe colon (exudativ-detersiv, infiltrativ-extrinsec, infiltrativ-intrinsec, neoangiogeneză și fibrilogeneză) a fost efectuată, prin intermediul scării de evaluare a modificărilor: unde 0 - lipsa modificărilor, 1 - ușoare; 2 - moderate; 3 - pronunțate și 4 - pronunțate excesiv. Pentru prelucrarea statistică a datelor obținute au fost folosite următoarele metode statistice: metoda varianței, construirea histogramelor, scanarea multidimensională, metoda *cluster* (dendrograme) utilizându-se pachetul de Soft STATISTICA 7.0. al companiei StatSoft. Inc (SUA), 2006. Evaluarea intensității proceselor de vindecare în zona anastomozei colonice neprotejate a stabilit, că la a 3-a și a 7-a zi postoperator predomină procesele exudativ-detersiv și infiltrativ-extrinsec ($p < 0.05$), după care urmează procesul infiltrativ-intrinsec, neoangiogeneză și fibrilogeneză. La a 14-a zi se determină diminuarea substanțială a exprimării proceselor exudativ-detersiv, infiltrativ-extrinsec și infiltrativ-intrinsec, comparativ cu activizarea semnificativă a neoangiogenezei și fibrilogenezei (tab. 4.1).

Tabelul 4.1. Dinamica morfologică în zona anastomozei (lotul I)

Termen s	Proce	Procesul exudativ- detersiv $x \pm m_x$	Procesul infiltrativ- extrinsec $x \pm m_x$	Procesul infiltrativ- intrinsec $x \pm m_x$	Neoangiogeneză $x \pm m_x$	Fibrilogeneză $x \pm m_x$
A 3-a zi		3.0±0,0*	3.0±0.6*	2.3±0.3*	1.7±0.3*	0.0±0.0
A 7-a zi		2.7±0.3*	3.3±0.3*	3.0±0.0*	2.7±0.3*	1.0±0.0
A 14-a zi		0.3±0.3	1.3±0.3*	2.7±0.3*	3.7±0.3	2.0±0.6*

* - $p < 0.05$

Conform datelor ilustrate în tabelul 4.1 reiese că în lotul I intensitatea procesului de vindecare la a 3-a zi s-a reflectat prin următorii indici: (1) procesul exudativ-detersiv – 3.0±0.0; (2) procesul infiltrativ-extrinsec – 3.0±0.6; (3) procesul infiltrativ-intrinsec – 2.3±0.3; (4) neoangiogeneză – 1.7±0.3; (5) fibrilogeneză - 0±0. Așa dar, reieșind din datele obținute în studiu actual, s-a constatat nivelul micșorat al indicilor 4 și 5 ($p < 0.05$) care sunt responsabili de vindecare zonei anastomotice.

În lotul II, dinamica procesului de vindecare la a 3-a zi în anastomozele protejate cu ATL s-a manifestat în modul următor: (1) procesul exudativ-detersiv a constituit – 4.0±0.0; (2)

infiltrativ-extrinsec – 2.7 ± 0.3 ; (3) infiltrativ-intrinsec – 2.3 ± 0.3 ; (4) neoangieneză – 2.7 ± 0.3 ; (5) fibrilogenază – 0 ± 0 (fig. 4.2).

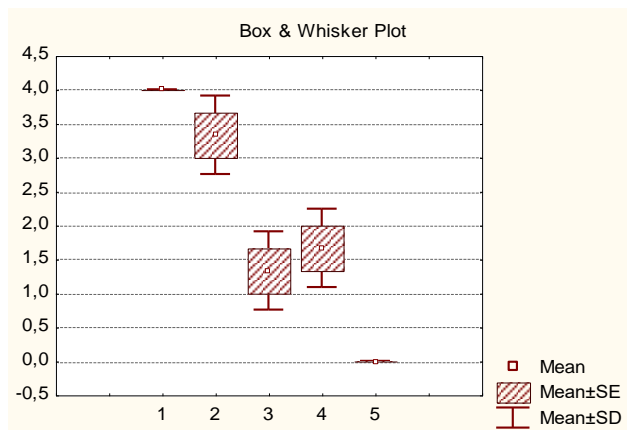


Fig. 4.1. Intensitatea proceselor de vindecare în lotul I la a 3-a zi: 1 - procesul exudativ-detersiv; 2 - infiltrativ-extrinsec; 3 - infiltrativ-intrinsec; 4 - neoangieneză; 5 - fibrilogenază.

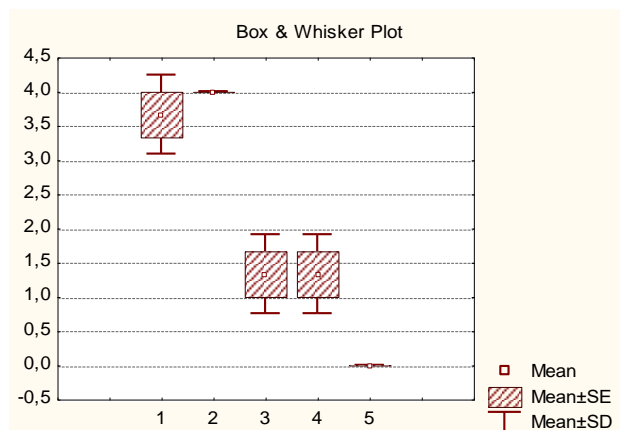


Fig. 4.2. Intensitatea proceselor de vindecare în lotul II la a 3-a zi: 1 - procesul exudativ-detersiv; 2 - infiltrativ-extrinsec; 3 - infiltrativ-intrinsec; 4 - neoangieneză; 5 - fibrilogenază.

În lotul III - parametrele procesului de vindecare la a 3-a zi s-a repartizat după cum urmează: (1) procesul exudativ-detersiv – 4.0 ± 0.0 ; (2) infiltrativ-extrinsec – 3.3 ± 0.3 ; (3) infiltrativ-intrinsec – 1.3 ± 0.3 ; (4) neoangieneză – 1.7 ± 0.3 ; (5) fibrilogenază – 0 ± 0 (fig. 4.3). În lotul IV s-a demonstrat următoarea repartiție a procesului de vindecare la a 3-a zi: (1) procesul exudativ-detersiv – 3.7 ± 0.3 ; (2) infiltrativ-extrinsec – 4.0 ± 0.0 ; (3) infiltrativ-intrinsec – 1.3 ± 0.3 ; (4) neoangieneză – 1.3 ± 0.3 ; (5) fibrilogenază – 0 ± 0 (fig. 4.4).

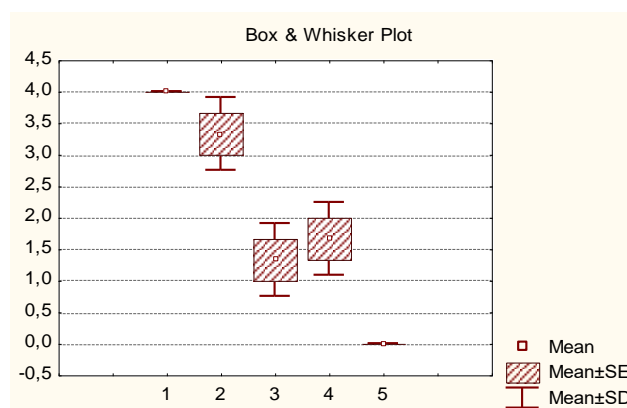


Fig. 4.3. Intensitatea proceselor de vindecare în lotul III la a 3-a zi: 1 - procesul exudativ-detersiv; 2 - infiltrativ-extrinsec; 3 - infiltrativ-intrinsec; 4 - neoangieneză; 5 - fibrilogenază.

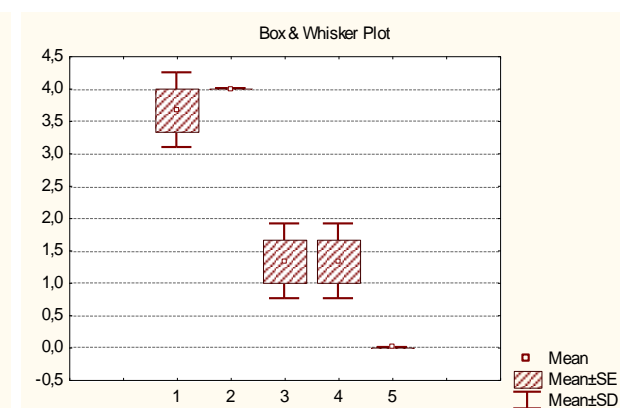


Fig. 4.4. Intensitatea proceselor de vindecare în lotul IV la a 3-a zi: 1 - procesul exudativ-detersiv; 2 - infiltrativ-extrinsec; 3 - infiltrativ-intrinsec; 4 - neoangieneză; 5 - fibrilogenază.

În lotul V procesul de vindecare în lotul V la a 3-a zi postoperator s-a repartizat după cum urmează: (1) procesul exudativ-detersiv – 3.0 ± 0.0 ; (2) infiltrativ-extrinsec – 3.7 ± 0.3 ; (3)

infiltrativ-intrinsec – 2.7 ± 0.3 ; (4) neoangieneză – 3.0 ± 0.0 ; (5) fibrilogeneză – 0.3 ± 0.3 (fig. 4.5). În lotul VI procesul de vindecare în anastomozele protejate cu AC la a 3-a zi postoperator s-a manifestat prin următoarea repartiție a indicilor: procesul (1) exudativ-detersiv – 3.3 ± 0.3 ; (2) infiltrativ-extrinsec – 3.7 ± 0.3 ; (3) infiltrativ-intrinsec – 1.7 ± 0.3 ; (4) neoangieneză – 1.3 ± 0.3 ; (5) fibrilogeneză – 0 ± 0 (fig. 4.6).

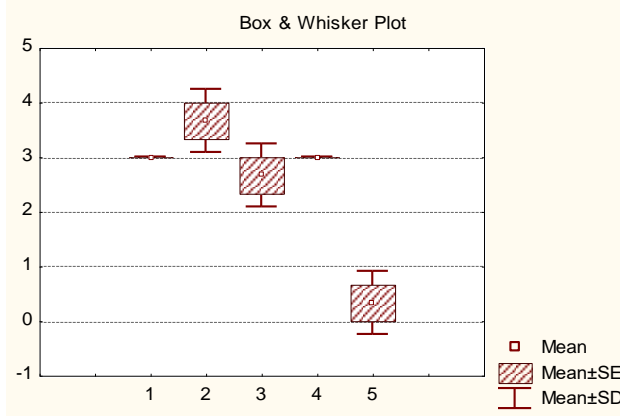


Fig. 4.5. Intensitatea proceselor de vindecare în lotul V la a 3-a zi, 1 - procesul exudativ-detersiv; 2 - infiltrativ-extrinsec; 3 - infiltrativ-intrinsec; 4 – neoangieneză; 5 – fibrilogeneză.

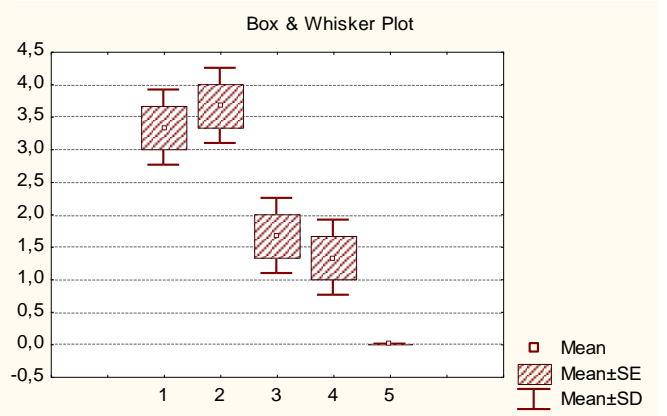


Fig. 4.6. Intensitatea proceselor de vindecare în lotul VI la a 3-a zi, 1 - procesul exudativ-detersiv; 2 - infiltrativ-extrinsec; 3 - infiltrativ-intrinsec; 4 – neoangieneză; 5 – fibrilogeneză.

În contextul studiului actual s-a demonstrat, că intensitatea procesului de vindecare în lotul I - anastomozele neprotejate la a 7-a zi postoperator s-a reflectat prin următoarea repartiție a proceselor reparative: (1) procesul exudativ-detersiv a constituit – 2.7 ± 0.3 ; (2) infiltrativ-extrinsec – 3.3 ± 0.3 ; (3) infiltrativ-intrinsec – 3.0 ± 0.0 ; (4) neoangieneză – 2.7 ± 0.3 ; (5) fibrilogeneză – 1.0 ± 0 . Datele obținute sunt ilustrate în fig. 4.7.

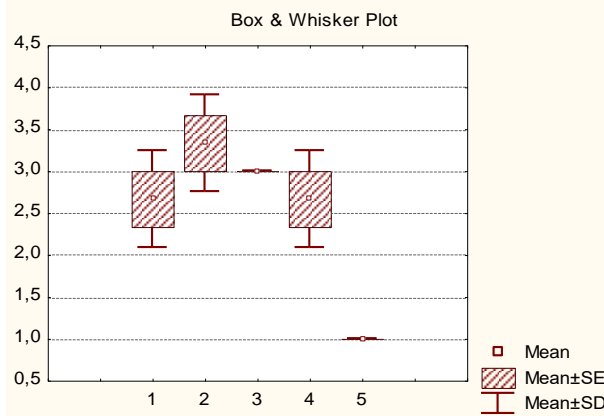


Fig. 4.7. Intensitatea proceselor de vindecare în lotul I la a 7-a zi : 1 - procesul exudativ-detersiv; 2 - infiltrativ-extrinsec; 3 - infiltrativ-intrinsec; 4 – neoangieneză; 5 – fibrilogeneză.

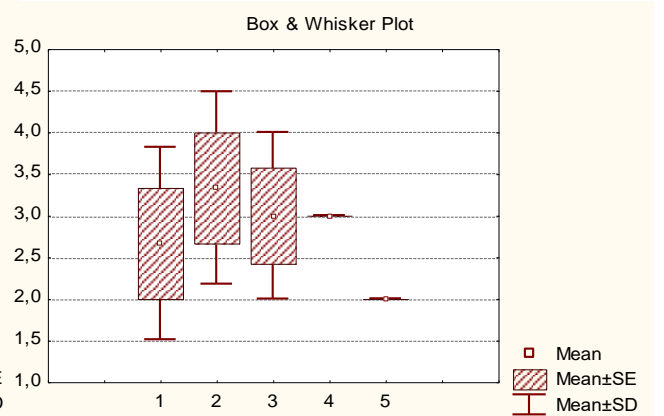


Fig. 4.8. Intensitatea proceselor de vindecare în lotul II la a 7-a zi : 1 - procesul exudativ-detersiv; 2 - infiltrativ-extrinsec; 3 - infiltrativ-intrinsec; 4 – neoangieneză; 5 – fibrilogeneză.

În lotul II a fost demonstrat, că parametrele procesului de vindecare au evaluat în modul următor: (1) procesul exudativ-detersiv a constituit 2.7 ± 0.7 ; (2) infiltrativ-extrinsec – 3.3 ± 0.7 ; (3) infiltrativ-intrinsec – 3.0 ± 0.6 ; (4) neoangieneză – 3.0 ± 0.0 ; (5) fibrilogenză – 2.0 ± 0 . Datele obținute în studiu actual sunt prezentate în fig. 4.8.

În lotul III anastomozele protejate cu PC - procesele de vindecare la a 7-a zi s-a repartizat după cum urmează: (1) procesul exudativ-detersiv a constituit – 2.3 ± 0.3 ; (2) infiltrativ-extrinsec – 3.0 ± 0.0 ; (3) infiltrativ-intrinsec – 2.3 ± 0.3 ; (4) neoangieneză – 2.7 ± 0.3 ; (5) fibrilogenză 1.7 ± 0.3 (fig. 4.9).

Procesele de vindecare la a 7-a zi în anastomozele lotului IV s-au repartizat în modul următor: (1) procesul exudativ-detersiv – 3.0 ± 0.0 ; (2) infiltrativ-extrinsec – 3.3 ± 0.3 ; (3) infiltrativ-intrinsec – 2.7 ± 0.3 ; (4) neoangieneză – 3.0 ± 0.0 ; (5) fibrilogenză – 2.0 ± 0.0 (fig. 4.10).

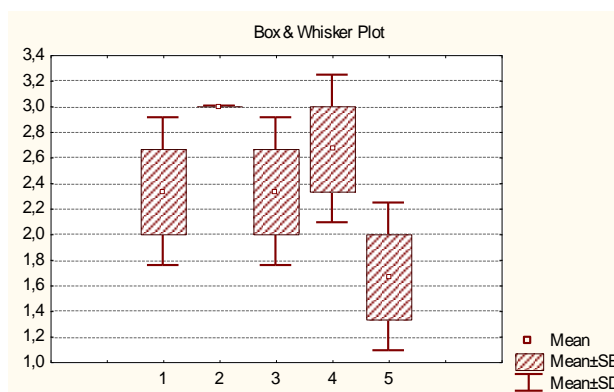


Fig. 4.9. Intensitatea proceselor de vindecare în lotul III la a 7-a zi: 1 - procesul exudativ-detersiv; 2 - infiltrativ-extrinsec; 3 - infiltrativ-intrinsec; 4 - neoangieneză; 5 - fibrilogenză, $p < 0.05$ pentru 5.

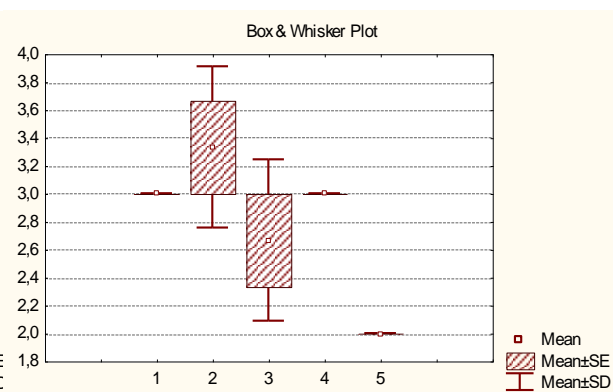


Fig. 4.10. Intensitatea proceselor de vindecare în lotul IV la a 7-a zi: 1 - procesul exudativ-detersiv; 2 - infiltrativ-extrinsec; 3 - infiltrativ-intrinsec; 4 - neoangieneză; 5 - fibrilogenză.

În figura 4.11 se observă, că în lotul V - anastomozele protejate prin aplicare locală a PCST procesul de vindecare la a 7-a zi postoperator s-a repartizat în mod următor: (1) procesul exudativ-detersiv a constituit – 2.3 ± 0.3 ; (2) infiltrativ-extrinsec – 2.3 ± 0.3 ; (3) infiltrativ-intrinsec – 3.0 ± 0.0 ; (4) neoangieneză – 3.0 ± 0.0 ; (5) fibrilogenză – 2.7 ± 0.6 .

Analiza statistică efectuată în lotul VI (anastomozele protejate prin aplicarea locală a AC) la a 7-a zi postoperator s-a manifestat prin următorul nivel al indicilor a procesului de vindecare: (1) procesul exudativ-detersiv a constituit – 3.3 ± 0.3 ; (2) infiltrativ-extrinsec – 3.0 ± 0.6 ; (3) infiltrativ-intrinsec – 2.3 ± 0.7 ; (4) neoangieneză – 2.3 ± 0.7 ; (5) fibrilogenză – 1.0 ± 0.6 . Datele obținute sunt ilustrate în figura 4.12.

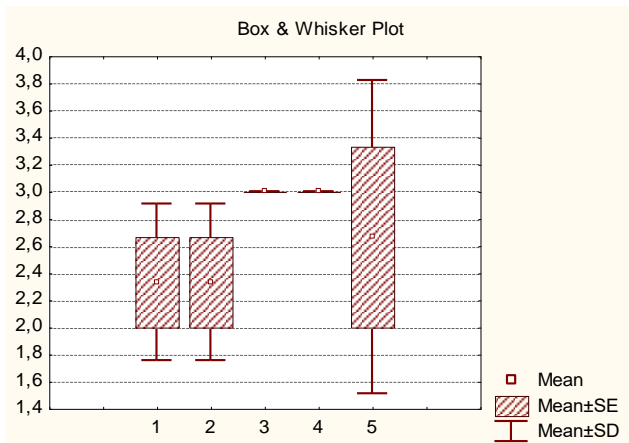


Fig. 4.11. Intensitatea proceselor de vindecare în lotul V la a 7-a zi: 1 - procesul exudativ-detersiv; 2 - infiltrativ-extrinsec; 3 - infiltrativ-intrinsec; 4 – neoangieneză; 5 – fibrilogeneză, $p < 0.05$ pentru 5.

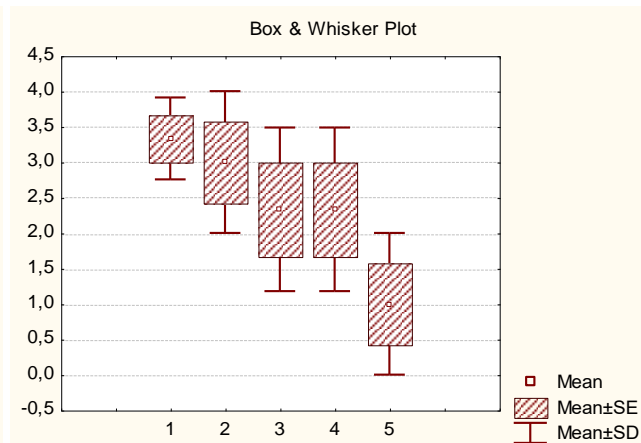


Fig. 4.12. Intensitatea proceselor de vindecare în lotul VI la a 7-a zi: 1 - procesul exudativ-detersiv; 2 - infiltrativ-extrinsec; 3 - infiltrativ-intrinsec; 4 – neoangieneză; 5 – fibrilogeneză.

În figura 4.13 este prezentată intensitatea procesului de vindecare la a 14-a zi în lotul I, unde (1) procesul exudativ-detersiv a constituit -0.3 ± 0.3 ; (2) infiltrativ-extrinsec -1.3 ± 0.3 ; (3) infiltrativ-intrinsec -2.7 ± 0.3 ; (4) neoangieneză -3.7 ± 0.3 ; (5) fibrilogeneză -2.0 ± 0.6 . În contextul studiului prezent considerăm necesar de remarcat, că în lotul II acești parametrii s-a manifestat în modul următor: (1) procesul exudativ-detersiv a constituit -0.7 ± 0.3 ; (2) infiltrativ-extrinsec -2.3 ± 0.7 ; (3) infiltrativ-intrinsec -3.3 ± 0.3 ; (4) neoangieneză -3.0 ± 0.6 ; (5) fibrilogeneză -3.0 ± 0.6 (fig. 4.14).

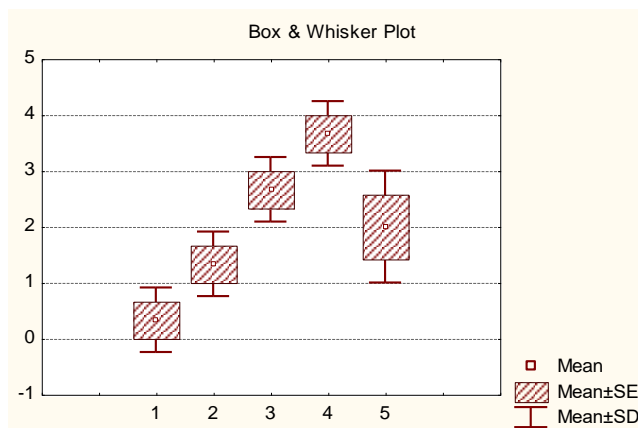


Fig. 4.13. Intensitatea proceselor de vindecare în lotul I la a 14-a zi: 1 - procesul exudativ-detersiv; 2 - infiltrativ-extrinsec; 3 - infiltrativ-intrinsec; 4 – neoangieneză; 5 – fibrilogeneză, $p < 0.05$ pentru 1 și 4.

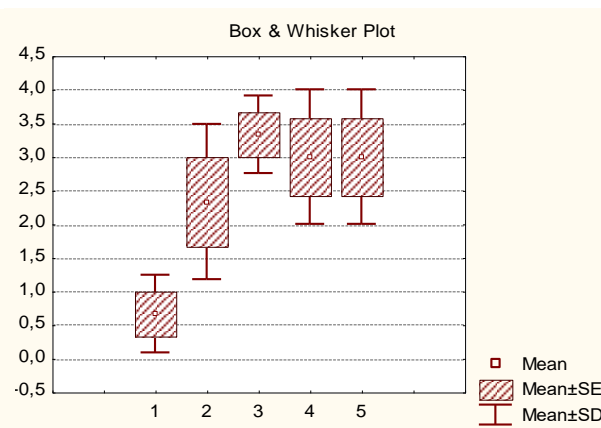


Fig. 4.14. Intensitatea proceselor de vindecare în lotul II la a 14-a zi: 1 - procesul exudativ-detersiv; 2 - infiltrativ-extrinsec; 3 - infiltrativ-intrinsec; 4 – neoangieneză; 5 – fibrilogeneză.

În lotul III - procesul de vindecare la a 14-a zi s-a relevat prin următorii indici: (1) procesul exudativ-detersiv -2.3 ± 0.3 ; (2) infiltrativ-extrinsec -3.3 ± 0.3 ; (3) infiltrativ-intrinsec -2.7 ± 0.3 ; (4) neoangieneză -3.0 ± 0.6 ; (5) fibrilogeneză -2.7 ± 0.3 (fig. 4.15). În lotul IV la a 14-a zi s-a

demonstrat următoarea repartiție parametrilor a procesului de vindecare: (1) procesul exudativ-detersiv – 1.7 ± 0.3 ; (2) infiltrativ-extrinsec – 2.7 ± 0.3 ; (3) infiltrativ-intrinsec – 2.3 ± 0.3 ; (4) neoangieneză – 2.7 ± 0.3 ; (5) fibrilogeneză – 2.7 ± 0.3 (fig. 4.16).

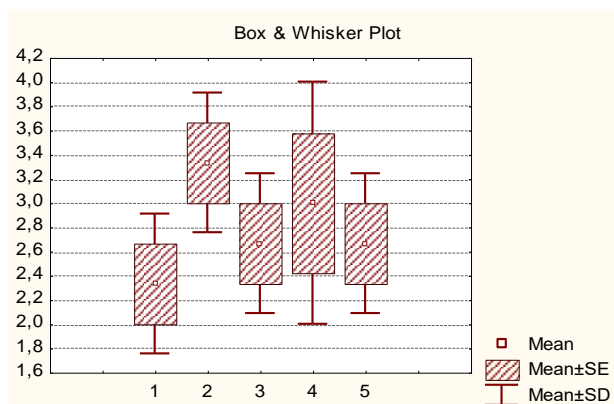


Fig. 4.15. Intensitatea proceselor de vindecare în lotul III la a 14-a zi: 1 - procesul exudativ-detersiv; 2 - infiltrativ-extrinsec; 3 - infiltrativ-intrinsec; 4 – neoangieneză; 5 – fibrilogeneză, $p < 0.05$.

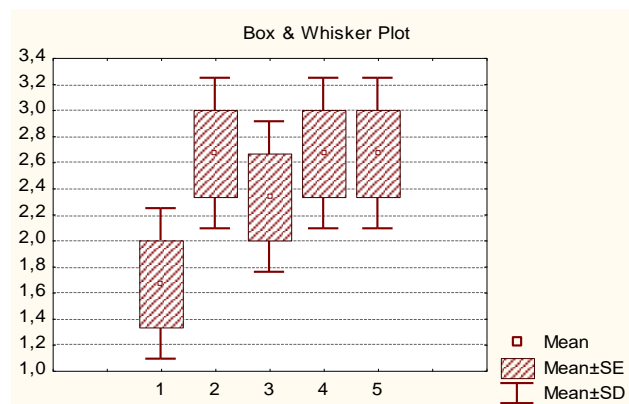


Fig. 4.16. Intensitatea proceselor de vindecare în lotul IV la a 14-a zi: 1 - procesul exudativ-detersiv; 2 - infiltrativ-extrinsec; 3 - infiltrativ-intrinsec; 4 – neoangieneză; 5 – fibrilogeneză.

În lotul V indicile procesului de vindecare la a 14-a zi postoperator s-a repartizat după cum urmează: (1) procesul exudativ-detersiv a constituit 1.0 ± 0.6 ; (2) infiltrativ-extrinsec – 1.7 ± 0.3 ; (3) infiltrativ-intrinsec – 3.0 ± 0.0 ; (4) neoangieneză – 3.3 ± 0.3 ; (5) fibrilogeneză – 3.7 ± 0.3 (fig. 4.17). În contextul studiului actual reiese că în lotul VI procesul de vindecare la a 14-a zi postoperator s-a manifestat prin următoarea repartiție a indicilor: (1) procesul exudativ-detersiv a constituit – 1.3 ± 0.3 ; (2) infiltrativ-extrinsec – 2.3 ± 0.3 ; (3) infiltrativ-intrinsec - 3.7 ± 0.3 ; (4) neoangieneză – 3.3 ± 0.3 ; (5) fibrilogeneză – 3.3 ± 0.3 (fig. 4.18). În lotul VI procesul de vindecare la a 21-a zi s-a manifestat prin următoarea repartiție a indicilor: (1) procesul exudativ-detersiv a constituit – 0.3 ± 0.3 ; (2) procesul infiltrativ-extrinsec – 1.0 ± 0.6 ; (3) infiltrativ-intrinsec – 2.7 ± 0.3 ; (4) neoangieneză – 1.3 ± 0.3 ; (5) fibrilogeneză – 3.6 ± 0.3 . Datele obținute sunt ilustrate în figura 4.19.

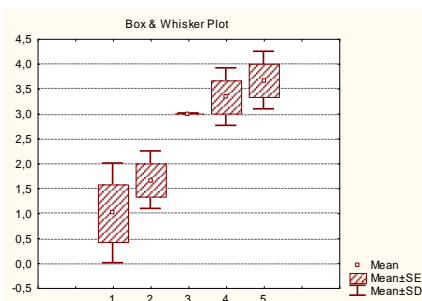


Fig. 4.17. Intensitatea proceselor de vindecare în lotul V la a 14-a zi.

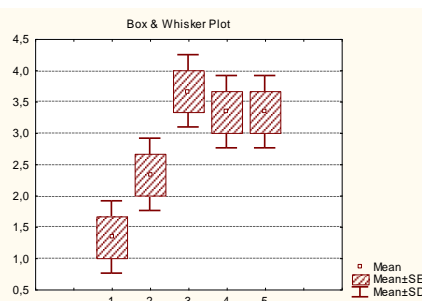


Fig. 4.18. Intensitatea proceselor de vindecare în lotul VI la a 14-a zi.

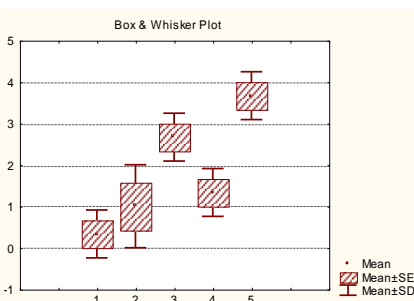


Fig. 4.19. Intensitatea proceselor de vindecare în lotul VI la a 21-a zi.

În contextul studiului actual considerăm oportun de remarcat că, analiza statistică comparativă a intensității procesului de vindecare în anastomozele protejate a stabilit, că în primele 3 zile predomină procesele exudativ-detersiv și infiltrativ-extrinsec ($p < 0.05$), cu excepția, anastomozelor lotului II, unde intensitatea sporită a procesului infiltrativ-extrinsec, nu este statistic semnificativă. La a 7-a zi aceste procese predomină excesiv în loturile III, IV și VI comparativ cu anastomozele din lotul II și V, unde aceste procese nu au fost predominante. Considerăm necesar de menționat, că la a 7-a zi postoperator, în loturile II și V, paralel cu diminuarea intensității proceselor exudativ-detersiv și cel infiltrativ-extrinsec, se determină o tendință de sporire a neoangiogenezei, care nu este statistic veridică ($p > 0.05$). La a 14-a zi are loc predominarea proceselor infiltrativ-intrinsec, neoangiogenezei, dar și fibrilogenezei în loturile II, V și VI ($p < 0.05$), *vs* loturile anastomozelor protejate cu PC [236] și protejate combinat cu ATL și PCST, unde nu se determină diferența statistic semnificativă între procesele evaluate ($p > 0.05$). Este necesar de menționat, că la a 21-a zi în lotul VI anastomozele protejate cu AC se determină diminuare pronunțată a proceselor infiltrativ-intrinsec și neoangiogenezei, predominantă fiind fibrilogeneza ($p < 0.05$).

Astfel, în loturile III, IV, VI are loc o predominare excesivă a procesului exudativ-detersiv, precum și o activizare întârziată, cu intensitate diversă, a neoangiogenezei *vs* loturile II și V, unde aceste procese se desfășoară simultan, paralel cu diminuarea timpurie a procesului exudativ-detersiv și activizarea neoangiogenezei. Luând în considerație semnificația morfologică a proceselor exudativ-detersiv și neoangiogeneza s-a efectuat analiza comparativă a intensității a acestor procese în dependența de metoda de protejare locală a anastomozei pe colon. Intensitatea procesului exudativ-detersiv conform fig. 4.20-4.22 s-a demonstrat prin următorii indici la a 3-a zi: (1) în lotul I anastomozele neprotejate – 3.0 ± 0.0 ; (2) lotul II - protejate prin aplicare locală a ATL - 4 ± 0.0 ; (3) lotul III - protejate prin aplicare locală a PC - 4 ± 0.0 ; (4) lotul IV anastomoze protejate cu PC și ATL a constituit – 3.7 ± 0.3 ; (5) lotul V protejate prin aplicare locală a PCST a fost – 3.0 ± 0.0 și (6) lotul VI anastomoze protejate prin aplicare locală a AC – 3.3 ± 0.3 . La a 7-a zi postoperator procesul exudativ-detersiv s-a marcat prin următorii indici: (1) în lotul I anastomozele neprotejate – 2.7 ± 0.3 ; (2) lotul II - protejate prin aplicare locală a ATL – 2.7 ± 0.7 ; (3) lotul III - protejate prin aplicare locală a PC – 2.3 ± 0.3 ; (4) lotul IV anastomoze protejate cu PC și ATL a constituit – 3.0 ± 0.0 ; (5) lotul V protejate prin aplicare locală a PCST a fost – 2.3 ± 0.0 și (6) lotul VI anastomoze protejate prin aplicare locală a AC – 3.3 ± 0.3 . La a 14-a zi (1) în lotul I a constituit – 0.3 ± 0.3 ; (2) lotul II – 0.7 ± 0.3 ; (3) lotul III – 2.3 ± 0.3 ; (4) lotul IV a constituit – 1.7 ± 0.3 ; (5) lotul V a fost – 1.0 ± 0.6 și (6) în lotul VI – 1.3 ± 0.3 .



Fig. 4.20. Intensitatea comparativă a procesului exudativ-detersiv la a 3-a zi: 1 – lotul I; 2 – lotul II; 3 – lotul III; 4 – lotul IV; 5 – lotul V; 6 – lotul VI.

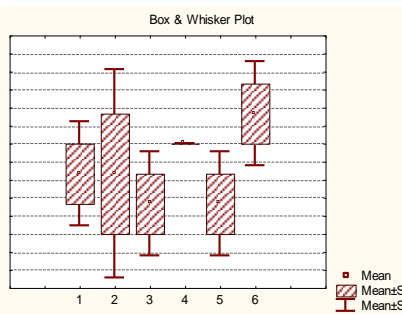


Fig. 4.21. Intensitatea comparativă procesului exudativ-detersiv la a 7-a zi: 1 - lotul I; 2 – lotul II; 3 – lotul III; 4 – lotul IV; 5 – lotul V; 6 – lotul VI.



Fig. 4.22. Intensitatea comparativă a procesului exudativ-detersiv la a 14-a zi: 1 - lotul I; 2 – lotul II; 3 – lotul III; 4 – lotul IV; 5 – lotul V; 6 – lotul VI.

Semnificația procesului exudativ-detersiv în anastomozele lotului II și V, a demonstrat o diminuare pronunțată a indicilor de la 4 ± 0.0 pentru lotul II la a 3-a zi, până la 0.7 ± 0.3 la a 14-a zi și de la 3.0 ± 0.0 în lotul V la a 3-a zi până la 1.0 ± 0.6 la a 14-a zi (fig. 4.23 a, b). Intensitatea neoangiogenezei conform figurilor 4.24-26 a relevat următorii indici la a 3-a zi postoperator: în lotul I a constituit -1.7 ± 0.3 ; în lotul II a fost -2.7 ± 0.3 ; lotul III -1.7 ± 0.3 ; lotul IV -1.3 ± 0.3 ; lotul V -3.0 ± 0.0 și lotul VI -1.3 ± 0.3 . La a 7-a zi postoperator neoangiogeneza s-a reflectat după cum urmează: în lotul I a constituit -2.7 ± 0.3 ; în lotul II a fost -3.0 ± 0.0 ; în lotul III -2.7 ± 0.3 ; în lotul IV -3.0 ± 0.0 ; în lotul V -3.0 ± 0.0 și în lotul VI a constituit -2.3 ± 0.7 . La a 14-a zi postoperator neoangiogeneza s-a manifestat în modul următor: în lotul I a constituit -3.7 ± 0.3 ; în lotul II a fost -3.0 ± 0.6 ; în lotul III -3.0 ± 0.6 ; în lotul IV -2.7 ± 0.3 ; în lotul V -3.3 ± 0.3 și în lotul VI -3.3 ± 0.3 .

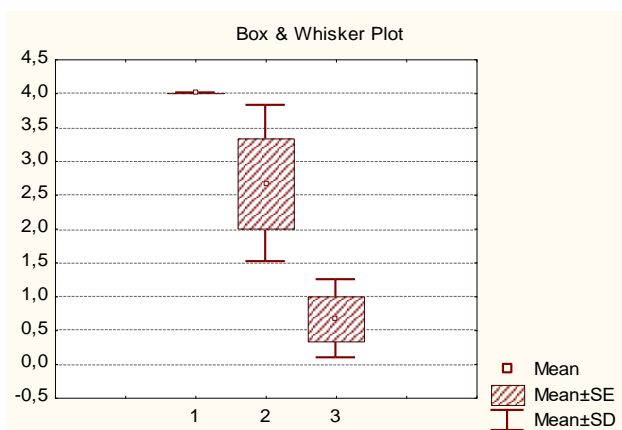


Fig. 4.23 a. Intensitatea comparativă a procesului exudativ-detersiv în lotul II: 1 - la a 3-a zi; 2 - la a 7-a zi; 3 – la a 14-a zi.

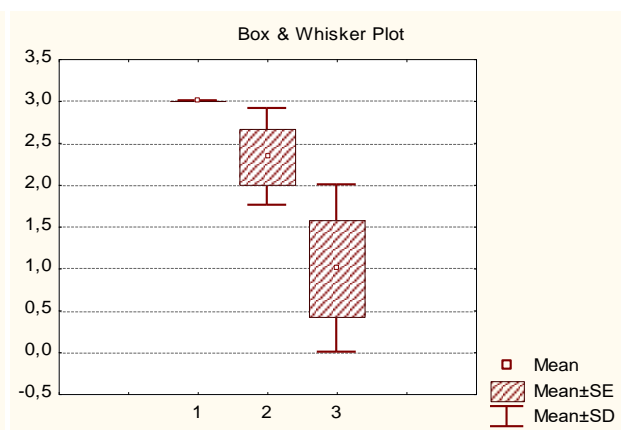


Fig. 4.23 b. Intensitatea comparativă a procesului exudativ-detersiv în lotul V: 1 - la a 3-a zi; 2 - la a 7 zi; 3 – la a 14-a zi.

Așa dar, considerăm necesar de menționat, că analiza statistică comparativă a intensității neoangiogenezei a stabilit intensificarea ei paralel cu majorarea termenului postoperator preponderent în loturile II la 7-a și a 14-a zi și V la a 14-a zi după intervenție chirurgicală.

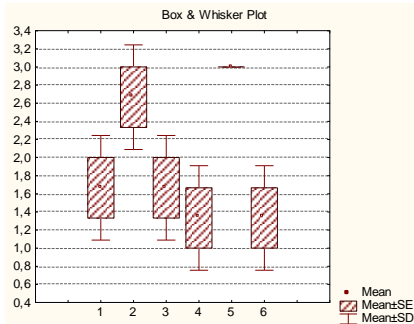


Fig. 4.24. Intensitatea comparativă a neoangiogenezei la a 3-a zi: 1 - lotul I; 2 - lotul II; 3 - lotul III; 4 - lotul IV; 5 - lotul V; 6 - lotul VI.

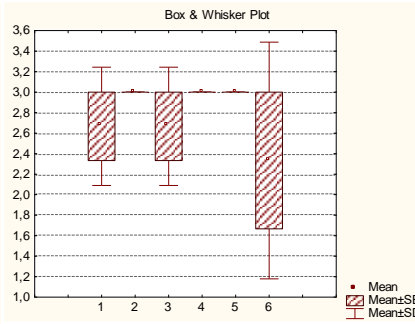


Fig. 4.25. Intensitatea comparativă a neoangiogenezei la a 7-a zi: 1 - lotul I; 2 - lotul II; 3 - lotul III; 4 - lotul IV; 5 - lotul V; 6 - lotul VI.

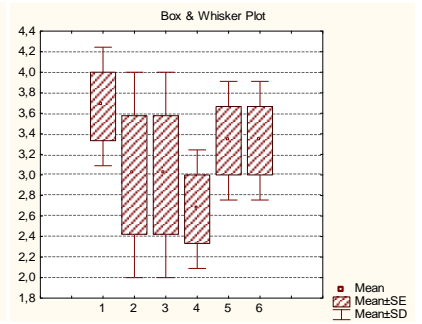


Fig. 4.26. Intensitatea comparativă a neoangiogenezei la a 14-a zi: 1 - lotul I; 2 - lotul II; 3 - lotul III; 4 - lotul IV; 5 - lotul V; 6 - lotul VI.

În studiu actual intensitatea procesului de fibrilogenază conform figurilor 4.27-29 s-a manifestat prin indici considerabil reduși la a 3-a zi – acest proces a fost la nivelul *zero*, cu excepția anastomozelor colonice din loturile V și VI, unde acești parametrii au constituit 0.3 ± 0.3 și 1.0 ± 0.6 , respectiv. La a 7-a zi postoperator fibrilogenază s-a marcat prin următorii indici: în lotul I a constituit – 1.0 ± 0.0 ; în lotul II – 2.0 ± 0.0 ; în lotul III – 1.7 ± 0.3 ; în lotul IV a constituit – 2.0 ± 0.0 ; în lotul V – 2.7 ± 0.7 și VI – 1.0 ± 0.6 . La a 14-a zi postoperator fibrilogenază a constituit în lotul I – 2.0 ± 0.6 ; în lotul II – 3.0 ± 0.6 ; în lotul III – 2.7 ± 0.3 ; în lotul IV – 2.7 ± 0.3 ; în lotul V – 3.7 ± 0.3 și lotul VI – 3.3 ± 0.3 .

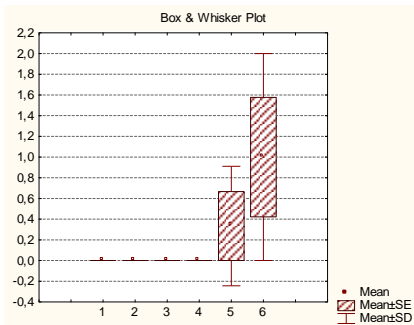


Fig. 4.27. Intensitatea comparativă a fibrilogenezei la a 3-a zi: 1 - lotul I; 2 - lotul II; 3 - lotul III; 4 - lotul IV; 5 - lotul V; 6 - lotul VI.

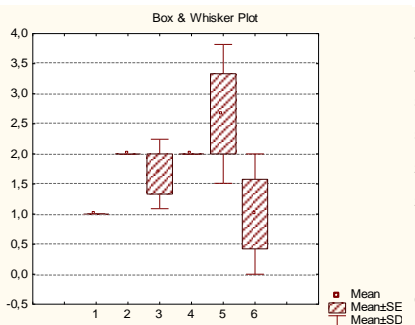


Fig. 4.28. Intensitatea comparativă a fibrilogenezei la a 7-a zi: 1 - lotul I; 2 - lotul II; 3 - lotul III; 4 - lotul IV; 5 - lotul V; 6 - lotul VI.

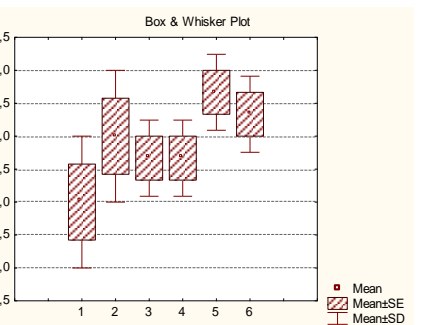


Fig. 4.29. Intensitatea comparativă a fibrilogenezei la a 14-a zi: 1 - lotul I; 2 - lotul II; 3 - lotul III; 4 - lotul IV; 5 - lotul V; 6 - lotul VI.

Astfel, analiza statistică comparativă a intensității fibrilogenezei a stabilit, că la a 3-a zi acest proces este la nivel minimal, cu intensificare la a 14-a zi, când acest proces atinge valori maxime, în special, în loturile II și III - anastomozele protejate prin aplicarea locală al ATL ($p < 0.05$) și PCST ($p < 0.05$) (fig. 4.30-31).

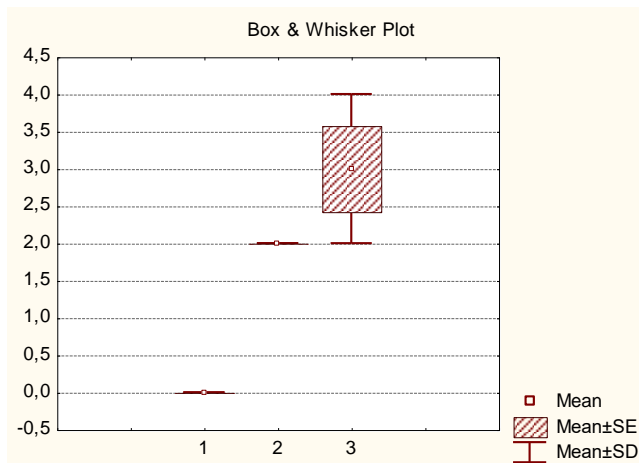


Fig. 4.30. Intensitatea comparativă a fibrilogenezei în lotul II: 1 – la a 3-a zi; 2 – la a 7-a zi; 3 – la a 14-a zi.

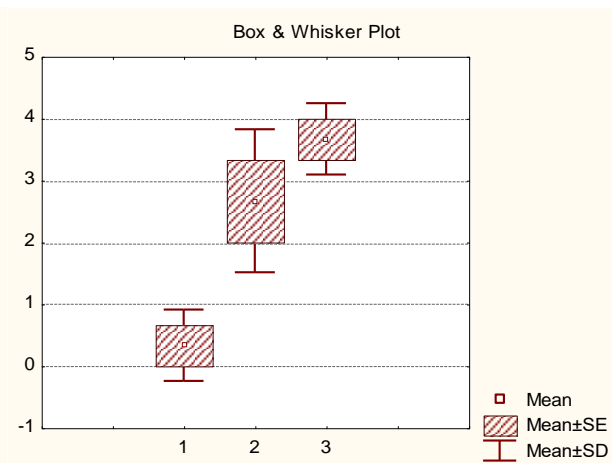


Fig. 4.31. Intensitatea comparativă a fibrilogenezei în lotul V: 1 – la a 3-a zi; 2 – la a 7-a zi; 3 – la a 14-a zi

În contextul studiului actual considerăm oportun de remarcat, că analiza statistică comparativă a intensității proceselor regenerativ-reparative în anastomoze neprotejate și cele protejate cu diferite substanțe sintetice și biologice la diverse termene postoperatorii a demonstrat următoarele momente principale: (1) a fost stabilită diminuarea intensității procesului exudativ-detersiv paralel cu majorarea termenului postoperator în toate loturile studiate, mai semnificativ acest fenomen fiind prezent în loturile II și V ($p < 0.01$), precum și o (2) accelerare în aceste loturi intensității proceselor regenerative, în special, neoangiogenezei ($p < 0.05$), paralel cu o (3) sporirea semnificativă a procesului de fibrilogenază la a 14-a zi postoperator ($p < 0.05$).

Așa dar, considerăm necesar de menționat, că utilizare metodelor de protejare locală a zonei anastomotice prin aplicare a ATL sau PCST se caracterizează prin reacție colonică tisulară nesemnificativă și intensificarea proceselor regenerativ-reparative, în special neoangiogenezei și fibrilogenezei comparativ cu alte substanțe folosite pentru acest scop. Reieșind din cele expuse în contextul studiului actual, putem concluziona că ATL și PCST sunt substanțe optimale – efective și inofensive, care pot fi utilizate pentru protejare locală a anastomozei pe colon.

4.2 Analiza complicațiilor în studiu morfologic

O altă problemă de importanță majoră, care a fost abordată și analizată în studiu prezent este incidența complicațiilor în dependență de substanța utilizată pentru protejare locală a anastomozei pe colon. În contextul studiului actual, considerăm necesar de menționat, că

complicațiile s-au repartizat, după cum urmează - în lotul I (anastomoze neprotejate) au constituit 0.8 ± 0.15 ; în lotul II (anastomoze protejate cu ATL) acestea au constituit 0.2 ± 0.15 ; lotul III (anastomoze protejate cu PC) 0.8 ± 0.15 ; lotul IV (anastomoze protejate cu ATL și PC) 0.9 ± 0.1 ; lotul V (anastomoze protejate cu PCST) 0.3 ± 0.17 și lotul VI (anastomoze protejate prin aplicarea locală a AC) 0.9 ± 0.08 . În figura 4.32 se observa că în lotul I incidența complicațiilor a constituit 67%, cu deplasarea centrului de distribuție a frecvențelor spre dreapta.

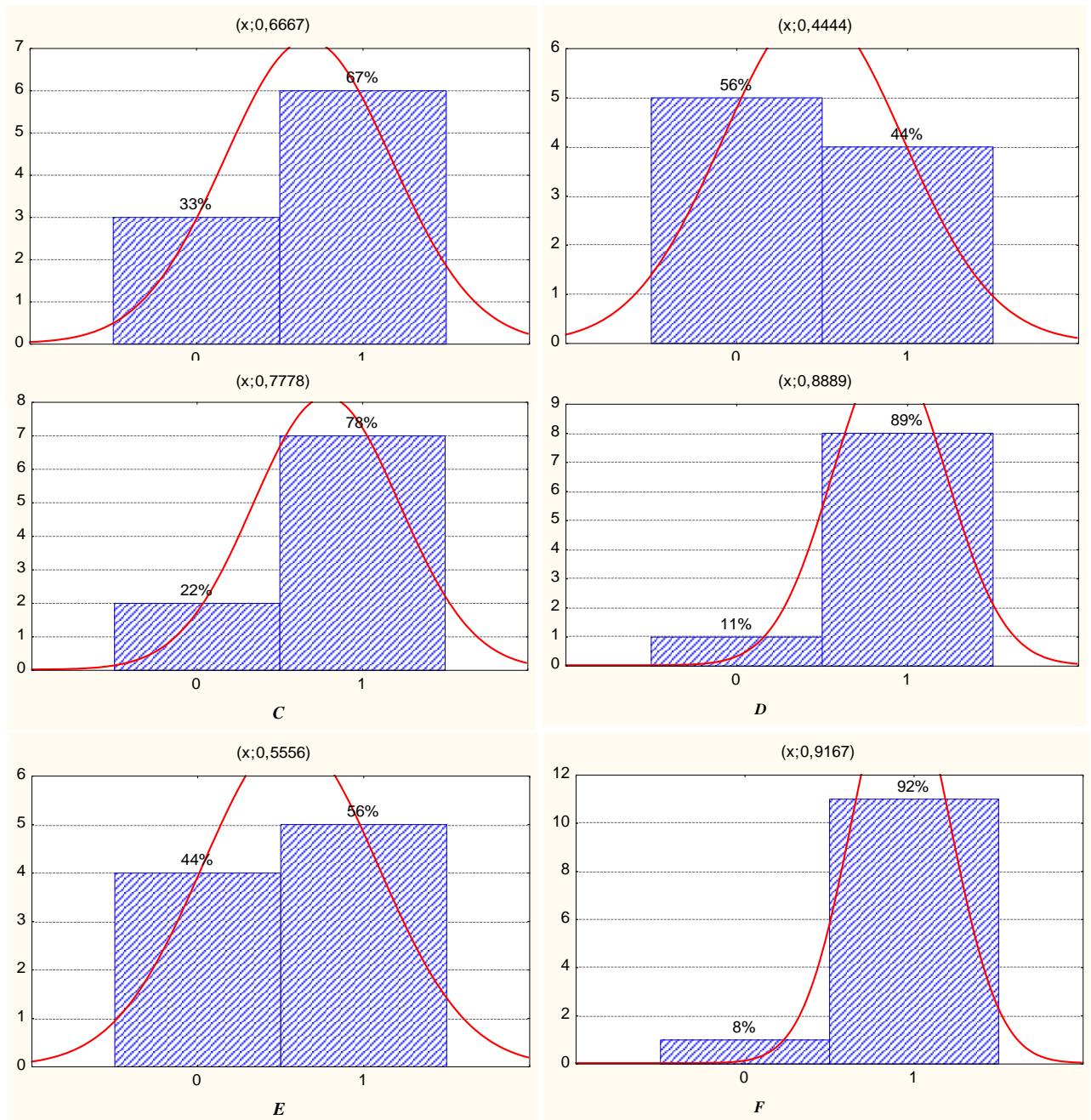


Fig. 4.32. Histogramele de distribuție a complicațiilor, unde 0 - absența complicațiilor, 1 - prezența complicațiilor. A – lotul I; B – lotul II; C – lotul III; D – lotul IV; E - lotul V; F – lotul VI.

Astfel, considerăm oportun de remarcat că, în lotul I există o tendință de dezvoltare a complicațiilor (A). Spre deosebire de lotul I în lotul II complicațiile a constituit - 44% (B), în lotul III - 78% (C), în lotul IV - 89% (D), în lotul V - 56% (E) și în lotul VI - 92% (F).

Totodată, centrul de distribuție a frecvențelor în loturile II și V manifestă o deplasare minimală spre stânga, deci cu tendință de vindecare (B, E) comparativ cu loturile III, IV și VI (C, D, F), unde se determină tendință de deplasare spre dreapta, și respectiv cu tendința spre dezvoltarea complicațiilor.

Analiza statistică a datelor obținute în studiu prezent efectuată prin construirea histogramelor de distribuție a valorilor a stabilit, că în loturile II și V (anastomozele protejate cu ATL și PCST) s-a determinat cel mai redus nivel al complicațiilor 44% și 56% respectiv, precum și o tendință de vindecare.

Astfel, reieșind din datele obținute în studiul prezent, putem concluziona că aplicarea locală pe zona anastomozei a ATL și PCST sunt metode optime pentru protejarea anastomozei pe colon, și respectiv, previn apariție DAC în perioadă postoperatorie.

De asemenea, în studiu prezent a fost efectuată - scanarea multidimensională, care a demonstrat gradul de similitudine/deosebire prin localizarea obiectelor în spațiul tridimensional. A fost stabilit, că gradul înalt de similitudine există între indicii 3 și 4, între indicii 2 și 5, vs loturile I și VI, care manifestă un grad sporit de deosebire (fig. 4.33).

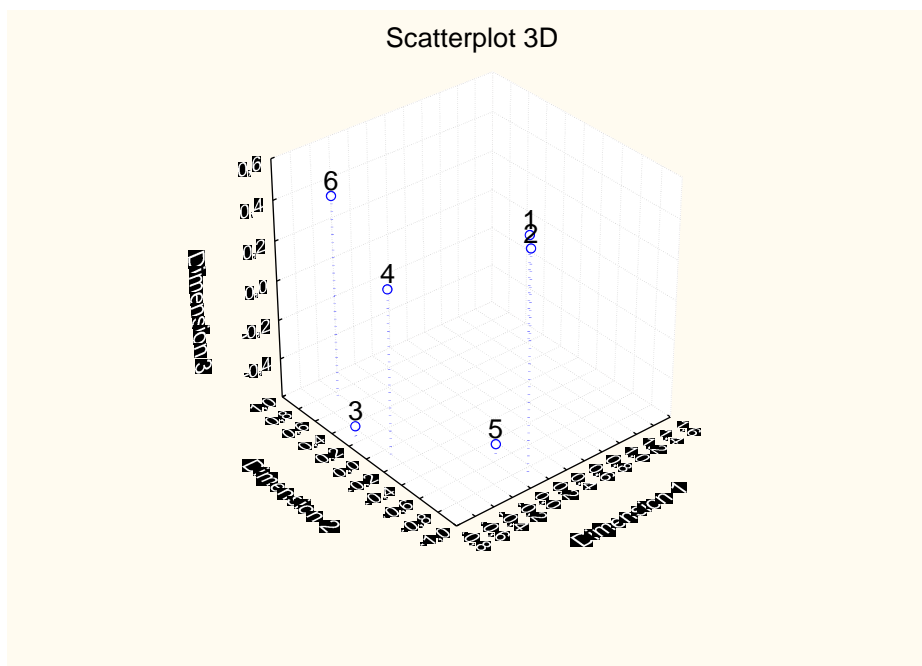


Fig. 4.33. Scanarea multidimensională a loturilor, unde 1 – lotul I; 2 – lotul II; 3 - lotul III; 4 - lotul IV; 5 - lotul V; 6 - lotul VI.

Cu scopul stabilirii gradului de similitudine sau deosebire a metodelor de protejare locală a zonei anastomoice, s-a efectuat analiză *cluster* pe distanțe ale lui *Euclid*, care grupează indicii în clustere în baza gradului de similitudine/deosebire.

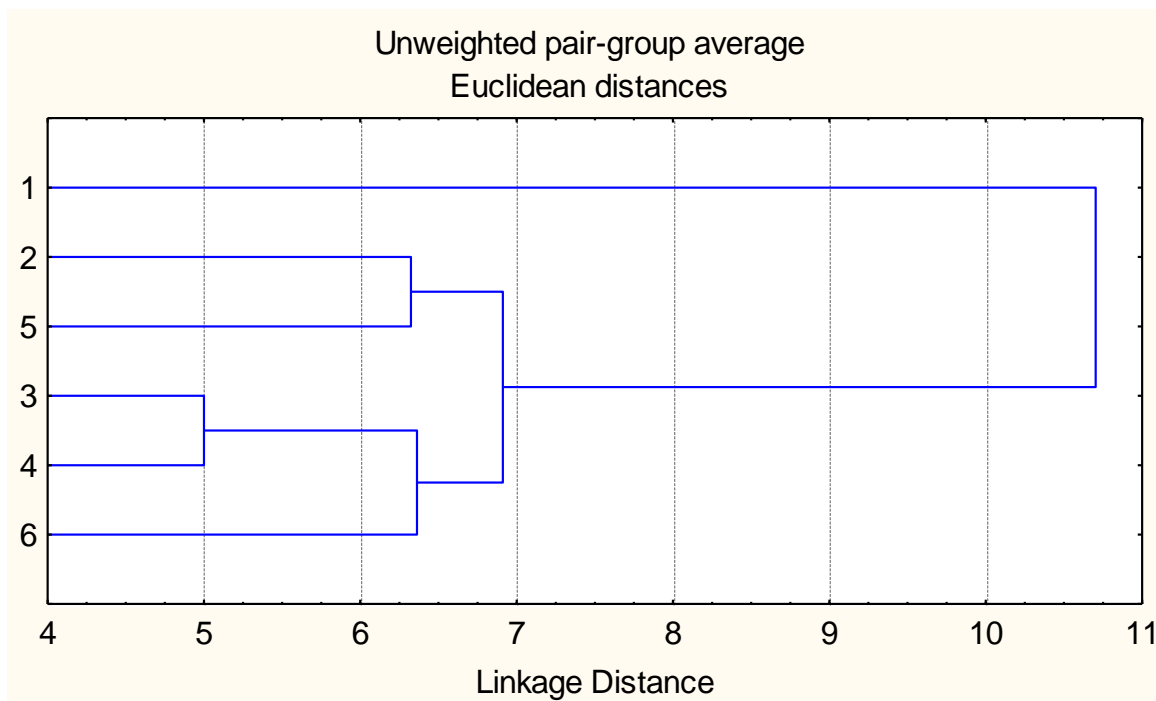


Fig. 4.34. Analiza cluster pe distanțe lui Euclid, unde 1 – lotul I; 2 – lotul II; 3 – lotul III; 4 – lotul IV; 5 – lotul V; 6 – lotul VI.

În studiul prezent, conform fig. 4.34, s-a stabilit formarea de două clustere. Primul cluster este format de indicele 1 și al doilea din indicii 2, 5, 3, 4 și 6. Totodată, s-a relevat un grad înalt de similitudine între indicii 2 și 5 și indicii 3 și 4, care au format subclustere separate. Este necesar de remarcat, că indicele 6 manifestă un grad înalt de deosebire comparativ cu alte metode de protejare anastomozei pe colon, formând un subcluster separat.

Astfel, în baza analizei de scanare multidimensională și a analizei cluster pe distanțe lui Euclid s-a stabilit un grad înalt de similitudine între loturi II și V, precum și între loturi III și IV, spre deosebire de lotul VI, care nu formează subclustere cu alte loturi.

Așa dar, evaluarea prin metoda comparativă a intensității proceselor histomorfologice a stabilit, că în loturile II și V comparativ cu loturile I, III, IV și VI procesele exudativ-detersiv și infiltrativ-extrinsec diminuează la a 7-a zi, totodată având loc declanșarea proceselor infiltrativ-intrinsec, neoangiogenează și fibrilogenează.

Estimarea nivelului complicațiilor prin metoda comparativă și prin construirea histogramelor de distribuție în dependența de metoda de protejare a zonei anastomotice s-a

stabilit, că cel mai redus nivel al complicațiilor se determină în loturile II și V, 44% și 56% respectiv, precum și o tendință spre vindecare. În baza scanării multidimensionale și a analizei *cluster* pe distanțe lui *Euclid* s-a stabilit un grad înalt de similitudine între lotul II și V, precum și între III și IV.

Așa dar, evaluarea matematică comparativă a modificărilor histopatologice a stabilit, că în cadrul procesului de vindecare anastomozei protejate cu ATL și PCST are loc expresia moderată a procesului exudativ-detersiv, care diminuează semnificativ ($p < 0.05$) la a 7-a zi, paralel cu intensificarea neoangiogenezei ($p < 0.05$ pentru lotul II) și manifestă nivelul cel mai mic al complicațiilor și o tendință spre vindecare, precum și un grad înalt de similitudine.

4.3 Concluzii la capitolul 4

1. Evaluarea matematică comparativă a modificărilor histopatologice a stabilit, că în cadrul procesului de vindecarea anastomozelor protejate cu ATL și PCST are loc expresia moderată a procesului exudativ-detersiv, care diminuează semnificativ ($p < 0.05$) la a 7-a zi, paralel cu intensificarea neoangiogenezei ($p < 0.05$) și accelerarea procesului de fibrilogeneză la a 14-a zi ($p < 0.05$).
2. Analiza datelor obținute în studiul prezent prin metoda comparativă și prin construirea histogramelor de distribuție în dependența de metoda de protejare a anastomozei pe colon a stabilit, că cel mai redus nivel al complicațiilor se atestă în loturile II și V, 44% și 56% respectiv, precum și o tendință spre vindecare.
3. Reieșind din datele obținute în studiu experimental, a fost stabilit, că substanțele optimale pentru protejarea locală a anastomozei pe colon sunt ATL și PCST, cea ce s-a demonstrat prin accelerarea proceselor reparativ-regenerative și prin nivelul cel mai mic al complicațiilor cu o tendință spre vindecare, precum și un grad înalt de similitudine.

5. REZULTATELE UTILIZĂRII DIFERITOR SUBSTANȚE PENTRU PROTEJAREA ANASTOMOZEI PE COLON (STUDIUL CLINIC)

5.1 Evaluarea factorilor de risc și aprecierea impactului lor în apariția dehiscentei anastomotice

Pe parcursul anilor de studiu au fost efectuate numeroase tentative de identificare și stadializare a factorilor de risc pentru pronosticarea letalității postoperatorii în cazul pacienților cu ocluzii neoplazice de colon și, deci, identificarea factorilor decizionali care influențează metoda de finalizare a intervenției chirurgicale [237].

Actualmente, în literatură de specialitate se descriu diferite factori de risc a DAC. Dar, rolul, practic, fiecărui factor de risc rămâne a fi discutabil. Factorii de risc pot fi divizați în următoarele grupe: 1) preoperatorie pacient-dependente; 2) intraoperatorie și 3) postoperatorie. Grupul 1 include – sexul masculin, vârsta peste 60 ani, malnutriție, administrarea steroidelor, tabagismul și consumul excesiv de alcool, scorul ASA >3 și patologia cardiovasculară [82, 91, 238]. În prezent, valorează numai doi factori de risc a DAC – profesionalismul chirurgului și materialul de sutură.

Experiența și profesionalismul chirurgului nu a fost studiată și apreciată, ca un factor de risc reieșind din motive etice. La momentul actual nu există un complex de criterii optimale pentru selecția pacienților pentru rezecție și anastomoză primară sau altă metodă de finalizare a intervenției chirurgicale [237].

În studiu prezent au participat n=299 pacienți, din care au fost diagnosticate 31(10.36%) cazuri de DAC, din care în L₀ au fost diagnosticate 30 de cazuri (17 cazuri de gradul B și 13 cazuri de gradul C), ce a constituit 96.77% comparativ cu L₁ unde a fost înregistrat un singur caz de DAC de gradul B – 3.22%. În studiu actual a fost apreciat impactul factorilor de risc în dezvoltarea DAC pre-, intra- și postoperator.

Unul din factorii de risc, descris în literatura de specialitate este sexul pacientului. Dar la moment în privința rolului acestui factor sunt date contradictorii. Unii autori consideră, că sexul este un factor de risc independent [73, 79], în același timp alții demonstrează diferența statistic ne semnificativă de DAC la bărbați vs femei [25, 76, 77]. Așa dar, impactul sexului, ca un factor de risc, în prezent, rămâne a fi o problemă contradictorie.

În studiu actual a fost studiat rolul sexului în dezvoltarea DAC. A fost demonstrat că, la bărbați au fost înregistrate 19(61.3%) cazuri de DAC, din care 9 de gradul B și 10 gradul C comparativ cu 12(38.7%) cazuri la femei, din care 9 cazuri au fost de gradul B și 3 de gradul C. În acest context, reieșind din datele prezentate în figura 5.1, putem concluziona, că incidența

DAC este mai mare la bărbați vs femei, dar diferența aceasta este statistic ne semnificativă ($p > 0.05$), ce se reflectă în studii similare [76, 77].

DAC de gradul C s-a diagnosticat în 10(76.9%) cazuri la bărbați vs 3(23.07%) cazuri la femei (fig. 5.2), dar diferența aceasta, de asemenea, fiind statistic ne semnificativă ($p > 0.05$). Așa dar, în contextul studiului prezent, considerăm important de menționat, că sexul nu reprezintă un factor de risc cu semnificație statistic veridică pentru dezvoltarea DAC.

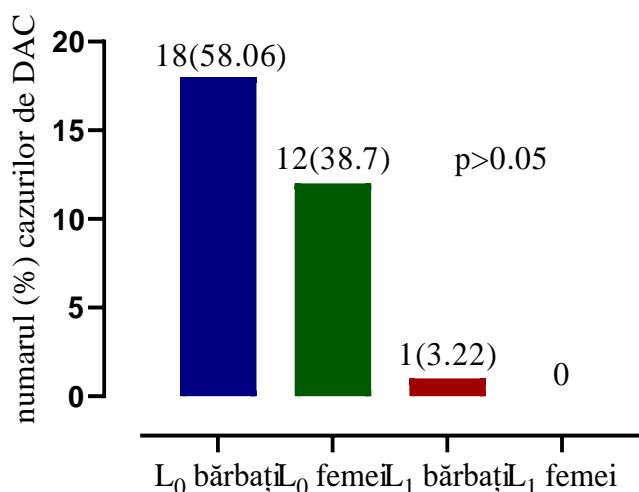


Fig. 5.1. Repartizarea pacienților conform sexului și riscului DAC

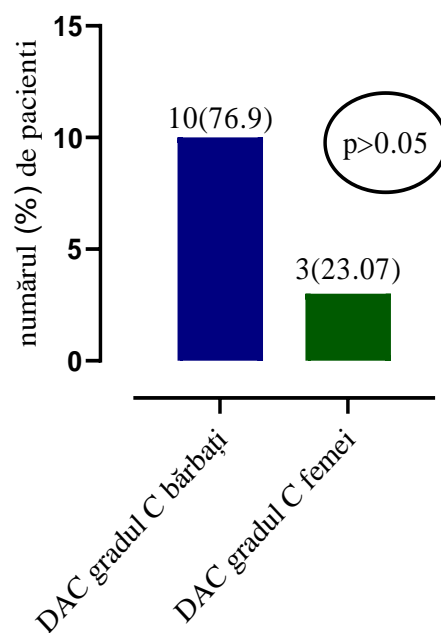


Fig. 5.2. Repartizarea pacienților conform sexului și DAC de gradul C

Un alt factor de risc pentru apariția DAC, care poate fi evaluat preoperator este vârsta pacienților [25, 77, 78]. În studiu prezent a fost apreciată valoarea acestui factor și impactul lui asupra dezvoltării DAC. În intervalul de vârstă 20-40 ani nu au fost înregistrate cazuri de DAC, 41-50 ani au fost diagnosticate doar 2(6.4%) cazuri, 51-60 ani - 4(12.9%) cazuri, 61-70 ani - 10(32.2%) cazuri, 71-80 ani - 11(35.4%) cazuri și 81-90 ani 4(12.9%) cazuri. Astfel, până la 60 ani au fost 120 de pacienți peste 60 ani 179 de pacienți. Datele obținute sunt ilustrate în figura 5.3.

Actualmente în literatura de specialitate, studii similare confirmă valoarea vârstei, ca factor de risc în dezvoltarea DAC [29, 77-79]. Dar din altă parte, conform datelor lui Teoh și coaut., incidența DAC este mai mare la pacienții în vârstă de peste 60 ani, dar această diferență este statistic ne semnificativă [25].

Reieșind din datele obținute în studiu prezent, considerăm necesar de menționat, că vârsta pacientului peste 60 ani reprezintă un factor de risc statistic semnificativ pentru apariția DAC ($p < 0.05$).

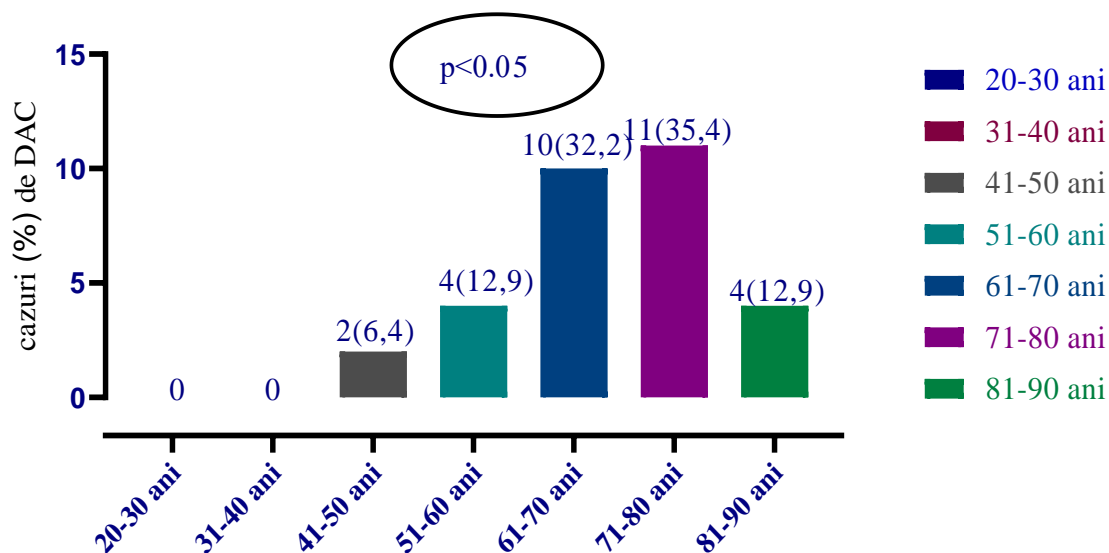


Fig 5.3. Repartizarea pacienților conform vârstei și apariției DAC

Pentru aprecierea pre- și intraoperatorie a severității patologiilor asociate, prezența și extinderea procesului neoplazic și respectiv posibile rezultate a tratamentului, a fost utilizat scorul comorbidităților după Charlson ajustat cu vârsta. Stratificarea riscului conform acestui scor s-a efectuat în mod următor: 1) la 0-3 puncte; 2) 4-7; 3) 8-11; 4) 12 puncte și mai mult [222]. Datele obținute în studiu actual, sunt demonstrate în tabelul 5.1.

Tab. 5.1. Repartizarea pacienților conform scorului Charlson și apariției DAC

Grupul de risc după scorul Charlson	Dehiscenta L ₀	Dehiscenta L ₁
	n(%)	n(%)
de la 0 până la 3	4(12,9)	0
de la 4 până la 7	11(35,48)	0
de la 8 până la 11	9(29)	1(3,2)
12 și mai mult	6(19,35)	0

Conform datelor prezentate în tabelul 5.1. considerăm oportun de menționat, că majoritatea pacienților cu DAC fac parte din grupul de 4-7 puncte și 8-11 puncte. În acest context, reieșind din datele obținute putem concluziona, că la bolnavii cu scorul Charlson mai mare de 4 puncte riscul dezvoltării a DAC este mai mare comparativ cu pacienții la care acest scor atinge 0-3 puncte dar diferența această fiind statistic nesemnificativă ($p > 0.05$).

Alt scor propus pentru aprecierea riscului posibil de apariție a dehiscentei anastomotice a este Colon leakage score propus de către Dekker și coaut., în 2011 [223]. Au fost analizate datele

obținute, conform cărora reieseă, că la pacienți la care perioada postoperatorie s-a complicat cu dezvoltarea DAC - CLS a constituit 10.32 ± 0.58 vs de pacienții, care postoperator au evaluat fără DAC, unde punctajul CLS a fost 8.8 ± 0.20 , diferența aceasta fiind statistic semnificativă ($p < 0.05$). Așa dar, CLS poate fi utilizat în practică clinică cotidiană pentru selectarea pacienților și aprecierea variantei de finalizare a intervenției chirurgicale (fig. 5.4).

PROCOLE reprezintă un alt index de pronostic care poate fi utilizat nu numai pentru evaluarea riscului de dezvoltare a DAC dar și pentru aprecierea severității dehiscentei. După prelucrarea statistică a datelor obținute putem concludiona, că la pacienții perioada postoperatorie cărora nu s-a complicat cu dezvoltarea DAC indicele PROCOLE a constituit $5.63 \pm 0,23$ vs $4.74 \pm 0,11$ la bolnavi cu perioada postoperatorie fără DAC, diferența aceasta este statistic veridică ($p < 0.05$). Indexul PROCOLE la pacienți cu DAC gradul B a fost mai mic și a constituit 5.18 ± 0.31 comparativ cu bolnavi la care perioada postoperatorie s-a complicat cu dezvoltarea DAC tip C unde acest index a fost 6.18 ± 0.31 (fig. 5.5), diferența aceasta fiind statistic semnificativă ($p < 0.05$).

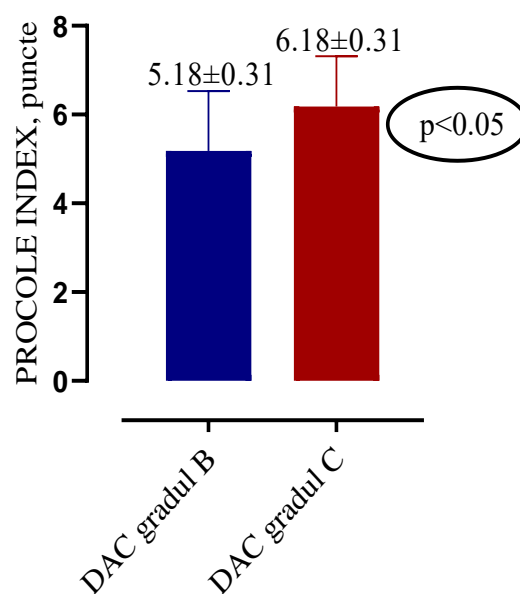
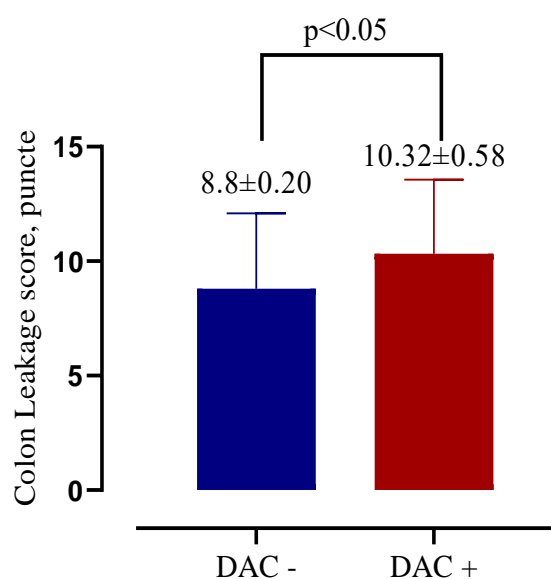


Fig. 5.4. Repartizarea pacienților conform CLS și riscului DAC **Fig. 5.5. Corelarea indexului PROCOLE și gradului DAC**

În contextul studiului actual, considerăm necesar de menționat, că indexul PROCOLE, reprezintă un scor sensibil în prognozarea DAC, în special, comparativ cu alte scoruri, pentru aprecierea posibilității dezvoltării formelor severe de DAC. Datele obținute în studiu prezent sunt în conformitate cu datele literaturii de specialitate [224, 225].

În contextul studiului actual, s-a efectuat analiză univariațională a scorurilor CLS și PROCOLE. Astfel, CLS a demonstrat corelare statistic veridică cu riscul apariției DAC: OR - 1.14 (95%CI: 1.02-1.28), per 1 punct a scorului, $p < 0.05$. Indexul PROCOLE, de asemenea, s-a manifestat prin corelare statistic semnificativă cu riscul dezvoltării DAC: OR - 1.3(95%CI: 1.04-1.62) per 1 punct a scorului ($p < 0.05$). Regresie logistică multiplă a demonstrat, că indexul PROCOLE dihotomizat > 4.83 corelează cu riscul apariției DAC: OR - 3.59(95%CI: 1.36-9.44), $p < 0.01$. Așa dar, în cazul indexului PROCOLE > 4.83 riscul dezvoltării acestei complicații crește de 3.5 ori.

În conformitate cu datele literaturii de specialitate, unul din factorii importanți de pronostic al evoluției pacienților este scorul ASA. $ASA \geq 3$, prezintă un pericol semnificativ pentru dezvoltarea dehiscentei anastomozei la acești pacienți [239]. În studiu prezent a fost evaluată și apreciată valoarea acestui factor de risc și impactul lui în apariție dehiscentei anastomotice. Conform gradului ASA pacienții s-a repartizat după cum urmează: ASA I - 3(1.0%) pacienți, DAC nu a fost înregistrată; II - 135(45.15%) pacienți, din care DAC a fost diagnosticată în 8 cazuri, III - 158(52.8%) - 22 cazuri DAC, IV - 3(1.0%) din care DAC s-a înregistrat într-un caz. Datele obținute sunt ilustrate în fig. 5.6. La pacienți perioada postoperatorie a căroră nu s-a complicat cu dezvoltarea DAC ASA mediu a constituit 2.50 ± 0.03 vs 2.74 ± 0.09 la bolnavi cu perioada postoperatorie complicată cu apariția DAC (fig. 5.7), diferența aceasta fiind statistic veridică ($p < 0.05$).

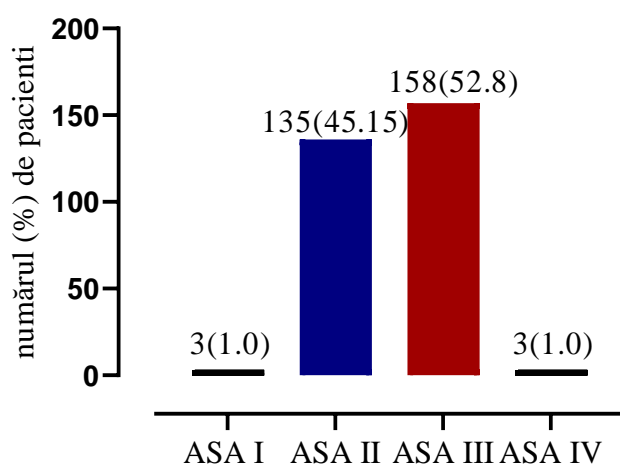


Fig. 5.6. Repartiție pacienților conform scorului ASA

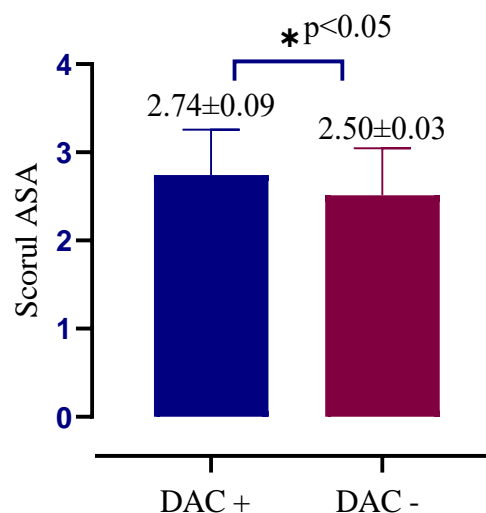


Fig. 5.7. Repartizarea pacienților conform scorului ASA și riscului DAC

Astfel, practic toate cazurile de DAC au fost diagnosticate la pacienți cu scorul ASA III, respectiv, gradul ASA reprezintă un factor de risc în dezvoltare a DAC în perioada postoperatorie ($p < 0.05$). Datele obținute în studiu actual sunt în conformitate cu datele literaturii de specialitate [25, 73, 75, 82, 99, 239].

Urgența intervenției chirurgicale prezintă un factor de risc a DAC [19, 28, 73, 82, 240]. În studiu prezent 101(33.78%) de pacienți au fost operați în mod urgent, dintre care au fost diagnosticate 14 cazuri de DAC, 198(66.22%) de pacienți au fost intervenți programat, din care în 17 cazuri a fost înregistrată complicație respectivă. Rezultate obținute sunt prezentate în tabelul 5.2.

Tabelul 5. 2. Corelație între urgența intervenției chirurgicale și apariție DAC

Parametru	Dehiscenta		Total
	Da (n%)	Nu (n%)	n%
Intervenție urgentă	14(13,86)	87(86,14)	101(33.78)
Intervenție planică	17(8,58)	181(91,4)	198(66.22)
p	NS	NS	

În contextul studiului actual, reieșind din datele obținute, considerăm necesar de menționat, că riscul apariției DAC este mai mare în cadrul intervențiilor chirurgicale urgente comparativ cu cele programate, dar diferența aceasta nu este statistic semnificativă, ce, poate fi explicat prin faptul, că tehnica chirurgicală și calificarea medicilor nu depinde de urgența intervențiilor chirurgicale.

Anastomoză mecanică și manuală prezintă modalități de finalizare a intervenției chirurgicale. Metoda mecanică posedă unele facilități, cum ar fi: - posibilitatea aplicării anastomozei în condiții dificile (bazin îngust, anastomoză joasă/ultrajoasă), micșorare a duratei intervenției chirurgicale, etc. Dar sunt și unele dezavantaje, cum ar fi riscul sporit de strictura a anastomozei, cicatrizarea per secundum a zonei anastomotice, pericol de recidivă a neoplaziei în zona anastomozei.

În studiu prezent anastomoza manuală a fost aplicată în 280 cazuri, dintre care în 28 de cazuri a fost diagnosticată DAC. Anastomoză mecanică a fost efectuată în 19 cazuri și complicația respectivă a fost diagnosticată în 3 cazuri. Datele obținute în acest studiu sunt ilustrate în tab. 5.3.

În contextul studiului actual, considerăm oportun de remarcat, că metoda aplicării anastomozei pe colon mecanică sau manuală nu influențează statistic veridic asupra dezvoltării DAC în perioada postoperatorie, ce se reflectă în studii similare în literatura de specialitate [25,

28, 30], doar reduce durata intervenției chirurgicale și facilitează tehnica chirurgicală în condiții anatomice dificile.

Tabelul 5.3. Corelarea metodei de aplicarea anastomozelor și riscului de DAC

Parametru	Dehiscenta		Total
	Da, n(%)	Nu, n(%)	n(%)
Anastomoză manuală	28(10)	252(90)	280(93.65)
Anastomoză mecanică	3(15.8)	16(84.21)	19(6.35)
p	NS	NS	

Stoma protectivă prezintă o modalitate, care permite micșorarea apariției dehiscentei anastomozelor pe colon. Rezecția și anastomoză primară în combinație cu stoma decompresivă poate fi o alternativă atractivă în condiții când doar rezecția cu anastomoză primară este asociată cu risc sporit. Mai mult decât atât, procedeul de lichidare a stomei decompresive este facil și nu necesită laparotomie mediană și teoretic acesta poate fi efectuat chiar și cu anestezie locală. Intervenția repetată poate fi efectuată în scurt timp după prima operație [241].

Totuși în cazul condițiilor tehnice care impun presiune pe linia de anastomoză și unghi ascuțit între ansa aferentă și eferentă a stomei decompresive, este rațional de abandonat acest tip de intervenție în favoarea procedurii Hartmann.

Conform datelor literaturii de specialitate montarea stomei protective nu reduce semnificativ riscul de DAC [73, 77], dar severitatea acestei complicații, necesitatea intervenției repetate și mortalitatea asociată scade semnificativ [151, 242]. Conform datelor lui Teoh și coaut., incidența DAC a fost mai mare în grupul pacienților cu stoma protective, ce a fost explicat prin faptul, că pacienții cărora a fost aplicată aceasta stoma, au avut mai mulți factori de risc pentru dezvoltarea DAC [25]. Choi și coaut., au demonstrat, că aplicarea stomei pentru protecție anastomozelor primare sau chiar evitarea aplicării anastomozelor se consideră indicate la pacienții cu 2 și mai mulți factori de risc prezenți [28, 82]. Datele obținute în studiu prezent sunt afișate în tabelul 5.4.

Tabelul 5.4. Corelarea stomei protective și riscului de apariție DAC

Parametru	Dehiscenta		Total
	Da, n(%)	Nu, n(%)	n(%)
Stoma protectivă	5(16.1)	26(83.8)	31(11.37)
Fără stoma protectivă	26(9.8)	242(90.2)	268(88.63)
p	NS	NS	

Reieșind din datele obținute, considerăm necesar de menționat, că aplicarea stomei protective nu reduce riscul dezvoltării DAC ($p > 0.05$). În studiu prezent în cadrul aplicării stomei

protective au fost diagnosticate 5 cazuri de DAC (2 de gradul B și 3 de gradul C) ce a constituit 16.1% vs pacienții intervenți fără aplicarea stomei protective, unde au fost înregistrate 26 cazuri de DAC, ce a constituit 9.8%, dar diferența aceasta fiind statistic neveridică. Datele studiului actual sunt similare cu rapoarte respective prezentate în literatura de specialitate [25, 28, 73].

În studiu actual stoma protectivă au fost aplicată în 31 de cazuri, din care în 5 cazuri a fost aplicată ileostomă de protecție: 2 cazuri colectomia subtotală cu ileosigmoanastomoză (anastomoză manuală), care într-un caz s-a complicat cu DAC gradul C; 2 cazuri – rezecție anterioară de rect (anastomoză mecanică) și într-un caz – rezecție sigmei cu descendo-sigmoanastomoză (anastomoză manuală).

În 26 de cazuri a fost utilizat procedeu STEC - anastomoză pe colonul stîng și tranverso/descendostoma decompresivă, din care au fost diagnosticate 4 cazuri de DAC (2 gradul B și 2 gradul C). Datele obținute în studiu prezent sunt în conformitate cu studii similare în literatura de specialitate.

Durata intervenției chirurgicale reprezintă un alt factor de risc a DAC dependent de tehnica chirurgicală (intervenția laparoscopică, tradițională), condiții intraoperatorii, intervenții chirurgicale precedente, experiența și profesionalismul echipei operatorie [25, 74, 76, 79, 82].

În studiul actual conform duratei a intervenției chirurgicale cazuri de DAC s-a repartizat după cum urmează: durata operației pînă la 120 min - 1(3.23%) caz, 120-180 min - 7(22.5%) cazuri, 180-240 min - 16(51.62%) cazuri și mai mult de 240 min - 7(22.5%). Datele obținute sunt ilustrate în figura 5.8.

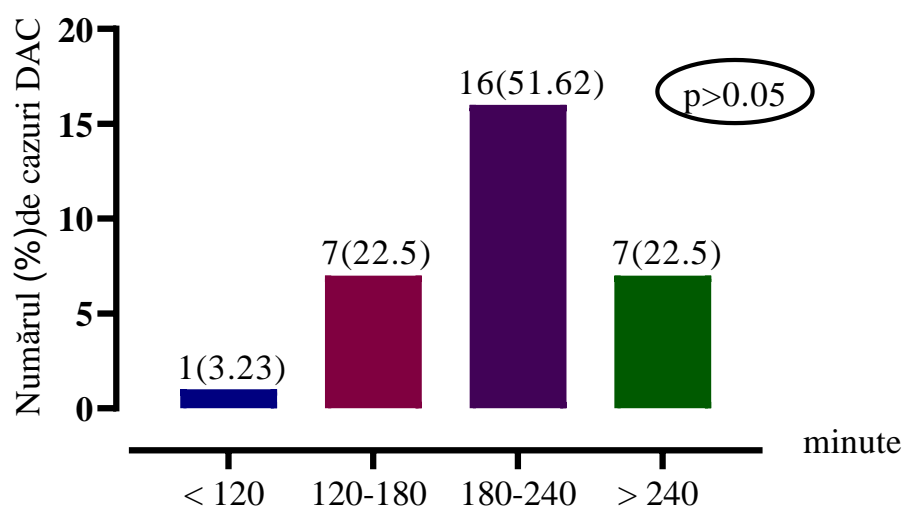


Fig. 5.8. Corelarea duratei intervenției chirurgicale cu riscul apariției DAC

Așa dar, în contextul studiului actual, conform rezultatelor obținute, considerăm că este oportun de remarcat, că durata intervenției chirurgicale mai mult de 3 ore reprezintă un factor de

risc pentru dezvoltarea DAC, dar acest factor nu are valoare statistic nesemnificativă. Datele studiului prezent sunt în conformitate cu datele studiilor similare în literatura de specialitate [76, 79, 243].

Actualmente în literatura de specialitate se discută un alt factor de risc, cum ar fi, tipul intervenției chirurgicale și aportul lui în dezvoltarea DAC în perioada postoperatorie. În studiu actual au fost efectuate diferite tipuri de intervenție cum ar fi: hemicolectomia dreaptă, hemicolectomia extinsă deapță, hemicolectomia stângă, colectomia subtotală, rezecție sectorală de intestin, rezecție anterioară de rect, repunere colostomei în tranzit, repunere ileostomei în tranzit, anastomoză de ocolire. Rezultatele obținute în contextul studiului actual sunt ilustrate în tabelul 5.5.

Tab. 5.5. Corelarea între tipuri de intervenție chirurgicală și dezvoltarea DAC

Tipul intervenției chirurgicale	Dehiscentța		Total
	Da, n(%)	Nu, n(%)	n(%)
Hemicolectomia dreaptă	12(11.77)	90(88.23)	102(34.11)
Hemicolectomia extinsă dreaptă	2(18.18)	9(81.82)	11(3.68)
Hemicolectomia stângă	6(10)	54(90)	60(20.06)
Colectomia subtotală	1(7.69)	11(84.61)	12(4.01)
Rezecție sectorală	4(7.7)	48(92.3)	52(17.39)
Rezecție anterioară de rect	1(11.1)	8(88.9)	9(3.01)
Repunerea ileostomei în tranzit	1(9.1)	10(90.9)	11(3.68)
Repunerea colostomei în tranzit	4(12.9)	27(87.1)	31(10.36)
Anastomoză de ocolire	0(0)	11(100)	11(3.68)
p	NS	NS	

Reieșind din datele obținute, în contextul studiu actual, considerăm, că este oportun de menționat, că tipul intervenției chirurgicale nu a influențat statistic semnificativ (test Student) asupra dezvoltării DAC în perioada postoperatorie, ce se reflectă în studii similare în literatura de specialitate [30, 72, 75].

5.2 Rezultatele imediate de utilizare a diverselor metode de protejare locală a anastomozelor pe colon

Numărul pacienților incluși în studiu clinic a constituit n=299, care au fost repartizați în 2 loturi. L₀ – lotul de control a inclus n=191 pacienți, cărora le-a fost aplicată anastomoză pe colon neprotejată; L₁ – lotul de cercetare a inclus pacienți cu anastomoză protejată prin aplicarea locală al ATL (n=63) (fig. 5.9-5.10) și anastomoză pe colon protejată prin aplicarea locală a PCST (n=45) (fig. 5.11 și 5.12).

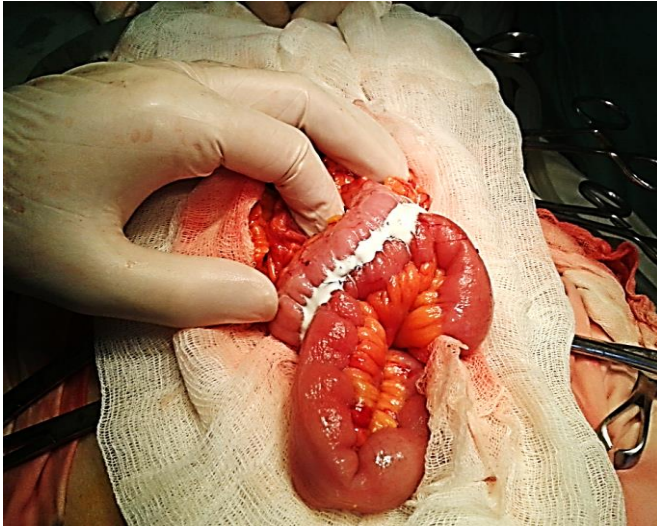


Fig. 5.9. Ileo-transversanastomoză de ocolire, protejată cu ATL

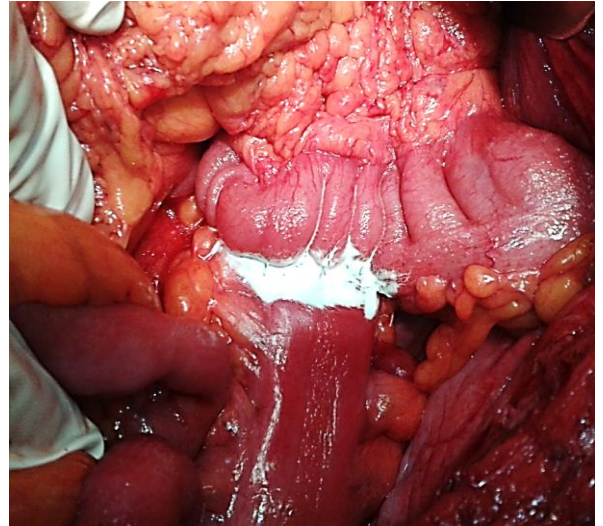


Fig. 5.10. Anastomoză pe colon protejată prin aplicarea locală al ATL

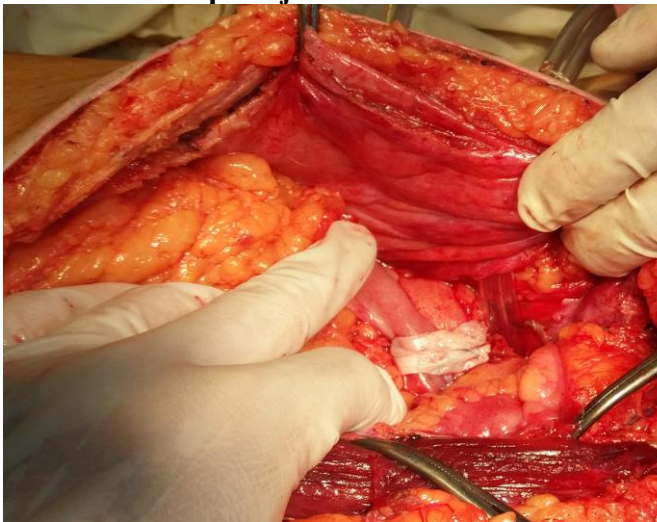


Fig. 5.11. Descendosigmoanastomoza termino-terminală protejată prin aplicarea locala a PCST

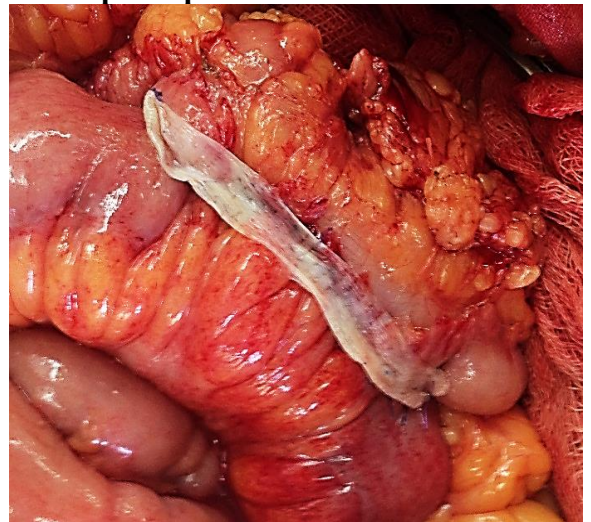


Fig. 5.12. Ileo-transversanastomoză latero-laterală protejată prin aplicarea locala a PCST

Vârsta medie a pacienților incluși în studiu actual a constituit 62.04 ± 0.78 ani (de la 20 până la 88 ani). În L_0 vârsta medie a pacienților a fost 61.72 ± 1.06 vs 62.81 ± 1.11 în L_1 (NS). Conform sexului pacienții s-a repartizat în modul următor: în L_0 bărbații au constituit $n=110(57.6\%)$, iar femeii – $n=81(42.4\%)$; în L_1 bărbații au fost $n=59(54.6\%)$, iar femeiele $n=49(45.4\%)$.

Studiul a constituit 202 pacienți cu afectarea oncologică a colonului, unul având tumori sincrone (2) a colonului. Conform examenului histologic neoplazmele de colon sau repartizat în felul următor: adenocarcinom cu diverse grade de diferențiere – $159(86.88\%)$ cazuri; adenocarcinoma mucinos – $1(0.54\%)$ caz; carcinom – $22(12.02\%)$; carcinoid – $1(0.54\%)$ caz. Astfel majoritatea pacienților au fost diagnosticați cu adenocarcinoame de diverse grade de diferențiere. Conform clasificării TNM pacienții sau repartizat în felul următor: $T2N0M0$ –

3(1.47%) cazuri; T2NxM0 – 1(0.49%); T2NxMx – 2(0.98%); T3N0M0 – 11(5.41%); T3N0Mx – 2(0.98%); T3N0M1 – 0(0%); T3N1M0 – 3(1.47%); T3N1M1 – 2(0.98%); T3N1Mx – 3(1.47%); T3NxM0 – 9(4.43%); T3NxMx -12(5.9%); T3NxM1 -2(0.98%); T4N0M0 – 26(12.8%); T4NxMx – 51(25.12%); T4NxM0 -7(3.4%); T4N0M1 – 3(1.47%); T4N1-2M0 – 45(22.16%); T4N1M1 – 21(10.34%).

Astfel, analizând datele obținute, putem concluziona că tumorile pe colon în stadiu T2-3 au constituit doar 50(24.63%) cazuri comparativ cu neoplazmele în stadiu avansat - T4 diagnosticate în 153(75.37%) cazuri, diferența aceasta fiind statistic semnificativă ($p<0.0001$). În acest context consideram oportun de remarcat, că marea majoritatea pacienților cu afectarea oncologică colonului au fost intervenți în stadiu avansat a tumorii, ce reprezintă un factor de risc independent pentru dezvoltarea DAC în perioada postoperatorie, ce la rândul său conduce la sporirea incidenței de recidivă a procesului oncologic.

De asemenea în studiu actual au participat și pacienți cu alte patologii chirurgicale care s-a repartizat după cum urmează: colostoma terminală – 32(10.7%) cazuri, ileostoma terminală – 11(3.67%) cazuri, cancer cu alte localizări – 9(3.01%), diverticuloză a colonului – 7(2.34%), tumora inflamatorie a colonului - 7(2.34%), trauma colonului cu necroză și sau perforații – 5(1.67%), polipii a colonului - 5(1.67%), maladia aderențială – 4(1.33%), boala Crohn – 4(1.33%), colită nespecifică ulceroasă – 2(0.66%), hernia strangulată - 2(0.66%), fistula colonică incompletă - 2(0.66%), plastron apendicular - 2(0.66%), endometrioză a colonului - 2(0.66%) și câte un caz de mucocele apendicular – 1(0.33%), volvulus sigmoidean - 1(0.33%) și dolihosigma - 1(0.33%).

În studiu clinic mortalitatea postoperatorie generală a fost prezentată de 30 cazuri de deces, din care în lotul de control – L₀ au fost 28 cazuri comparativ cu lotul de cercetare L₁ unde au fost prezente doar 2 cazuri, diferența aceasta fiind statistic semnificativă ($p<0.001$). Tanatogeneza este prezentată în modul următor: în 12(40%) cazuri – cauza decesului a fost prezentată de - insuficiența multiplă de organe, 10(33.33%) cazuri - necropsia nu a fost efectuată din diferite motive, 6(20%) cazuri - peritonită și câte un caz (3.3%) de hemoragie internă cauzată de traumatism toracoabdominal și tromboembolia arterei pulmonare (3.3%).

De asemenea, în contextul studiului actual, considerăm necesar de menționat, că durata aflării pacientului în staționar, de asemenea, este un factor foarte important, care are un impact economic considerabil major [244]. Reieșind din datele obținute în studiu prezent, în L₀ durata aflării pacientului în staționar a constituit 21.64 ± 0.98 (de la 7 până la 90) zile-pat comparativ cu L₁, unde acest parametru a fost 17.73 ± 0.71 (de la 9 până la 61) zile-pat, diferența aceasta fiind statistic semnificativă $p<0.005$ (fig. 5.13).

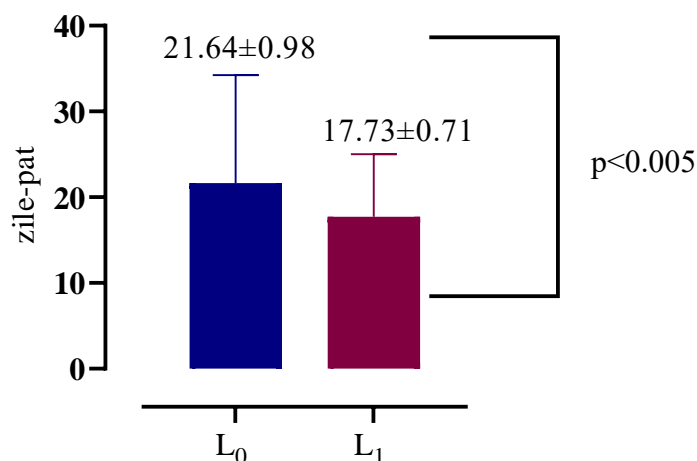


Fig. 5.13. Durata spitalizării pacienților în staționar în L₀ și L₁

În studiu prezent au fost diagnosticate 31 de cazuri de DAC, din care 30 de cazuri în L₀ și un caz în L₁; de asemenea, au fost înregistrate 2 cazuri de dehiscentă bontului intestinal și un caz de dehiscentă esofagojejunoanastomozei, care au fost prezente în L₀. În 18(61.3%) cazuri s-a dezvoltat DAC de gradul B și 13(38.7%) cazuri - de gradul C. Considerăm important de remarcat, că mortalitatea în cadrul dezvoltării DAC gradul B a constituit 5(27.77%) cazuri, dar în gradul C 12(92.3%) cazuri, diferența fiind statistic semnificativă ($p < 0.05$).

În acest context, este evident că în cadrul dezvoltării DAC de gradul C, mortalitatea este extraordinar de mare, și respectiv, aplicarea anastomozei pe colon cere selectarea minuțioasă a pacienților cu aprecierea impactului factorilor de risc a DAC, utilizarea metodelor de protejarea locală a anastomozei sau alegerea altei variante de finalizarea intervenției chirurgicale.

Pacienții cu DAC gradul B au fost supuși tratamentului conservativ, numai într-un caz a fost efectuat tratament chirurgical repetat în mod urgent - Relaparotomia. Revizia, sanarea și drenarea cavității abdominale. Aplicare laparostomei. Pacientul a fost intervenit peste 6 zile de la prima intervenția chirurgicală. Într-un caz a fost efectuată puncție percutană a abcesului intra-abdominal și un pacient a fost supus puncției pleurale pe stînga cu ulterioară toracocenteză pe stînga.

Durata aflării pacientului în staționar în cadrul tratamentului conservativ la pacienți cu dezvoltarea DAC gradul B a constituit în mediu 47.54 ± 3.97 (27-70) zile-pat comparativ cu pacienți cu perioada postoperatorie fără DAC, la care acest parametru a fost 18.24 ± 0.45 (7-61) zile-pat, diferența aceasta fiind statistic semnificativă ($p < 0.0001$).

În cadrul dezvoltării DAC de gradul C în 12 cazuri s-a efectuat tratament chirurgical de urgență, volumul căria a inclus – Relaparotomia. Revizia și rezecția anastomozei pe colon.

Aplicarea stomei terminale. Într-un caz rudefe pacientul a refuzat categoric tratament chirurgical, diagnosticul de DAC fiind confirmat în timpul necropsiei.

Astfel, considerăm oportun de remarcat, că dezvoltarea DAC sporește considerabil morbiditatea și mortalitatea postoperatorie, în special, în forme severe, cum ar fi: DAC gradul C. Este necesar de menționat, că aceasta complicație are și un impact financiar major, care sporește considerabil costul tratamentului.

Actualmente în literatura de specialitate nu există criterii certe de selectare a pacienților, în special, cu ocluzie de colon pentru rezecții și anastomoze primare sau intervenție de tip Hartmann, așa dar, cercetarea în acest domeniu este actuală. Mai mult decât atât protejarea anastomozei pe colon rămâne o problema contradictorie a chirurgiei colorectale contemporane, în pofida diferitor metode, care sunt propuse pentru scopul acesta [178, 179, 184, 185, 190, 191, 193, 195].

Utilizarea scorurilor de risc pentru prognozarea DAC este considerabil mai rezonabilă decât evaluarea unui factor de risc aparte [245]. În studiu actual au fost utilizate diferite sisteme de scoruri, pentru prognozarea dezvoltării DAC în perioada postoperatorie, cum ar fi: (1) scorul Charlson, (2) Colon leakage score, (3) PROCOLE index. Conform datelor literaturii de specialitate comorbiditățile reprezintă un factor de risc pentru apariție DAC postoperator [246, 247]. Pentru aprecierea patologiilor asociate a pacientului în studiu actual, a fost utilizat - scorul Charlson. În L_0 valoarea medie acestui scor a constituit 6.24 ± 0.24 comparativ cu L_1 , unde acest scor a fost 7.3 ± 0.32 ($p < 0.05$). Analizând datele obținute în studiu prezent (fig. 5.14), consideram necesar de remarcat, că punctajul comorbidităților a fost mai mare în L_1 , și respectiv amplificând riscul dezvoltării DAC la acești pacienți.

Un alt scor, folosit în acest studiu este CLS care se utilizează cu scop de stratificarea pacienților, apreciere a riscului de apariție a DAC, și respectiv, aprecierea modalității de finalizarea intervenției chirurgicale [223]. Valoarea limită al acestui scor constituie 11 puncte și datorită lui pacienții au fost repartizați în 2 grupe: grupa cu risc minor și riscul major de dezvoltarea DAC. In studiu prezent punctajul CLS în L_0 a constituit 8.55 ± 0.25 comparativ cu L_1 , unde acest scor a atins nivelul de 9.69 ± 0.29 , diferența aceasta fiind statistic semnificativă ($p < 0.05$).

Reieșind din cele expuse mai sus, considerăm necesar de menționat, că pacienții din L_1 au avut riscul sporit de apariție DAC postoperator comparativ cu pacienți din L_0 . Datele obținute în studiu actual sunt ilustrate în figură 5.15.

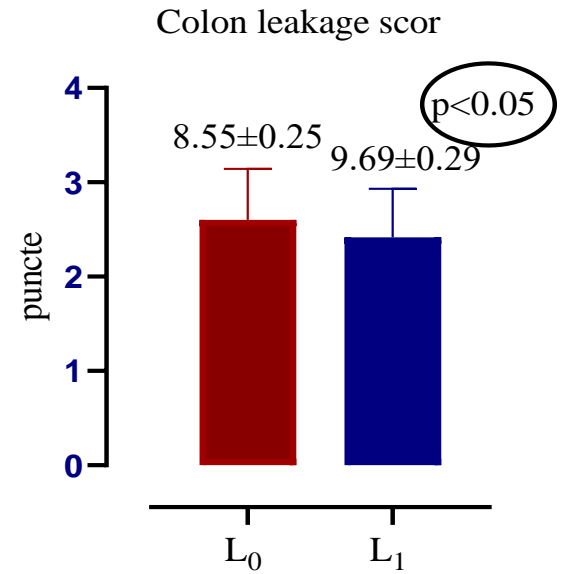
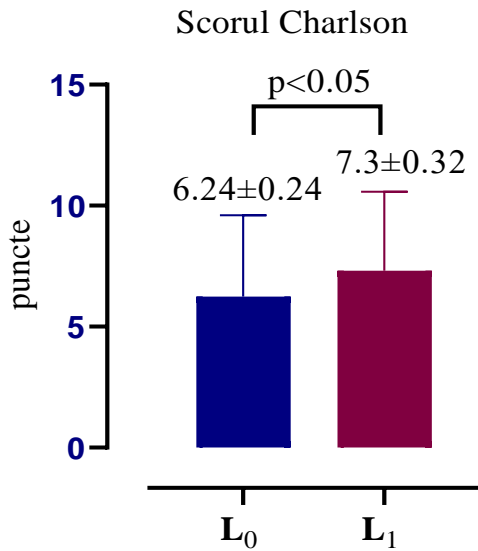


Fig. 5.14. Repartizarea pacienților conform scorului Charlson în L₀ și L₁

Fig. 5.15. Repartizarea pacienților conform CLS în L₀ și L₁

De asemenea, a fost analizată și valoarea predictivă în dezvoltarea DAC a indexului de pronostic PROCOLE. În L₀ acest index a constituit 4.41 ± 0.12 comparativ cu L₁ unde acest parametru a fost 5.67 ± 0.16 , diferența fiind statistic veridică ($p < 0.0001$). În contextul studiului actual, reiese, că pacienții din L₁ au avut un risc sporit de apariție DAC comparativ cu L₀. Datele obținute sunt ilustrate în fig. 5.16.

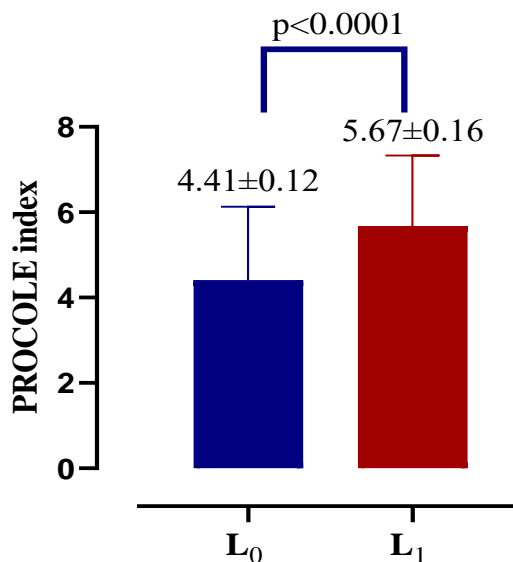


Fig. 5.16. Repartizarea pacienților conform PROCOLE index în L₀ și L₁

Așa dar, analizând datele obținute în studiu prezent, putem concluziona, că scorurile sus menționate pot fi utilizate pentru selectarea, stratificarea pacienților și prognozarea apariției a DAC în perioada postoperatorie și aprecierea metodei de finalizare a intervenției chirurgicale.

În pofida, punctajului sporit a scorului Charlson, CLS și PROCOLE index în L₁, unde au fost utilizate metode de protejarea locală a anastomozei pe colon, totuși a fost înregistrat un singur caz de DAC gradul B. În acest context, argumentăm eficacitatea semnificativă a aplicării locale a ATL și PCST cu scop de protejarea locală a anastomozei pe colon.

În prezent pentru aprecierea calității a serviciu chirurgical se utilizează sistemul de clasificare al complicațiilor postoperatorii propus de către Dindo [248]. Avantajele acestui sistem sunt – simplitatea, obiectivitatea și utilitatea pentru analizarea rezultatelor tratamentului chirurgical. Așa dar, în L₀ complicații de gradul I a constituit - 17(8.9%) cazuri; gradul II - 17(8.9%) cazuri; III - 16(8.37%) cazuri; IV - 14(7.33%) cazuri; V - 28(14.66%) cazuri. În L₁ complicații s-a repartizat după cum urmează: complicații de gradul I a constituit - 1(0.92%) cazuri; gradul II - 1(0.92%) cazuri; III - 2(1.85%) cazuri; IV - 2(1.85%) cazuri; V - 2(1.85%) cazuri. Reprezentarea grafică a cuantumului al diferitor complicații conform clasificării Clavien-Dindo în L₀ și L₁ este ilustrată în figure 5.17.

În contextul studiului actual, considerăm oportun de remarcat, că nivelul complicațiilor în L₀ vs L₁ a fost statistic semnificativ mai mare, cu excepție complicațiilor de gradul IV, unde diferența aceasta a fost statistic nesemnificativă.

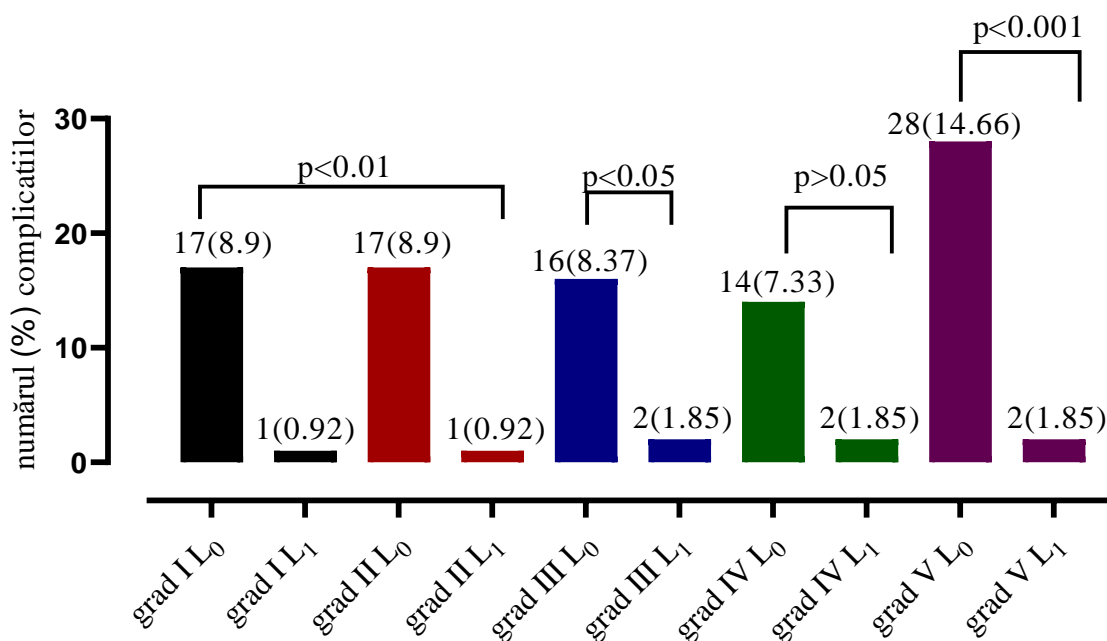


Fig. 5.17. Repartizarea pacienților conform clasificării Clavien-Dindo (L₀ și L₁)

Actualmente, se studiază și valoarea markerilor serologici: cum ar fi proteină C-reactivă, procalcitonină, etc., cu scop de prognozarea apariției a diferitor complicații postoperatorie, în special, a DAC. În contextul studiului prezent a fost studiat rolul predictiv a procalcitoninei. Nivelul normal a procalcitoninei se considera valoarea de <0.1 ng/ml. Evoluția postoperatorie a nivelului procalcitoninei în sânge a fost apreciată la a 3-a, a 5-a și a 7-a zi postoperator. În studiu prezent dinamica procalcitoninei în perioada postoperatorie necomplicată a fost următoare: la a 3-a zi postoperator nivelul seric a procalcitoninei a constituit 0.78 ± 0.25 ng/ml, la a 5-a zi 0.38 ± 0.28 ng/ml și la a 7-a zi postoperator 0.08 ± 0.03 ng/ml.

Așa dar, în perioadă postoperatorie necomplicată la a 3-a zi are loc majorarea nesemnificativă a nivelului seric a procalcitoninei, cu scăderea ulterioară la a 5-a și a 7-a zi. În cazul perioadei postoperatorie complicate cu dezvoltarea DAC dinamica procalcitoninei a evaluat în modul următor: la a 3-a zi postoperator nivelul procalcitoninei a constituit 1.45 ± 0.21 , la a 5-a zi 2.98 ± 0.34 și la a 7-a zi 5.11 ± 0.49 ng/ml.

În contextul studiului actual, considerăm necesar de menționat, că majorarea nivelului seric procalcitoninei are loc la toate termenele postoperatorie: a 3-a zi vs a 5-a zi și a 5-a vs a 7-a zi în cadrul dezvoltării a DAC. Datele obținute în studiu prezent sunt ilustrate în tabelul 5.6.

Tab. 5.6. Dinamica postoperatorie a procalcitoninei

Parametru	A 3-a zi p/o	A 5 zi p/o	A 7-a zi p/o
DAC -	0.78 ± 0.25	0.38 ± 0.28	0.08 ± 0.03
DAC +	1.45 ± 0.21	2.98 ± 0.34	5.11 ± 0.49
p	NS (0.08)	<0.0001	<0.0001

Așa dar, putem concluziona, că procalcitonină poate fi utilizată în calitate de marker serologic pentru diagnosticarea DAC ($p < 0.0001$). Datele obținute în studiu prezent sunt în conformitate cu studii similare în literatura de specialitate.

5.3. Concluzii la capitol 5

1. În rezultatul realizării prezentului studiu a fost determinat complexul optimal de criterii pentru selectarea pacienților pentru diverse modalități de finalizare a intervenției chirurgicale. Rezeecția și anastomoza primară poate fi aplicată în următoarele condiții: (1) Colon leakage score până la 11 puncte; (2) PROCOLE index până la 4.83. În cazul valorilor limitrofe ale acestor scoruri poate fi considerată necesară posibilitatea finalizării intervenției chirurgicale prin metoda combinată, cum ar fi: anastomoză pe colon cu stomă decompresivă.

2. În studiul prezent au fost studiate factorii de risc pentru dezvoltarea DAC, cum ar fi; sexul, vârsta, indexul masei corporale, urgența și durata intervenției chirurgicale, modalitatea de aplicare a anastomozei pe colon (mecanică sau manuală), etc. Dar majoritatea factorilor de risc evaluați aparțin nu au semnificație statistică. În contextul studiului actual, s-a efectuat analiza univariațională a scorurilor CLS și PROCOLE. Astfel, CLS a demonstrat corelare statistic veridică cu riscul apariției DAC: OR - 1.14 (95%CI: 1.02-1.28), per 1 punct a scorului, $p < 0.05$. Indexul PROCOLE, de asemenea, s-a manifestat prin corelare statistic semnificativă cu riscul dezvoltării DAC: OR - 1.3(95%CI: 1.04-1.62) per 1 punct a scorului $p < 0.05$. Regresie logistică multiplă a demonstrat, că indexul PROCOLE dihotomizat > 4.83 corelează cu riscul apariției DAC: OR - 3.59(95%CI: 1.36-9.44), $p < 0.01$. Așa dar, în cazul indexului PROCOLE > 4.83 riscul dezvoltării acestei complicații crește de 3.5 ori. De asemenea, Scorul ASA ≥ 3 are semnificație statistică ($p < 0.05$)

3. În acest studiu a fost studiată și analizată dinamica postoperatorie a procalcitoninei și posibilitatea de a utiliza acest parametru în calitate de marker serologic a DAC. A fost demonstrat că, în perioadă postoperatorie necomplicată la a 3-a zi are loc majorarea nesemnificativă a nivelului seric a procalcitoninei, cu scăderea ulterioară la a 5-a și a 7-a zi. În cazul perioadei postoperatorie complicate cu dezvoltarea DAC are loc majorarea nivelului procalcitoninei la toate termenele postoperatorie: a 3-a, a 5-a și a 7-a zi după intervenție chirurgicală (< 0.0001).

4. DAC este o problemă importantă pentru chirurgia colorectală cu impact major asupra morbidității și mortalității pacientului. În studiu prezent au fost diagnosticate 31 de cazuri de DAC, din care în 18 cazuri (58.06%) s-a dezvoltat DAC de gradul B și 13 cazuri de gradul C (41.94%). Mortalitatea în cadrul dezvoltării DAC gradul B a constituit 5 cazuri (27.77%), dar gradul C 12 cazuri (92.3%). În L₀ au fost diagnosticate 30 cazuri (96.77%) de DAC, iar în L₁ a fost diagnosticat un singur caz (3.23%) de dehiscenta gradul B. Așa dar, datele obținute de noi au demonstrat eficacitatea utilizării metodelor de protejare a anastomozei pe colon prin aplicarea locală a adezivului tisular latex și plasmei cu concentrație sporită de trombocite.

CONCLUZII GENERALE

1. În studiul actual a fost stabilit, că cicatrizarea anastomozei pe colon evoluează în 4 etape consecutive: I – matrice predecesorie; II – neoangiogenează; III – fibro-vascularizare; IV – modelare cicatricială. Morfologic s-a demonstrat că aplicarea locală a adezivului tisular latex și a plasmei cu concentrație sporită de trombocite este însoțită cu expresia moderată a procesului exudativ-detersiv, care diminuează semnificativ la a 7-a zi postoperator ($p < 0.05$) în paralel cu accelerarea proceselor regenerative – neoangiogenezei și fibrilogenezei ($p < 0.05$).
2. Experimental s-a constatat că metodă optimală de protejarea anastomozei pe colon este aplicarea locală a adezivului tisular latex și a plasmei cu concentrație sporită de trombocite ce se reflectă prin (1) creșterea gradului de formarea a aderențelor abdominale de la a 3-a până la 7-a zi ($p > 0.05$), cu scăderea ulterioară de la a 7-a până la a 14-a zi postoperator ($p > 0.05$), (2) majorarea presiunii de explozie anastomozei pe colon ($p < 0.05$) și (3) reacția ne semnificativă a țesuturilor colonice la adezivul tisular latex și plasma cu concentrația sporită de trombocite.
3. Factorii de risc pentru dezvoltarea dehiscentei anastomozei evaluați separat în marea majoritate nu au valoare statistic semnificativă vice versa diferite sisteme de scoruri. Analiza univariațională a Colon leakage score și indexului PROCOLE a demonstrat corelare statistic veridică cu apariție dehiscentei anastomozei colonice ($p < 0.05$). Regresie logistică multiplă a demonstrat, că indexul PROCOLE dihotomizat > 4.83 corelează cu riscul apariției a acestei complicației ($p < 0.01$). Astfel, estimarea riscului posibil de dehiscentă a anastomozei prin intermediul scorurilor este o abordare argumentată și rațională vs valoarea fiecărui factor de risc separat.
4. În cazul perioadei postoperatorii complicate cu dezvoltarea dehiscentei anastomozei pe colon are loc majorarea nivelului seric a procalcitoninei la a 3-a, a 5-a și a 7-a zi după intervenție chirurgicală ($p < 0.0001$) ceea ce permite a considera procalcitonina în calitate de marker serologic a dehiscentei anastomozei pe colon.
5. Anastomoza primară combinată cu protejarea locală a zonei anastomotice prin aplicare a adezivului tisular latex și plasmei cu concentrația sporită de trombocite, reprezintă o alternativă chirurgicală cu beneficii ulterioare – micșorarea incidenței dehiscentei anastomozei pe colon, sporirea calității vieții pacientului.

RECOMANDĂRI PRACTICE

1. Condițiile benefice pentru rezecțiile de colon cu aplicarea anastomozei primare sunt următoarele: vârsta pacientului până la 60 ani, ASA < 3, Colon leakage score mai puțin de 11 puncte, PROCOLE index mai puțin de 4.83.
2. În condiții când vârsta pacientului este peste 60 ani, gradul ASA ≥ 3 , punctajul Colon leakage score mai mare de 11 puncte, indexului PROCOLE mai mare de 4.83 este argumentată aplicarea stomei decompressive și utilizarea adezivului tisular latex sau plasmei cu concentrației sporite de trombocite pentru protejarea locală a anastomozei pe colon.
3. Metodele instrumentale pentru diagnosticarea dehiscenței anastomozei pe colon sunt următoarele: ultrasonografie a cavității abdominale, metodele radiologice, endoscopice și tomografia computerizată
4. Pentru diagnosticarea promptă a complicațiilor septice abdominale, în special, asociate cu dehiscența anastomozei pe colon, este rațională monitorizarea postoperatorie a nivelului seric de procalcitonină.
5. Diagnosticarea precoce a dehiscenței anastomozei pe colon și intervenția chirurgicală diferențiată și efectuată la timp poate ameliora considerabil rezultatul final.

BIBLIOGRAFIA

1. SHIWAKOTI, E., SONG, J., LI, J., ș.a. Prediction model for anastomotic leakage after laparoscopic rectal cancer resection. În: *J Int Med Res.* 2020, 48(9), pp. 1-11.
2. HOLMER, C., PRAECHTER, C., MECKLENBURG, L., ș.a. Anastomotic stability and wound healing of colorectal anastomoses sealed and sutured with a collagen fleece in rat peritonitis model. În: *Asian J Surg.* 2014, 37(1), pp. 35-45.
3. GHIDIRIM, GH., MIȘIN, I., PLEȘCO, E. Evaluarea experimentală a plasmiei cu concentrație sporită de trombocite utilizată pentru protejarea locală a anastomozei pe colon. Conferința științifică „Nicolae Anestiadi – nume etern al chirurgiei basarabiene”. În: *Arta medica (ediție specială)*, 2016, 3(60), pp. 11-12.
4. CHIARELLO, MM., FRANSVEA, P., CARIATI, M., ș.a. Anastomotic leakage in colorectal cancer surgery. În: *Surg Oncol.* 2022, 40:101708.
5. BENDELIC, V., HOTINEANU, A., TIMIȘ, T., ș.a. Fistule intestinale postoperatorii la pacienții cu maladii colorectale – particularități diagnostic-curative. În: *Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*, Chișinău, Moldova, 2020, p. 388.
6. IANCU, C., MOCAN, LC., TODEA-IANCU, D., ș.a. Host-related predictive factors for anastomotic leakage following large bowel resections for colorectal cancer. În: *J Gastrointestin Liver Dis.* 2008, (3), pp. 299-303.
7. VASILESCU, C., POPESCU, I. Rectum resection with colonic J reservoir and coloanal anastomosis for rectal cancer. În: *Chirurgia (Bucur).* 2004, 99(5), pp. 299-303.
8. BELLOWS CF., WEBBER, LS., ALBO, D., ș.a. Early predictors of anastomotic leaks after colectomy. În: *Tech Coloproctol.* 2009, 13(1), pp. 41-47.
9. CHAMBERS, WH., MORTENSEN, NJ. Postoperative leakage and abscess formation after colorectal surgery. În: *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2004, 18(5), pp. 865-880.
10. ECKMANN, C., KUJATH, P., SCHIEDECK, THK., ș.a. Anastomotic leakage following low anterior resection: results of a standardized diagnostic and therapeutic approach. În: *Int J Colorectal Dis.* 2004, 19(2), pp. 128-133.
11. KRUSCHEWSKI, M., RIEGER, H., POHLEN, U., ș.a. Risk factors for clinical anastomotic leakage and postoperative mortality in elective surgery for rectal cancer. În: *Int J Colorectal Dis.* 2007, 22(8), pp. 919-927.

12. TESTINI M., FRNACO, IF., FERRARO, V., ș.a. The dehiscence of colorectal anastomoses the risk factors. În: *Ann Ital Chir.* 2000, 71(4), pp. 433-440.
13. WILLIS, S., STUMPF, M. Leakages after surgery of the lower gastrointestinal tract. În: *Chirurg.* 2005, 76(6), pp. 612-613.
14. RUDINSKAITE, G., PAVALKIS, D. Coloanal anastomosis in rectal cancer surgery. În: *Medicina (Kaunas)*, 2002, 38(6), pp. 624-630.
15. PLEȘCO, E. Identificarea factorilor de risc ai dehiscenței anastomozei pe colon. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei Științe Medicale.* 2015, 4(49), pp. 38-43.
16. RUGGIERO, R., SPARAVIGNA, L., DOCIMO, G., ș.a. Post-operative peritonitis due to anastomotic dehiscence after colonic resection. Multicentric experience, retrospective analysis of risk factors and review of the literature. În: *Ann Ital Chir.* 2011, 82(5), pp. 369-375.
17. PLATELL, C., BARWOOD, N., DORFMAN, G., ș.a. The incidence of anastomotic leaks in patients undergoing colorectal surgery. În: *Colorectal Dis.* 2007, 9(1), pp.71-79.
18. KINGHAM, TP., PACHTER, HL. Colonic anastomotic leak: risc factors, diagnosis, and treatment. În: *J Am Coll Surg.* 2009, 208(2), pp. 269-278.
19. BUCHS, NC., GERVAZ, P., SECIC, M., ș.a. Incidence, consequences, and risc factors for anastomotic dehiscence after colorectal surgery: a prospective monocentric study. În: *Int J Colorectal Dis.* 2008, 23(3), pp. 265-270.
20. EBERL, T., JAGODITSCH, M., KLINGLER, A., ș.a. Risk factors for anastomotic leakage after resection for rectal cancer. În: *Am J Surg.* 2008, 196(4), pp. 592-598.
21. AGNIFILI, A., SCHIETROMA, M., CARLONI, A. The value of omentoplasty in protecting colorectal anastomosis from leakage. A prospective randomized study in 126 patients. În: *Hepatogastroenterology*, 2004, 51, pp. 1694-1697.
22. BRANAGAN, G., FINNIS, D. Prognosis after anastomotic leakage in colorectal surgery. În: *Dis Colon Rectum.* 2005, 48, pp. 1021-1026.
23. DOEKSEN, A., TANIS, PJ., VROUENRAETS, BC., ș.a. Factors determining delay in relaparotomy for anastomotic leakage after colorectal resection. În: *World J Gastroenterol.* 2007, 13(27), pp. 3721-3725.
24. SOERENSEN, LT., JORGENSEN, T., KIRKEBY, LT., ș.a. Smoking and alcohol abuse are major risk factors for anastomotic leakage in colorectal surgery. În: *Br J Surg.* 1999, 86(7), pp. 927-931.

25. TEOH, CM., GUNASEGARAM, T., CHAN, KY., ș.a. Review of risk factors associated with the anastomosis leakage in anterior resection in Hospital University Kebangsaan Malaysia. În: *Med J Malaysia*. 2005, 60(3), pp. 275-280.
26. HOTINEANU, V., TIMIȘ, T., PALII, L., ș.a. managementul fistulelor anastomotice în chirurgia colorectală. În: *Congresul Național al Societății Române de Coloproctologie, (Iași, Romania)*, 2019, pp. 113-114.
27. AGABA, AE., DUTHIE, GS. Anastomotic leakage: experience from a colorectal unit. În: *Nigerian J of Surg Research*. 2004, 6(1), pp. 49-52.
28. CHOI, HK, LAW., WL., HO, LWC. Leakage after resection and intraperitoneal anastomosis for colorectal malignancy: analysis of risk factors. În: *Dis Colon Rectum*. 2006, 49(11), pp. 1719-1725.
29. **PLEȘCO, E.** Factorii de risc a dehiscentei anastomozei colonice (Revista literaturii). În: *Buletinul Buletinul Academiei de Științe a Moldovei Științe Medicale*. 2013, 3(39), pp. 84-93.
30. NASIRKHAN, MU., ABIR, F., LONGO, W., ș.a. Anastomotic disruption after large bowel resection. În: *World J Gastroenterol*. 2006, 12(16), p. 2497-2504.
31. PEDERSEN, EM., QVIST, N., BISGAARD, C., ș.a. Peritoneal microdialysis. Early diagnosis of anastomotic leakage after low anterior resection for rectosigmoid cancer. În: *Scand J Surg*. 2009, 98(3), pp. 148-154.
32. KOMEN, N., DE BRUIN, RW., KLEINRENSINK, GL., ș.a. Anastomotic leakage, the search for reliable biomarker: a review of the literature. În: *Colorectal Dis*. 2008, 10(2), pp. 109-115.
33. WELSCH, T., MULLER, SA., ULRICH, A., ș.a. C-reactive protein as early predictor for infectious postoperative complications in rectal surgery. În: *Int J Colorectal Dis*. 2007, 22(12), pp. 1499-1507.
34. ORTEGA-DEBALLON, P., RADAIS, F., FACY, O., ș.a. C-reactive protein an early predictor of septic complications after elective colorectal surgery. În: *World J Surg*. 2010, 34(4), pp. 808-814.
35. GARCIA-GRANERO, A., FRASSON, M., FLOR-LARENTE, B., ș.a. Procalcitonin and C-reactive protein as early predictors of anastomotic leak in colorectal surgery: a prospective observational study. În: *Dis Colon Rectum*. 2013, 56(4), pp. 475-483.
36. GHIDIRIM, GH., MIȘIN, I., **PLEȘCO, E.** Valoarea procalcitoninei în diagnosticarea dehiscentei anastomozei intestinale. În: *Arta Medica*. 2019, 3(72), pp. 126-127.

37. KILIC, M., YOLDAS, O., KESKEK, M., ş.a. Prognostic value of plasma D-dimer levels in patients with colorectal cancer. The Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland. În: *Colorectal Dis.* 2008, 10(3), pp. 238-241.
38. SUTTON, CD., MARSHALL, LJ., WILLIAMS, N., ş.a. Colo-rectal anastomotic leakage often masquerades as a cardiac complication. În: *Colorectal Dis.* 2004, 6(1), pp. 21-22.
39. HYMAN, N., MANCHESTER, TL., OSLER, T., ş.a. Anastomotic leaks after intestinal anastomosis: it's later than you think. În: *Ann Surg.* 2007, 245(2), pp. 254-258.
40. MATTHIESSEN, P., HALLBOOK, O., RUTEGARD, J., ş.a. Population-based study of risk factors for postoperative death after anterior resection of the rectum. În: *Br J Surg.* 2006, 93(4), pp. 498-503.
41. VAN WORCUM, F., TALBOOM, K., HANNINK, G., ş.a. Treatment of anastomotic leakage after rectal cancer resection: the TENTACLE-Rectum study. În: *Colorectal Dis.* 2021, 23(4), pp. 982-988.
42. JAGIELSKI, M., PAITKOWSKI, J., JARCZYK, G., ş.a. Transrectal endoscopic drainage with vacuum-assisted therapy in patients with anastomotic leaks following rectal cancer resection. În: *Surg Endosc.* 2022, 36(2), pp. 959-967.
43. ESSANI, R., BERGAMASCHI, R. Anastomotic leak in colorectal surgery: a review. În: *Gastroenterol Pol.* 2009, 16(2), pp. 123-127.
44. LODHI, FB., ş.a. Anastomotic leak after small gut surgery. În: *Professional Med J Mar.* 2006, 13(1), pp. 47-50.
45. DEKKER, JWT., LIEFERS, JF., VAN OTTERLOO, JCA., ş.a. Predicting the risk of anastomotic leakage in left-sided colorectal surgery using a colon leakage score. În: *J Surg Research.* 2011, 166(1), pp. 27-34.
46. BOLIVAR-RODRIGUEZ, MA., MAGANA-OLIVAS, F., CAZAREZ-AGUILAR, MA., ş.a. Risk factors associated to intestinal anastomotic leakage in elective surgery. În: *Cir Cir.* 2022, 90(1), pp. 84-89.
47. SNIJDERS, HS., WOUTERS, MWJM., VAN LEERSUM, NJ., ş.a. Meta-analysis of the risk for anastomotic leakage, the postoperative mortality caused by leakage in relation to the overall postoperative mortality. În: *Eur J Surg Oncol.* 2012, 38(11), pp. 1013-1019.

48. RAHBARI, NN., WEITZ, J., HOHENBERGER, W., ș.a. Definition and grading of anastomotic leakage following anterior resection of the rectum: a proposal by the International Study Group of Rectal Cancer. În: *Surgery*, 2010, 147(3), pp. 339-351.
49. BRUCE, J., KRUKOWSKI, ZH., AL-KHAIRY, G., ș.a. Systematic review of the definition and measurement of anastomotic leak after gastrointestinal surgery. În: *Br J Surg*. 2001, 88(9), pp. 1157-1168.
50. PEEL, AL., TAYLOR, EW. Proposed definitions for the audit of postoperative infection: a discussion paper. Surgical Infection Study Group. În: *Ann R Coll Surg Engl*. 1991, 73(6), pp. 385-388.
51. KULU, Y., ULRICH, A., BRUCKNER, T., ș.a. Validation of the International Study Group of Rectal Cancer definition and severity grading of anastomotic leakage. În: *Surgery*, 2013, 153(6), pp. 753-761.
52. MICCINI, M., BORGHESE, O., SCARPINI, M., ș.a. Anastomotic leakage and septic complications: impact on local recurrence in surgery of low rectal cancer. În: *Ann Ital Chir*. 2011, 82(2), pp. 117-123.
53. AHMED, A., BANERJEA, A. Anastomotic leak after elective colorectal surgery: our experience. În: *European J of Pharmaceutical and Medical Research*. 2015, 2(2), pp. 538-545.
54. МИЛЮКОВ, ВЕ., ЕФИМЕНКО, НА. Морфофункциональные особенности заживления кишечной раны при формировании различных энтеро-энтероанастомозов. În: *Хирургия*, 2004, №1, с. 38-41.
55. SHUKLA, PJ., BARRETO, SJ., PANDEY, D., ș.a. Managing leaks following anterior resections: a new classification system. În: *Hepato-Gastroenerol*. 2011, 58(109), pp. 1095-1098.
56. MIRZENAMI, AH., MIRZENAMI, R., CHANDRAKUMARAN, K., ș.a. Increased local recurrence and reduced long-term survival after anastomotic leakage; a metanalysis. În: *Colorectal Dis*. 2010, 12(Suppl 1), p. 2.
57. PLEȘCO, E., GHIDIRIM, GH., MIȘIN, I., ș.a. Dehiscentța anastomozei intestinale în chirurgia colorectală (Revista literaturii). În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei Științe Medicale*. 2012, 3(35), pp. 64-72.
58. SHOMAF, M. Histopathology of human intestinal anastomosis. În: *East Mediterranean Health J*. 2003, 9(3), pp. 413-421.

59. EMEKTZOGLU, KA., XANTHOS, T., DONTAS, I., ş.a. A research model of measuring the tensile strength of colonic anastomosis in Wistar rats. În: *Scand J Lab Anim Csi.* 2008, 35(4), pp. 313-320.
60. ZASTAVNITSKY, GH., GHIDIRIM, GH., MISHIN, I. Collagen variation left-sided colonic obstruction: experimental study in rats. În: *World J Surg.* 2009, 33(supl.1), s. 37.
61. STUMPF, M., CAO, W., KLINGE, U., ş.a. Collagen distribution and expression of matrix metalloproteinases 1 and 13 in patients with anastomotic leakage after large-bowel surgery. În: *Langenbecks Arch Surg.* 2002, 386(7), pp. 502-506.
62. ZASTAVNITSKY, GH., GHIDIRIM, GH., MISHIN, I. Collagen metabolism in experimental left-sided colonic obstruction. În: *J Jap Surg Soc.* 2009, 110(sup. 2), p. 217.
63. BINNEBOSEL, M., GROMMES, J. KOENEN, B., ş.a. Zinc deficiency impairs wound healing of colon anastomoses in rats. În: *Int J Colorectal Dis.* 2010, 25(2), pp. 251-257.
64. SYK, I., MIRASTSCHIJSKI, U., JEPSSON, BW., ş.a. Experimental colonic obstruction increases collagen degradation by matrix metalloproteinases in the bowel wall. În: *Dis Colon Rectum.* 2003, 46(9), pp. 1251-1259.
65. BROUGHTON, G., ROHRICH, RJ. Wounds and scars. În: *Selected readings in plastic surgery*, 2005, 10(7P1), p. 3(1-54).
66. VIGNALI, A., GIANOTII, L., BRAGA, M., ş.a. Altered microperfusion at the rectal stump is predictive for rectal anastomotic leak. În: *Dis Colon Rectum.* 2000, 43(1), pp. 76-82.
67. SHINE, T., WALLACK, MK. Inflammatory oncotaxis after testing the skin of the cancer patient. În: *Cancer.* 1981, 47(6), pp. 1325-1328.
68. YUEH, C., CHANG, SC., LIN, JK., ş.a. The risk factors of anastomotic leakage and influence of fecal diversion after resection of rectal cancer. În: *J Soc Colon Rectal Surgeon.* 2010, 21(1), pp. 9-16.
69. SEN, M., ANADOL, AZ., OGUZ, M. Effect of hypercholesterolemia on ezperimental colonic anastomotic wound healing in rats. În: *World J Gastroenterol.* 2006, 12(28), pp. 1225-1228.
70. SCABINI, S., RIMINI, E., ROMAIRONI, E., ş.a. Colon and rectal surgery for cancer without mechanical bowel preparation: one-center randomized prospective trial. În: *World J Surg Oncol.* 2010, nr.8, pp. 35-39.

71. ZAHARIE, F., MOCAN, L., TOMUȘ, C., ș.a. Factorii de risc ai fistulelor anastomotice după chirurgia neoplaziilor colorectale. În: *Chirurgia*, 2012, 107(1), pp. 27-32.
72. TANG, R., CHEN, HH., WANG, YL., ș.a. Risk factors for surgical site infection after elective resection of the colon and rectum: a single-center prospective study of 2,809 consecutive patients. În: *Ann Surg.* 2001, 234(2), pp. 181-189.
73. MCDERMOTT, FD., HEENEY, A., KELLY, ME., ș.a. Systematic review of preoperative, intraoperative and postoperative risk factors for colorectal anastomotic leaks. În: *BJS.* 2015, 102, pp. 462–479.
74. TSALIKIDIS, C., MITSALA, A., MENTONIS, VI., et al. Predictive factors for anastomotic leakage following colorectal cancer surgery: where are we and where are we going? În: *Curr. Oncol.* 2023, 30(3), pp. 3111–3137.
75. KIRCHHOFF, P., DINCLER, S., BUCHMANN, P. A multivariate analysis of potential risk factors for intra- and postoperative complications in 1316 elective laparoscopic colorectal procedures. În: *Ann Surg.* 2008, 248(2), pp. 259-265.
76. TELEM, DA., CHIN, EH., NGUYEN, SQ., ș.a. Risk factors for anastomotic leak following colorectal surgery: a case-control study. În: *Arch Surg.* 2010, 145(4), pp. 371-376.
77. KUMAR, A., DAGA, R., VIJAYARAGAVAN, P., ș.a. Anterior resection for rectal carcinoma – risk factors for anastomotic leaks and strictures. În: *World J Gastroenterol.* 2011, 17(11), pp. 1475-1479.
78. MATTHIESSEN, P., HALLBOOK, O., ANDERSSON, M., ș.a. Risk factors for anastomotic leakage after anterior resection of the rectum. În: *Colorectal Dis.* 2004, 6(6), pp. 462-469.
79. ASKLID, D., LJUNGQVIST, O., XU, Y., ș.a. Risk factors for anastomotic leakage in patients with rectal tumors undergoing anterior resection within an ERAS protocol: results from the Swedish ERAS Database. În: *World J Surg.* 2021, 45(6), pp. 1630–1641.
80. FERNANDES, R., SHAIKH, I., DOUGHAN, S. Outcomes of elective laparoscopic colorectal operations in octogenarians at a district general hospital in South East England. În: *World J Gastrointest Surg.* 2013, nr.5, pp. 9–11.
81. MILLAN, M., GARCIA-GRANERO, E., FLOR, B., ș.a. Early prediction of anastomotic leak in colorectal cancer surgery by intramucosal pH. În: *Dis Colon Rectum.* 2006, 49(5), pp. 595-601.

82. MAKELA, JT., KIVINIEMI, H., LAITINEN, S. Risk factors for anastomotic leakage after left-sided colorectal resection with rectal anastomosis. *În: Dis Colon Rectum*. 2003, 46(5), pp. 653-660.
83. DINDO, D., MULLER, MK., WEBER, M., ş.a. Obesity in general elective surgery. *În: Lancet*. 2003, 361(9374), pp. 2032-2035.
84. YOU, JF., TANG, R., CHANGCHIEN, CR., ş.a. Effect of body mass index on the outcome of patients with rectal cancer receiving curative anterior resection. *În: Ann Surg*. 2009, 249(5), pp. 783-787.
85. BENOIST, S., PANIS, Y., ALVES, A., ş.a. Impact of obesity on surgical outcomes after colorectal resection. *În: Am J Surg*. 2000, 179(4), pp. 275-281.
86. CASINO, PR., KILCOYNE, CM., QUYYUMI, AA., ş.a. The role of nitric oxide in endothelium-dependent vasodilatation of hypercholesterolemic patients. *În: Circulation*, 1993, 88(6), pp. 2541-2547.
87. SCHWARTZ, CJ., VALENTE, AJ., SPRAGUE, EA., ş.a. The pathogenesis of atherosclerosis: an overview. *În: Clin Cardiol*. 1991, 14(2 Suppl 1), pp. 11-16.
88. LAM, A., FLEISCHER, B., ALVERDY, J. The biology of anastomotic healing – unknown overwhelms the known. *În: J Gastrointest Surg*. 2020, 24(9), pp. 2160-2166.
89. VOLK, A., KERSTING, S., HELD, HC., et al. Risk factors for morbidity and mortality after single-layer continuous suture for ileocolonic anastomosis. *În: Int J Colorectal Dis*. 2011, nr.26, pp. 321–327.
90. ANSARI, MZ., COLLOPY, BT., HART, WG., ş.a. In-hospital mortality and associated complications after bowel surgery in Victorian public hospitals. *În: Aust N Z J Surg*. 2000, 70(1), pp. 6-10.
91. KLEIN, M. Postoperative non-steroidal anti-inflammatory drugs and colorectal anastomotic leakage. *În: Dan Med J*. 2012, 59(3), p. B4420.
92. MASTBOOM, WJ., HENDRIKS, T., VAN ELTEREN, P., ş.a. The influence of NSAIDs on experimental intestinal anastomoses. *În: Dis Colon Rectum*. 1991, nr.34, pp. 236-43.
93. DE HINGH, IH., VAN GOR, H., DE MAN, BM., ş.a. Selective cyclooxygenase 2 inhibition affects ileal but not colonic anastomotic healing in the early postoperative period. *În: Br J Surg*. 2006, nr.93, pp. 489-497.
94. INAN, A., KOCA, C., SEN, M. Effects of diclofenac sodium on bursting pressures of anastomoses and hydroxyproline contents of perianastomotic tissues in a laboratory study. *În: Int J Surg*. 2006, 4(4), pp. 222-227.

95. BENJAMIN, B., HAZUT, O., BENISH, LS., ș.a. Effect of beta blocker combined with COX-2 inhibitor on colonic anastomosis in rats. În: *Int J Colorectal Dis.* 2010, 25(12), pp. 1459-64.
96. MANTZOROS, I., KANELLOS, I., DEMETRIADES, H., ș.a. Effects of steroid on the healing of colonic anastomoses in the rat. În: *Tech Coloproctol.* 2004, 8(Suppl 1), pp. 180-183.
97. MASTBOOM, WJ., HENDRIKS, T., DE MAN, BM., ș.a. Influence of methylprednisolone on the healing of intestinal anastomosis in rats. În: *Br J Surg.* 1991, 78(1), pp. 54-56.
98. KONISHI, T., KANELLOS, I., DEMETRIADES, H., ș.a. Risk factors for anastomotic leakage after surgery for colorectal cancer: results of prospective surveillance. În: *J Am Coll Surg.* 2006, 202(3), pp. 439-444.
99. BELÎ A. Reabilitarea postoperatorie accelerată: modelul aeronautic. *Chisinau, Combinatul Poligrafic*, 2007; p. 168.
100. NAGULA, S., ISHILL, N., NASH, C., ș.a. Quality of life and symptom control after stent placement or surgical palliation of malignant colorectal obstruction. În: *J Am Coll Surg.* 2010; nr 1, pp. 45-53.
101. HOLTE, K., KEHLET, H. Epidural analgesia and risk of anastomotic leakage. În: *Reg Anesth Pain Med.* 2001, nr.6, pp. 111–117.
102. JESTIN, P., PAHLMAN, L., GUNNARSSON, U. Risk factors for anastomotic leakage after rectal cancer surgery: a case–control study. În: *Colorectal Dis.* 2008, nr.10, pp. 715–721.
103. PARK, JS., CHOI, GS., KIM, SH., ș.a. Multicenter analysis of risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic rectal cancer excision: the Korean laparoscopic colorectal surgery study group. În: *Ann Surg.* 2013, 2(57), pp. 665–671.
104. WARSCHKOW, R., STEFFEN, T., THIERBACH, J., ș.a. Risk factors for anastomotic leakage after rectal cancer resection and reconstruction with colectostomy. A retrospective study with bootstrap analysis. În: *Ann Surg Oncol.* 2011, 18, pp. 2772–2782.
105. NISAR, PJ., LAVERY, IC., KIRAN, RP. Influence of neoadjuvant radiotherapy on anastomotic leak after restorative resection for rectal cancer. În: *J Gastrointest Surg.* 2012, 16, pp. 1750–1757.
106. GARLIPP, B., PTOK, H., SCHMIDT, U., ș.a. Neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal carcinoma: effects on anastomotic leak rate and postoperative bladder

- dysfunction after non-emergency sphincter-preserving anterior rectal resection. Results of the quality assurance in rectal cancer surgery multicenter observational trial. *În: Langenbecks Arch Surg.* 2010, 395, pp. 1031–1038.
107. MCCOUBREY, AS. The use of mechanical bowel preparation in elective colorectal surgery. *În: Ulster Med J.* 2007, 76(3), p. 127-130.
108. DOU, RX., ZHOU, ZL., WANG, JP. Bowel preparation before elective surgery for colorectal cancer. *În: Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi.* 2022, 25(7), pp. 645-647.
109. PLATELL, C., HALL, J. What is the role of mechanical bowel preparation in patients undergoing colorectal surgery? *În: Dis Colon Rectum.* 1998, 41(7), pp. 875-882.
110. ZMORA, O, PIKARSKY, AJ., WEXNER, SD., ş.a. Bowel preparation for colorectal surgery. *În: Dis Colon Rectum.* 2001, 44(10), pp. 1537-1549.
111. BUCHER, P., MERMILLOD, B., GERVAZ, B., ş.a. Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery. *În: Arch Surg.* 2004, 139(12), pp. 1359-1364.
112. WILLE-JORGENSEN, P., GUENAGA, KF., CASTRO, AA., ş.a. Clinical value of preoperative bowel cleansing in elective colorectal surgery: a systematic review. *În: Dis Colon Rectum.* 2003, 46(8), pp. 1013-1020.
113. SLIM, K., VICAUT, E., PANIS, Y., ş.a. Meta-analysis of randomized clinical trials of colorectal surgery with or without mechanical bowel preparation. *În: Br J Surg.* 2004, 91(9), pp. 1125-1130.
114. CROUCHER, LJ., BURY, JP., WILLIAMS, EA., ş.a. Commonly used bowel preparations have significant and different effects upon cell proliferation in the colon: a pilot study. *În: BMC Gastroenterol.* 2008, 8, p. 54.
115. BUCHER, P., GERVAZ, P., EGGER, JF., ş.a. Morphologic alterations associated with mechanical bowel preparation before elective colorectal surgery: a randomized trial. *În: Dis Colon Rectum.* 2006, 49, pp. 109-112.
116. RAM, E., SHERMAN, Y., WEIL, R., ş.a. Is mechanical bowel preparation mandatory for elective colon surgery? A prospective randomised study. *În: Arch Surg.* 2005, 140(3), pp. 285-288.
117. POST, IL., VERHEIJEN, PM., PRONK, A., et al. Intraoperative blood pressure changes as a risk factor for anastomotic leakage in colorectal surgery. *În: Int J Colorectal Dis.* 2012, 27, pp. 765–772.
118. SENN, N. Enterorrhaphy: its history, technique and present status. *În: J Am Med Association.* 1893, 21(7), pp. 215-235.

119. HUSSAIN, A., MAHMJJID, H., NICHOLLS, J., ș.a. Continuous figure-of-eight suturing in upper and lower gastrointestinal anastomosis. În: *Singapore Med J.* 2008, 49(9), pp. 672-675.
120. ZASTAVNIȚCHII, GH. Caracteristica comparativă a două metode de anastomoză primară în condiții de colon ocluziv. Studiu experimental. În: Conferința științifică „Nicolae Anestiadi – nume etern al chirurgiei basarabiene”. *Arta medica (ediție specială)*, 2016, 3(60), pp. 19-20.
121. FINGERHUT, A., HAY, JM., ELHADAD, A., ș.a. Supraperitoneal colorectal anastomosis: hand-sewn versus circular staples – a controlled clinical trial. French Associations for Surgical Research. În: *Surgery*, 1995, 118(3), pp. 479-485.
122. ÖZOKUTAN, BH., KARAKOK, M., SARSU, SB., ș.a. The effects of continuous and interrupted intestinal sutures on anastomotic stricture formation in growing rats. În: *Adv Clin Exp Med.* 2010, 19(2), pp. 151-154.
123. MANN, B., KLEINSCHMIDT, S., STREMMEL, W. Prospective study of hand-sutured anastomosis after colorectal resection. În: *Br J Surg.* 1996, 83(1), pp. 29-31.
124. MCKEOWN, PP., TSUBOI, H., TOGO, T., ș.a. Growth of tracheal anastomosis: advantage of absorbable interrupted sutures. În: *Ann Thorac Surg.* 1991, 51(4), pp. 636-641.
125. MACRAE, HM., MCLEOD, RS. Handsewn vs stapled anastomoses in colon and rectal surgery: a meta-analysis. În: *Dis Colon Rectum.* 1998, 41, pp. 180-189.
126. KIM, JH., HAN, WH., LEE, DE., ș.a. Anastomotic leakage after resection of the rectosigmoid colon in primary ovarian cancer. În: *J Ovarian Res.* 2023, 16, p. 85.
127. YU, X., XU, L., BIN, Y., ș.a. Risk factors of anastomotic leakage after anterior resection for rectal cancer patients. În: *Cur Med Sci.* 2022, 42, pp. 1256-1266.
128. MORAN BJ, HEALD RJ. Risk factors for, and management of anastomotic leakage in rectal surgery. În: *Colorectal Dis.* 2001, 3(2), pp. 135-137.
129. BOCCOLA, MA., BUETTNER, PG., ROZEN, WM., ș.a. Risk factors and outcomes for anastomotic leakage in colorectal surgery: a single-institution analysis of 1576 patients. În: *World J Surg.* 2011, 35, pp. 186–195.
130. RICHARDS, CH., CAMPBELL, V., HO, C., ș.a. Smoking is a major risk factor for anastomotic leak in patients undergoing low anterior resection. În: *Colorectal Dis.* 2012, 14, pp. 628–633.
131. MEADE, B., MORAN, B. Reducing the incidence and managing the consequences of anastomotic leakage after rectal resection. În: *Acta Chir Iugosl.* 2004, 51(3), pp. 19-23.

132. PAKKASTIE, TE., OVASKA, JT., PEKKALA, ES., ş.a. A randomised study of colostomies in low colorectal anastomoses. În: *Eur J Surg*. 1997, 163, pp. 929-933.
133. MOZAFAR, M., SOBHIYEH, MR., HEIBATOLLAHI, M. Anastomotic leakage following low anterior resection of rectal cancer considering the role of protective stoma. În: *IJCP*. 2009, 1(2), pp. 29-33.
134. NIU L., WANG, J., ZHANG, P., ş.a. Protective ileostomy does not prevent anastomotic leakage after anterior resection of rectal cancer. În: *J Int Med Res*. 2020, 48(8), 300060520946520.
135. PEETERS, KC., TOLENAAR, RAEM., MARIJNEN, CAM., ş.a. Dutch Colorectal Cancer Group: risk factors for anastomotic failure after total mesorectal excision of rectal cancer. În: *Br J Surg*. 2005, 92(2), pp. 211-216.
136. SOETERS, PB., DE ZOETE, JP., DEJONG, CHC., ş.a. Colorectal surgery and anastomotic leakage. În: *Dig Surg*. 2002, 19(2), p. 150-155.
137. HEISS, MM., MEMPEL, W., LAUCH, KW., ş.a. Beneficial effect of autologous blood transfusion and infectious complications after colorectal cancer surgery. În: *Lancet*. 1993, 342(8883), pp. 1328-1333.
138. HANSEN, O., GRAUPE, F., STOCK, W. Prognostic factors in perforating diverticulitis of the large intestine (in German). În: *Chirurg*. 1998, 69(4), pp. 443-449.
139. Hinchey EJ, et al. Treatment of perforated diverticular disease of the colon. *Adv Surg*. 1978;12:85-109.
140. GIESSLING., U, PETERSEN, S., FREITAG, M., ş.a. Surgical management of severe peritonitis. În: *Zentralbl Chir*. 2002, 127(7), p. 594-597.
141. TAHA, A., TAHA-MEHLIZT, S., OCHS, V., ş.a. Developing and validating a multivariable prediction model for predicting the cost of colon surgery. În: *Front Surg*. 2022, 9, 939070.
142. SAGAR, PM., HARTLEY, MN., MACFIE, J., ş.a. Randomized trial of pelvic drainage after rectal resection. În: *Dis Colon Rectum*. 1995, 38(3), pp. 254-258.
143. URBACH, DR., KENNEDY, ED., COHEN, MM. Colon and rectal anastomoses do not require routine drainage: a systematic review and meta-analysis. În: *Ann Surg*. 1999, 229(2), pp. 174-180.
144. ZHOU, T., WU, XT., ZHOU, Y., ş.a. Early removing gastrointestinal decompression and early oral feeding improve patients' rehabilitation after colectostomy. În: *World J Gastroenterol*. 2006, 12(15), pp. 2459-2463.

145. MANNING, BJ., WINTER, DC., MCGREAL, G., ș.a. Nasogastric intubation causes gastroesophageal reflux in in patients undergoing elective laparotomy. În: *Surgery*, 2001, 130(5), pp. 788-791.
146. LEI, WZ., ZHAO, GP., CHENG, Z., ș.a. Gastrointestinal decompression after excizion and anastomosis of lower digestive tract. În: *World J Gastroenterol.* 2004, 10(13), pp. 1998-2001.
147. LIPSKA, MA., BISSETT, IP., PARRY, BR., ș.a. Anastomotic leakage after lower gastrointestinal anastomosis: men are at a higher risk. În: *ANZ J Surg.* 2006, 76(7), pp. 579-585.
148. ZOUARI, A., MASMOUDI, A., KHANFIR, F., ș.a. Predictive factors for anastomotic leakage after colon cancer surgery. În: *Afr Med J.* 2022, 16(42), p. 129.
149. BUUNEN, M., VELDKAMP, R., HOP, WCJ., ș.a. Survival after laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: long-term outcome of a randomised clinical trial. În: *Lancet Oncol.* 2009, 10(1), pp. 44-52.
150. HOTINEANU, A., ș.a. Rezecția laparoscopică a colonului sigmoid în colostaza cronică decompensată. *Analele Științifice ale USMF „N. Testemițanu”*, 2012, 4(13), pp. 11-15.
151. MORAN, BJ. Predicting the risk and diminishing the consequences of anastomotic leakage after anterior resection for rectal cancer. În: *Acta Chir Iugosl.* 2010, 57(3), pp. 47-50.
152. RUIZ-TOVAR, J., MORALIS-CASTINEIRASC, V., LOBO-MARTINEZ, E. Postoperative complications of colon surgery. În: *Cir Cir.* 2010, 78(3), pp. 281-288.
153. BOSTROM, P. Early postoperative pain as a marker of anastomotic leakage in colorectal cancer surgery. Observational Study. În: *Int J Colorectal Dis.* 2021, 36(9), pp. 1955-1963.
154. FANG, AH., CHAO, W., ECKER, M. Review of colonic anastomotic leakage and prevention methods. În: *J Clin Med.* 2020, 9(12), p. 4061
155. TYTHERLEIGH, M., BOKEY, L., CHAPUIS, PH., ș.a. Is a minor clinical anastomotic leak clinically significant after resection of colorectal cancer? În: *J Am Coll Surg.* 2007, 205(5), pp. 648-653.
156. LIM, M., AKHTAR, S., SASAPU, K., ș.a. Clinical and subclinical leaks after low colorectal anastomosis: a clinical and radiologic study. În: *Dis Colon Rectum.* 2006, 49(10), pp. 1611-1619.

157. DEN DULK, M., NOTER, SL., HENDRIKS, ER., ş.a. Improved diagnosis and treatment of anastomotic leakage after colorectal surgery. În: *Eur J Surg Oncol*. 2009, 35(4), pp. 420-426.
158. CAULFIELD, H., HYMAN, NH. Anastomotic Leak after low anterior resection. A spectrum of clinical entities. *FREE JAMA Surg*. 2013, 48(2), pp. 177-182.
159. KOMEN, N., MORSINK, MC., BEIBOER, S., ş.a. Detection of colon flora in peritoneal drain fluid after colorectal surgery: can RT-PCR play a role in diagnosing anastomotic leakage? În: *Iran J Microbiol*. 2009, 1(4), pp. 9-13.
160. MATTHIESSEN, P., HENRIKSSON, M., HALLBOOK, O., ş.a. Increase of serum C-reactive protein is an early indicator of subsequent symptomatic anastomotic leakage after anterior resection. În: *Colorectal Dis*. 2008, 10(1), pp. 75-80.
161. JIN, D, CHEN, L. Early prediction of anastomotic leakage after laparoscopic rectal surgery using C-reactive protein. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(22), p. e26196.
162. RAU, BM., FRIGERIO, I., BUCHLER, MW., ş.a. Evaluation of procalcitonin for predicting septic multiorgan failure and overall prognosis in secondary peritonitis: a prospective, international multicenter study. În: *Ann Surg*. 2007, 142(2), pp. 134-142.
163. JEBALI, MA., HAUSFATER, P., ABBES, Z., ş.a. Assessment of the accuracy of procalcitonin to diagnose postoperative infection after cardiac surgery. În: *Anesthesiology*, 2007, 107(2), pp. 232-238.
164. ГИДИРИМ, Г., МИШИН, И., ПЛЕШКО, Е. Роль прокальцитонина в диагностике несостоятельности толстокишечного анастомоза. *Альманах Института Хирургии имени А. В. Вишневского. Тезисы Общероссийского хирургического форума*, 2018, №1.
165. MOKART, D., SANNINI, A., BRUN, JP., ş.a. Procalcitonin, interleukin 6 and systemic inflammatory response syndrome (SIRS): early markers of postoperative sepsis after major surgery. În: *Br J Anaesth*. 2005, 94(6), pp. 767-773.
166. CHIARELLO, MM., FRANSVEA, P., CARIATI, M., ş.a. Anastomotic leakage in colorectal cancer surgery. În: *Surg Oncol*. 2022, 40, p.101708.
167. MESSIAS, BA., BOTELHO, RV., SAAD, SS., ş.a. Serum C-reactive protein is a useful marker to exclude anastomotic leakage after colorectal surgery. În: *Sci Rep*. 2020, 10, p. 1687.
168. HIRST, N., TIERNAN, JP., MILNER, PA., ş.a. Systematic review of methods to predict and detect anastomotic leakage in colorectal surgery. În: *Colorectal Dis*. 2014, 16, pp. 95–109.

169. VAN DUIJNHOFEN, EM., LUSTERMANS, FA., VAN WERSCH, JW., ș.a. Evaluation of the coagulation/ fibrinolysis balance in patients with colorectal cancer. În: *Haemostasis*, 1993, 23(3), pp. 168-172.
170. RELLA, C., COVIELLO, M., DE FRENZA, M., ș.a. Plasma D-dimer measurement as a marker of gynecological tumours: comparison with CA 125. În: *Tumouri*, 1993, 79(5), pp. 347-351.
171. TAGUCHI, O., GABAZZA, EC., YASUI, H., ș.a. Prognostic significance of plasma D-dimer levels in patients with lung cancer. În: *Thorax*, 1997, 52(6), pp. 563-565.
172. OYA, M., AKIYAMA, Y., OKUYAMA, T., ș.a. High preoperative plasma D-dimer level is associated with advanced tumour stage and short survival after curative resection in patients with colorectal cancer. În: *Jpn J Clin Oncol*. 2001, 31(8), pp. 388-394.
173. GORE, RM., BERLIN, JW., МЕНТА, U., ș.a. CT diagnosis of postoperative abdominal complication. În: *Semin Ultrasounds CT MR*. 2004, 25(3), pp. 207-221.
174. БОНДАРЬ, ГВ., и др. Профилактика несостоятельности анастомоза при хирургическом лечении больных с осложненным раком толстой кишки. În: *Вестник гигиены и эпидемиологии*, 2001, 5(1), с.103-107.
175. GHIDIRIM, GH., MIȘIN, I., PLEȘCO, E. Analiza comparativă a eficacității diferitor metode de securizare anastomozei colonice (studiu experimental). În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei (Științe Medicale)*, 2014, 3(44), pp. 84-94.
176. PARAL, J., SUBRT, Z., LOCHMAN, P., ș.a. Suture-free anastomosis of the colon experimental comparison of two cianoacrylate adhesives. În: *J Gastrointest Surg*. 2011, 15(3), pp. 451-459.
177. DALTON, D., WOODS, S. Successful endoscopic treatment of enterocutaneous fistulas by histoacryl glue. În: *Aust NZJ Surg*. 2000, 70(10), pp. 749-750.
178. GHIDIRIM, GH., MIȘIN, I., PLEȘCO, E. ș.a. Particularități morfologice a utilizării adezivului cianoacrilat pentru protecție locală a anastomozei colonice. A XXXVI-A Reuniunea a chirurgilor din Moldova „Iacomi-Răzeșu”. A VIII-A Conferința Internațională de Chirurgie. România. Piatra Neamți. În: *Volum de rezumate*, 2014, p. 96-97.
179. KAYAOGLU, HA., ERSOY, OF., OZKAN, N., ș.a. Effect of N-butyl-2-cyanoacrylate on high-risk colonic anastomoses. În: *Kaohsiung J Med Sci*. 2009, 25(4), pp. 177-183.

180. SAYGUN, O., TOPALOGLU, S., AVSAR, FM., ş.a. Reinforcement of the suture line with an ePTFE graft attached with histoacryl glue in duodenal trauma. În: *Can J Surg.* 2006, 49(2), pp. 107-112.
181. OZMEN, MM., OZALP, N., ZULFICAROGLU, B., ş.a. Histoacryl blue versus sutured left colonic anastomosis: experimental study. În: *ANZ J Surg.* 2004, 74(12), p. 1107.
182. CERDA, DG., BALLESTER, AM., ALIENA-VALERO, A., ş.a. Use of cyanoacrylate adhesives in general surgery. În: *Surg Today.* 2015, 45, pp. 939–956.
183. ПОПОВ, ВА., ПЫШКОВ, ЕА. Основные направления и особенности применения клеевых композиций в неотложной хирургии. În: *Скорая помощь,* 2002, №2, с. 39-40.
184. ХАНЕВИЧ, МД., ВАШКУРОВ, СМ., КАРАСЕВА НА., и др. Применение латексного тканевого клея при операциях по поводу злокачественных новообразований пищевода-желудочно-кишечного тракта. În: *Terra Medica Nova,* 2006, №4, с. 55-57.
185. GHIDIRIM, GH., MIŞIN, I., PLEŞCO, E., ş.a. Aprecierea eficacitatii adezivului tisular latex in protejarea anastomozei pe colon. A XXXVII-a Reuniune a chirurgilor din Moldova “Iacomi – Razesu”. În: *Volum de Rezumate.* Piatra-Neamţ. România. 2015, pp. 83-84.
186. JABS, AD., WIDER, TM., DEBELLIS, J., ş.a. The effect of fibrin glue on skin grafts in infected sites. În: *Plast Reconstr Surg.* 1992, 89(2), pp. 268-271.
187. KRAM, HB., GARCES, MA., KLEIN, SR., ş.a. Common bile duct anastomosis using fibrin glue. În: *Arch Surg.* 1985, 120(11), pp. 1250-1256.
188. COUTO, J., KROCZEK B., REQUENA, R., ş.a. Autologous fibrin glue as a sealant of the common bile duct. În: *Surgery,* 1987, 101(3), pp. 354-356.
189. SILVER, FH., WANG, MC., PINS, GD. Preparation and use of fibrin glue in surgery. În: *Biomaterials,* 1995, 16(12), pp. 891-903.
190. ЧЕРНОУСОВ, АФ., ХОРОБРЫХ, ТВ., АНТОНОВ ОН. Профилактика недостаточности анастомозов желудочно-кишечного тракта. În: *Хирургия,* 2005, №12, с. 25-29.
191. ШУРКАЛИН, Б., РУМЯНЦЕВ, О., ЛЕОНЕНКО И., и др. Использование фибрин-коллагеновой субстанции с внесенными антибактериальными препаратами в абдоминальной хирургии. În: *Consilium Medicum,* 2009, 11(8), с. 91-97.

192. SERRA, J., GAPELLA, G., ESQUIUS, J., ş.a. Experimental study of the efficacy of the endoluminal prosthesis in colonic anastomoses. În: *Int J Colorectal Dis.* 1992, 7(1), pp. 21-25.
193. TSERETELI Z., SPORN, E., GEIGER, TM., ş.a. Placement of a covered polyester stent prevents complications from a colorectal anastomotic leak and supports healing: randomized controlled trial in a large animal model. În: *Surgery*, 2008, 144, pp. 786-792.
194. SCILEPPI, T., LI, JJ., IWARA, K., ş.a. The use of Polyflex coated esophageal stent to assist in the closure of a colonic anastomotic leak. În: *Gastrointest Endosc.* 2005, 62(4), pp. 643-645.
195. MORKS, AN., HAVENGA, K., PLOEG, RJ. Can intraluminal devices prevent or reduce colorectal anastomotic leakage: a review. În: *World J Gastroenterol.* 2011, 17(40), pp. 4461-4469.
196. MEIJER, WS. VERMEULEN, J., GOSSELINK, MP. Primary resection and side-to-end anastomosis next to an end-colostomy in the management of acute malignant obstruction of the left bowel: an alternative in selected patients. În: *Tech Coloproctol.* 2009, 13(2), pp. 123-126.
197. FUKAMI, Y. Side-to-end anastomosis in a colostomy for acute malignant large-bowel obstruction: side-to-end anastomosis with a colostomy (STEC procedure). În: *Surg Today.* 2009, 39(3), pp. 265-268.
198. BAKER, JW. Low end to side rectosigmoidal anastomosis; description of technic. În: *Arch Surg.* 1950, 61(1), pp. 143-157.
199. MEALY, K., BURKE, P., HYLAND, J. Anterior resection without a defunctioning colostomy: questions of safety. În: *Br J Surg.* 1992, 79(4), pp. 305-307.
200. ANITUA, E. Plasma rich in growth factors: preliminary results of use in the preparation of future sites for implants. În: *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1999, 14(4), pp. 529-535.
201. KIRAN, NK., MUKUNDA, KS.,TILAK, TN., ş.a. Platelet Concentrates: A Promising Innovation In Dentistry. În: *J Dental Sciences and Research.* 2011, 2(1), pp. 50-61.
202. MARX, RE., CARLSON, ER., EICHSTAEDT, RM., ş.a. Platelet-rich plasma: growth factor enhancement for bone grafts. În: *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1998, 85(6), pp. 638-646.

203. MARX, RE. Platelet rich plasma: evidence to support its use. În: *J Oral Maxillofac Surg.* 2004, 62(4), pp. 489-496.
204. BIELECKI, T., GAZDZIK, TS., SZCZEPANSKI, T. Benefit of percutaneous injection of autologous platelet-leukocyte-rich gel in patients with delayed union and nonunion. În: *Eur Surg Res.* 2008, 40(3), pp. 289-296.
205. MOOJEN, DJ., EVERTS, PAM., SCHURE, RM., ș.a. Antimicrobial activity of platelet-leukocyte gel against *Staphylococcus aureus*. În: *J Orthop Res.* 2008, 26(3), pp. 404-410.
206. YOL, S., TEKIN, A., YILMAZ, H., ș.a. Effects of platelet rich plasma on colonic anastomosis. În: *J Surg Research* 2008, 146(2), pp. 190-194.
207. ПЛЕШКО, Е. Клинико-экспериментальное обоснование использования плазмы, обогащенной тромбоцитами для профилактики несостоятельности толстокишечного анастомоза. Первый съезд хирургов дальневосточного федерального округа совместно с научно-практической конференцией, посвященной 145-летию военно-морского клинического госпиталя тихоокеанского флота. În: *Тезисы*, 2017, с. 120-121.
208. PLEȘCO, E. Concentratul fibrino-trombocitar – perspectivele utilizării în chirurgia abdominală. În: *Archives of the Balkan Medical Union*, 2015, 2(suppl.1), pp. 45-52.
209. DOHAN, DM., CHOUKROUN, J., DISS, A., ș.a. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part I: technological concepts and evolution. În: *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006, 101(3), pp. 37-44.
210. BAJAJ, P. Treatment of intrabony defect with platelet rich fibrin: a case report. În: *AOSR.* 2011, 1(2), pp. 90-94.
211. DOHAN EHRENFEST, DM., BIELECKI, T., JIMBO, R., ș.a. Do the fibrin architecture and leukocyte content influence the growth factor release of platelet concentrates? An evidence-based answer comparing a pure platelet-rich plasma (P-PRP) gel and a leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). În: *Curr Pharm Biotechnol.* 2012, 13(7), pp. 1145-1152.
212. TOFFLER, M., TOSCANO, N., DEL CORSO, M., ș.a. Introducing Choukroun's platelet rich fibrin (PRF) to the reconstructive surgery milieu. În: *J Implant Adv Clin Dent.* 2009, 1, pp. 21–30.
213. SIMONPIERI, A., DEL CORSO, M., SAMMARTINO, G., ș.a. The relevance of Choukroun's platelet-rich fibrin and metronidazole during complex maxillary

- rehabilitations using bone allograft. Part II: implant surgery, prosthodontics, and survival. În: *Implant Dent.* 2009, 18(3), pp. 220–229.
214. FROUM, SJ., WALLACE, SS., TARNOW, DP., ș.a. Effect of platelet-rich plasma on bone growth and osseointegration in human maxillary sinus grafts: Three bilateral case reports. În: *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2002, 1(22), pp. 45-53.
215. SAMMARTINO, G., DOHAN EHRENFEST, DM., CARILE, F., ș.a. Prevention of hemorrhagic complications after dental extractions into open heart surgery patients under anticoagulant therapy: the use of leukocyte- and platelet-rich fibrin. În: *J Oral Implantol.* 2011, 37(6), pp. 681-690.
216. ZUMSTEIN, MA., BERGER, S., SCHOBBER, M., ș.a. Leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF) for long-term delivery of growth factor in rotator cuff repair: review, preliminary results and future directions. În: *Curr Pharm Biotechnol.* 2012, 13(7), pp. 1196-1206.
217. CIESLIK-BIELECKA, A., CHOUKROUN, J., ODIN, G., ș.a. L-PRP/L-PRF in esthetic plastic surgery, regenerative medicine of the skin and chronic wounds. În: *Curr Pharm Biotechnol.* 2012, 13(7), pp. 1266-1277.
218. HARTUNG, T. Comparative analysis of the revised Directive 2010/63/EU for the protection of laboratory animals with its predecessor 86/609/EEC - a t4 report. În: *ALTEX.* 2010; nr 4, pp. 285-303.
219. POCOCK, SJ. *Clinical Trials: A Practical Approach.* Wiley; 1983.
220. SPINEI, L. Metode de cercetare și de analiză a stării de sănătate. Metode de cercetare și de analiză a stării de sănătate. Larisa Spinei; USMF "N. Testemițanu"; *Școala de Management în Sănătate Publică. — Chișinău,* 2012, p. 511.
221. CHARLSON, ME., POMPEI, P., ALES, KL., ș.a. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. În: *J Chronic Dis.* 1987, 40, pp. 373-383.
222. CHANG, CM., YIN, WY., WEI, CK., ș.a. Adjusted age-adjusted charlson comorbidity index score as a risk measure of perioperative mortality before cancer surgery. În: *PLoS One.* 2016, 11(2): e0148076.
223. DEKKER, JWT., LIEFERS, GI., JOHAN, CA., ș.a. Predicting the risc of anastomotic leakage in left-sided colorectal surgery using a colon leakage score. În: *J Surg Research.* 2011, 166, pp. 27-34.

224. DOMENECH, PE., ROMERO, SM., ROJAS, MSA., ș.a. PROCOLE (Prognostic Colorectal Leakage): a new prognostic index to predict the risk of anastomotic leak in colorectal cancer surgery. În: *J Colitis Diverticulitis*. 2016, 1, p. 2.
225. GHIDIRIM, GH., MIȘIN, I., PLEȘCO, E., ș.a. Valoarea pronostică a scorurilor de risc pentru prognozarea dezvoltării dehiscenței anastomozei pe colon. National Congress of Surgery. În: *Chirurgia*, 2018, 113(Suppl.1), pp. 218-219.
226. EDGE, SB., COMPTON, CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. În: *Ann Surg Oncol*. 2010, 17(6), pp. 1471-1474.
227. VAN DER HAM, AC., KORT, WJ., WEIJMA, IM., ș.a. Effect of antibiotics in fibrin sealant on healing colonic anastomoses in the rat. În: *Br J Surg*. 1992, 6, pp. 525-528.
228. PLEȘCO, E. Aspecte contemporane de securizarea a anastomozei colonice prin aplicarea locală a adezivului cianoacrilat. Internațional Conference of Young Researchers Xth edition. În: *Biological and medical sciences*. 2012, p. 51.
229. GHIDIRIM, GH., MIȘIN, I., PLEȘCO, E., ș.a. Evaluarea eficacității adezivului tisular latex în securizarea anastomozei colonice (studiu experimental). A XXXV-a Reuniunea a chirurgilor din Moldova „Iacomi-Răzeșu”. A VII-a Conferința Internațională de Chirurgie. România. Piatra Neamți. În: *Volum de rezumate*, 2013, p. 58.
230. GHIDIRIM, GH., MIȘIN, I., PLEȘCO, E., ș.a. Utilizarea adezivului tisular latex pentru securizarea anastomozei colonice (studiu experimental). În: *Archives of the Balkan Medical Union*, 2014, 49(suppl. 1), pp. 35-42.
231. GHIDIRIM GH., MIȘIN, I., PLEȘCO, E., ș.a. Metoda combinată de protejarea locală a anastomozei colonice. În: *Archives of the Balkan Medical Union*, 2014, 49(suppl.1), pp. 99-100.
232. GHIDIRIM GH, MIȘIN, I., PLEȘCO, E., ș.a. Evaluarea morfologică a metodei combinate utilizate pentru protejarea locala a anastomozei colonice. Conferința științifică „Nicolae Anestiadi – nume etern al chirurgiei basarabiene”. *Arta medica (ediție specială)*, 2016, 3(60), pp. 11-12.
233. PLESHCO, E. Platelet-rich plasma for protection of colonic anastomosis: experimental study. În: *Archives of the Balkan Medical Union*, 2013, 48.(suppl. 3), p. 29.
234. GHIDIRIM, GH., MIȘIN, I., PLEȘCO, E. ș.a. Evaluarea experimentală utilizării a plasmei cu concentrația sporită de trombocite în securizarea anastomozei colonice

- (studiu experimental). În: *Archives of the Balkan Medical Union*, 2014, 49 (suppl. 1), pp. 30-35.
235. GHIDIRIM, GH., MIȘIN, I., **PLEȘCO, E.** Adeziv cianoacrilat– valoarea lui în protejarea anastomozei pe colon în experiment: pro vs contra. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei*, 2016, 3(52), pp. 74-82.
236. GHIDIRIM, GH., **PLESCO, E.**, ANESTE, E., MISIN, I. Particularitățile procesului de vindecare a anastomozei colonice protejate cu pelicula de colagen – studiu experimental. Reuniunea internațională de chirurgie. În: *Volum de rezumate*, 2016, pp. 141-142.
237. ZASTAVNIȚCHII, GH. *Rezultatele intervențiilor seriate și într-o singură etapă în tratamentul ocluziilor neoplazice de colon: tz de doct. în medicină*. Chișinău, 2012. p. 69.
238. ALBERTS, J., PARVAIZ, A., MORAN, BJ. Predicting risk and diminishing the consequences of anastomotic dehiscence following rectal resection. În: *Col Dis.* 2003, 5(5), pp. 478-482.
239. CERNAT, M., GHIDIRIM, GH., MIȘIN, I., **PLEȘCO, E.**, ș.a. Evaluarea factorilor de risc a dehiscentei anastomozei intestinale, după intervenții chirurgicale pe colon. Congresul Național de Chirurgie. În: *Chirurgia*, 2014, 109(Supl.1), pp. 86-87.
240. CONSTANTINIDES, VA., HERIOT, A., REMZI, F., ș.a. Operative strategies for diverticular peritonitis: a decision analysis between primary resection and anastomosis versus Hartmann’s procedures. În: *Ann Surg.* 2007, 245, pp. 94–103.
241. CAZACU, D., GHIDIRIM, GH., MIȘIN, I., **PLEȘCO, E.** Volvulus de sigmoid. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei (Științe Medicale)*. 2013, 3(39), pp. 60-69.
242. DEGIULI, M., ELMORE, U., DE LUCA, R., ș.a. Risk factors for anastomotic leakage after anterior resection for rectal cancer (RALAR study): A nationwide retrospective study of the Italian Society of Surgical Oncology Colorectal Cancer Network Collaborative Group. În: *Colorectal Dis.* 2022, 24(3), pp. 264–276.
243. SUZUKI, N., YOSHIDA, S., TOMOCHICA, S., ș.a. Determining the protective characteristics and risk factors for the development of anastomotic leakage after low anterior resection for rectal cancer. În: *Surg Today.* 2021, 51(5), pp. 713-720.
244. ȘOR, E., CÂRCIUMARU, P., BACALÂM, N. Concepția contemporană în aprecierea eficacității economice în chirurgia gastrointestinală. În: *Analele Științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”*, 2009, 4, pp. 31-35.

245. HAN, Z., CHEN, D., LI, Y., ș.a. Development of a risk scoring system for predicting anastomotic leakage following laparoscopic rectal cancer surgery. În: *The Clin Risk Manag.* 2021, 17, pp. 145-153.
246. GHIDIRIM, G., PALADII, I., BERLIBA, S., ȘOR, E. Scorul comorbidității Charlson ca factor de prognostic independent al tratamentului. În: *Arta Medica*, Nr.3(56) (ediție specială), Chișinău, Tipografia „Ericon”, 2015, pp. 155-156.
247. ȘOR, E. Comorbiditatea: revista literaturii. In: *Archives of the Balkan Medical Union.* 2015, 50(2) (suppl. 1), pp. 39-44.
248. DINDO, D., DEMARTINES, N, Clavien, PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. În: *Ann Surg.* 2004, 2, pp. 205-213.

Anexa 1. Stadializarea neoplaziilor colonice conform criteriilor TNM

T	Tx tumora primară nu poate fi apreciată/ T0 nu sunt date de tumora primară
	Tis Carcinoma în situ: invazia intraepitelială sau în lamina propria
	T1 tumora invadează submucoasă
	T2 tumora invadează lamina musculară proprie
	T3 tumora invadează lamina musculară proprie și țesuturi pericorectale
	T4 a tumora penetrează peritoneu visceral T4 b tumora invadează direct sau este aderată cu alte organe sau structure
N	NX Noduli limfatici regionali nu pot fi apreciate/N0 Metastaze în noduli limfatici regionali nu sunt
	N1 Metastaze în 1-3 noduli limfatici regionali N1a Metastaze în 1 nodul limfatic N1b Metastaze în 2-3 noduli limfatici N1c Depozit(e) de tumora în subseroasa, mezenter sau țesut pericolic/perirectal non-peritonizate, fără metastaze în noduli limfatici regionali
	N2 Metastaze în 4 sau mai multe noduli limfatici regionale N2a Metastaze în 4-6 noduli limfatici regionali N2b Metastaze în 7 sau mai multe noduli limfatici regionale
	M0 Metastaze la distanță nu sunt
	M1 Metastaze la distanță M1a Metastaze în un organ sau loc (ficat, pulmoni, ovare, nodul non-regional) M1b Metastaze în mai multe organe/locuri sau în peritoneu

Anexa 2. Certificat de inovator Nr. 27. Securizarea anastomozei colonice prin aplicarea locală a plasmei cu concentrația sporită de trombocite



REPUBLICA MOLDOVA
MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
CENTRUL NAȚIONAL ȘTIINȚIFICO-PRACTIC
DE MEDICINĂ URGENTĂ
(IMSP CNȘPMU)
MD-2004, mun. Chișinău, str. T.Ciorba, 1



CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 27

data 05.09.2013

de înregistrarea inovației în Registrul obiectelor proprietății intelectuale ale IMSP
CNȘPMU în conformitate cu art. 16 al Legii nr. 138-XV din 10.05.2001

**SECURIZAREA ANASTOMOZEI COLONICE PRIN
APLICAREA LOCALĂ A PLASMEI CU CONCETRAȚIA
SPORITĂ DE TROMBOCITE.**

(denumirea)

Gh. GHIDIRIM, I. MIȘIN, Elena PLEȘCO

(coautori)



Director general

Dr.hab.în med., Prof. univer. Gh.CIOBANU

mun. Chișinău



REPUBLICA MOLDOVA
MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ

CENTRUL NAȚIONAL ȘTIINȚIFICO-PRACTIC DE MEDICINĂ URGENTĂ
MD-2004, mun. Chișinău, str. T.Ciorba, 1
tel.: 23-78-84, fax: 23-53-09,
e-mail: anticamera@urgenta.md
www.urgenta.md



APROB

Director IMSP CNȘPMU

Dr. hab în med., Profesor universitar

Gh. CIOBANU

ACT DE IMPLEMENTARE

1. **Denumirea propunerii de implementare:** SECURIZAREA ANASTOMOZEI COLONICE PRIN APLICAREA LOCALĂ A PLASMEI CU CONCENTRAȚIA SPORITĂ DE TROMBOCITE

2. **De cine a fost propusă:** Academician al AȘ RM, Profesor Universitar, Dr. hab. în med. Gh.Ghidirim, Dr. hab. în med. I. Mișin, E. Pleșco, asistent universitar.

3. **Unde a fost implementată:** Secțiile de chirurgie a IMSP CNȘPMU, catedra chirurgie „N. Anestiadi”, Laboratorul Chirurgie Hepato-Pancreato-Biliară a USMF „N.Testemițanu”.

4. **Anul implementării:** 2013

5. **Bibliografie**

• Teoh CM, Gunasegaram T, Chan KY, Sukumar N, Sagap I. Review of risk factors associated with the anastomosis leakage in anterior resection in Hospital University Kebangsaan Malaysia. Med J Malaysia 2005;60(3)275-280.

• Alberts J, Parvaiz A, Moran B. Predicting risk and diminishing the consequences of anastomotic dehiscence following rectal resection. Col Dis 2003;5(5):478-482.

• Yol S, Tekin A, Yilmaz H, Küçükkartallar T, Esen H, Çaglayan O, Tatkan Y. Effects of platelet rich plasma on colonic anastomosis. J Surg Research 2008;146(2):190-194.

6. **Rezultatele folosirii metodei:** Metoda dată este utilizată pentru securizarea anastomozei colonice prin creșterea considerabilă a presiunii de explozie a anastomozei. Metoda este adresată medicilor chirurghi și merită a fi utilizată în practica chirurgicală în IMSP CNȘPMU.

7. **Eficacitatea implementării:** Majorează semnificativ presiunea de explozie a anastomozei colonice și nu amplifică procesul aderentia intra-abdominal.

Persoana responsabilă de implementare,

șef secție chirurgie Nr. 3 a IMSP CNȘPMU

Gheorghe Boghean

Anexa 3. Certificat de inovator Nr. 28. Securizarea anastomozei colonice prin aplicarea locală a adezivului tisular latex



REPUBLICA MOLDOVA
MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
CENTRUL NAȚIONAL ȘTIINȚIFICO-PRACTIC
DE MEDICINĂ URGENTĂ
(IMSP CNȘPMU)
MD-2004, mun. Chișinău, str. T. Ciorba, 1



CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 28

data 09.09.2013

de înregistrarea inovației în Registrul obiectelor proprietății intelectuale ale IMSP
CNȘPMU în conformitate cu art. 16 al Legii nr. 138-XV din 10.05.2001

**SECURIZAREA ANASTOMOZEI COLONICE PRIN
APLICAREA LOCALĂ A ADEZIVULUI TISULAR LATEX.**

(denumirea)

Gh. GHIDIRIM, I. MIȘIN, E. PLEȘCO

(coautori)



Director general

Dr. hab. în med., Prof. univer. Gh. CIOBANU

mun. Chișinău



REPUBLICA MOLDOVA
MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ

CENTRUL NAȚIONAL ȘTIINȚIFICO-PRACTIC DE MEDICINĂ URGENTĂ
MD-2004, mun. Chișinău, str. T.Ciorba, 1
tel.: 23-78-84, fax: 23-53-09,
e-mail: anticamera@urgenta.md
www.urgenta.md

APROB
Director IMSP CNȘPMU

Dr. hab. în med. Profesor universitar

Gh. CIOBANU

ACT DE IMPLEMENTARE

1. **Denumirea propunerii de implementare:** SECURIZAREA ANASTOMOZEI COLONICE PRIN APLICAREA LOCALĂ A ADEZIVULUI TISULAR LATEX.

2. **De cine a fost propusă:** Academician al AȘ RM, Profesor Universitar, Dr. hab. în med. Gh. Ghidirim, Dr. hab. în med. I. Mișin, E. Pleșco, asistent universitar.

3. **Unde a fost implementată:** Secțiile de chirurgie a IMSP CNȘPMU, catedra chirurgie „N. Anestiadi”, Laboratorul Chirurgie Hepato-Pancreato-Biliară a USMF „N. Testemițanu”.

4. **Anul implementării:** 2013.

5. **Bibliografie**

• Nagler A, Rivkind AI, Raphael J, Levi-Schaffer F, Genina O, Lavelin I, Pines M. Halofuginone, an inhibitor of collagen type-I synthesis, prevents postoperative formation of abdominal adhesions. Ann Surg 1998;227(4):575-582.

• Fielding LP, Stewart-Brown S, Blesovsky L, Kearney G. Anastomotic integrity after operations for large bowel cancer. A multicenter study. Br Med J 1980;281(6237):411-414.

• Попов ВА, Пышков ЕА. Основные направления и особенности применения клеевых композиций в неотложной хирургии. Скорая помощь 2002;2:39-40.

6. **Rezultatele folosirii metodei:** Metoda dată este utilizată pentru protejarea locală a anastomozei colonice prin creșterea semnificativă a presiunii de explozie a anastomozei. Metoda este adresată medicilor chirurghi și merită a fi utilizată în practica chirurgicală în IMSP CNȘPMU.

7. **Eficacitatea implementării:** Sporește considerabil presiunea de explozie a anastomozei colonice și nu agravează procesul aderențial intra-abdominal.

Persoana responsabilă de implementare,

șef secție chirurgie Nr. 3 a IMSP CNȘPMU

Gheorghe Boghean

**Anexa 4. Certificat de înregistrare a obiectelor dreptului de autor și drepturilor conexe.
Stadializarea evolutivă a proceselor reparative în anastomoză pe colon**



REPUBLICA MOLDOVA

Agencia de Stat pentru
Proprietatea Intelectuală

CERTIFICAT
DE ÎNREGISTRARE A OBIECTELOR
DREPTULUI DE AUTOR ȘI DREPTURILOR CONEXE

SERIA OȘ NR. 5104
DIN 10.07.2015

Eliberat în temeiul Legii nr.139/2010 privind dreptul de autor
și drepturile conexe, obiectul de pe verso a fost înregistrat în Registrul
de Stat al obiectelor protejate de dreptul de autor și drepturile conexe



Director General



CHIȘINĂU

**Anexa 5. Certificat de înregistrare a obiectelor dreptului de autor și drepturilor conexe.
Argumentarea utilizării adezivelor sintetice în protejarea locală a anastomozei pe colon**



REPUBLICA MOLDOVA

Agencia de Stat pentru
Proprietatea Intelectuală

CERTIFICAT
DE ÎNREGISTRARE A OBIECTELOR
DREPTULUI DE AUTOR ȘI DREPTURILOR CONEXE

SERIA OȘ NR. 5105
DIN 10.07.2015

Eliberat în temeiul Legii nr.139/2010 privind dreptul de autor
și drepturile conexe, obiectul de pe verso a fost înregistrat în Registrul
de Stat al obiectelor protejate de dreptul de autor și drepturile conexe



Director General



CHIȘINĂU

Declarația privind asumarea răspunderii

Subsemnata, declar pe răspundere personală că materialele prezentate în teza de doctorat sunt rezultatul propriilor cercetări și realizări științifice. Conștientizez că, în caz contrar, urmează să suport consecințele în conformitate cu legislația în vigoare.


Pleșco Elena

Semnătura

Data



INFORMAȚII PERSONALE

Nume/prenume	Elena Pleșco
 Adresa	Str. Calea Unirii 29/1, Durlești, Chișinău, Moldova
GSM	+37379464568
email	elena.plesco@usmf.md
Data nașterii	03/10/1980
Sex	femenin

EXPERIENȚA PROFESIONALĂ

Perioada	2010 – prezent
Funcția sau postul ocupat	Asistent universitar
Tipul activității	USMF „Nicolae Testemițanu”, Catedra de chirurgie nr. 1 Nicolae Anestiadi”, bl. Ștefan cel Mare 165, Chișinău, 2004, Republica Moldova, www.usmf.md

EDUCAȚIE ȘI FORMARE

Perioada	2007 – 2010
	Doctorat la specialitatea „Chirurgie” USMF „Nicolae Testemițanu”, Catedra de chirurgie nr. 1 Nicolae Anestiadi”
Perioada	2003 – 2007
	Rezidențiat specializare "Chirurgie generală", USMF „Nicolae

Testemițanu”, Catedra de chirurgie nr. 1 Nicolae Anestiadi”

Perioada 1997 - 2003

Facultatea medicină generală al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău (Republica Moldova)

COMPETENȚE PERSONALE

Limba maternă	Română, rusă		
Limbi străine	Ascultare	Vorbire	Scriere
romană	C2	C2	C2
engleză	B2	B2	B2

INFORMAȚII SUPLIMENTARE

ORCID ID <https://orcid.org/0000-0001-6779-2282>

Afilieri în cadrul
asociațiilor profesionale 2002 – Asociația Chirurgilor din Moldova „Nicolae Anestiadi”

Competențe și aptitudini
PC Windows, MS Office: Word, Excel, Power Point