

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

Cu titlu de manuscris

C.Z.U: 617 - 022.1-053.2

REVENCO INA

INFECȚIA ACUTĂ CHIRURGICALĂ LA COPIII
DE PÂNĂ LA 7 ANI

321.14 CHIRURGIE PEDIATRICĂ

Teză de doctor în științe medicale

Conducător științific:

Gudumac Eva

dr. hab. șt. med., profesor universitar,
Academician al AȘM, Om Emerit

Autorul:

Revenco Ina

CHIȘINĂU, 2015

© Revenco Ina, 2015

CUPRINS

ADNOTARE, АННОТАЦИЯ, ADNOTATION	5
LISTA ABREVIERILOR.....	8
INTRODUCERE.....	9
1. CARACTERISTICA GENERALĂ A INFECȚIEI ACUTE CHIRURGICALE GENERALIZATE LA COPII.....	16
1.1. Unele aspecte patogenetice privind evoluția infecției acute chirurgicale la copii.....	16
1.2. Formele septico-purulente. Frecvență și particularități clinico-paraclinice.....	18
1.3. Peritonita septico-purulentă. Concepte și principii patogenetice de clasificare.....	20
1.4. Principii de diagnostic și tratament în afecțiunile septico-purulente la copii	25
1.5. Importanța markerilor biochimici în diagnosticul infecției acute chirurgicale la copii.....	35
1.6. Rolul preparatelor imunomodulatoare în tratamentul infecției acute chirurgicale la copii.....	42
1.7. Concluzii la capitolul 1.....	45
2. MATERIAL ȘI METODE. CARACTERISTICA LOTULUI DE STUDIU ȘI MANAGEMENTUL CERCETĂRII.....	46
2.1. Caracteristica generală a cercetării și proiectarea lotului de studiu.....	46
2.2. Managementul diagnostic și metode clinico-paraclinice de examinare și cercetare.....	50
2.3. Identificarea particularităților morfologice și histomorfologice.....	52
2.4. Tactici medico-chirurgicale și de supraveghere.....	53
2.5. Metode de prelucrare și evaluare statistică a rezultatelor obținute.....	55
2.6. Concluzii la capitolul 2.....	55
3. PARTICULARITĂȚI CLINICO-PARACLINICE ÎN EVOLUȚIA ȘI PRONOSTICUL INFECȚIEI ACUTE CHIRURGICALE GENERALIZATE LA COPII.....	57
3.1. Caracteristica generală a infecției acute chirurgicale la copii (studiu retrospectiv).....	57
3.2. Caracteristica generală a infecției acute chirurgicale la copii (studiu prospectiv).....	62
3.3. Studiul markerilor biochimici în evoluția și pronosticul infecției acute chirurgicale...	72
3.4. Rolul citokinelor proinflamatorii și antiinflamatorii în răspunsul antiinflamator la copiii cu infecție acută chirurgicală.....	73
3.5. Influența infecției acute chirurgicale la copil asupra peptidelor cu masă moleculară medie și a substanței necrotice.....	77
3.6. Valoarea prognostică a oxidului nitric în evoluția clinică a infecției acute	

chirurgicale.....	80
3.7. Rolul ceruloplasminei și a carnosinei în etiopatogenia și fiziopatologia infecției acute chirurgicale.....	82
3.8. Relația între principalii germeni decelați și clinica la copiii cu infecție acută chirurgicală.....	86
3.9. Aspecte morfologice intraoperatorii, histomorfologice în infecția acută chirurgicală .	99
3.10. Concluzii la capitolul 3.....	99
4. CONDUITA MEDICO-CHIRURGICALĂ LA COPIII CU INFECȚIE ACUTĂ CHIRURGICALĂ GENERALIZATĂ.....	100
4.1. Tratamentul chirurgical în infecția acută chirurgicală.....	100
4.2. Terapia imunomodulatoare cu Polyoxidoniu în infecția acută chirurgicală.....	116
4.3. Evaluarea eficienței tratamentului medico-chirurgical în infecția acută chirurgicală..	118
4.4. Concluzii la capitolul 4.....	119
CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI PRACTICE.....	120
BIBLIOGRAFIE.....	122
ANEXE.....	135
ANEXA 1. ACT DE IMPLEMENTARE.....	136
ANEXA 2. ACT DE IMPLEMENTARE.....	137
ANEXA 3. CHESTIONAR MEDICAL AL PACIENTULUI.....	138
ANEXA 4. NUMĂRUL DE CAZURI CU INFECȚII CHIRURGICALE ACUTE LA COPIII DE PÂNĂ LA 7 ANI PE PARCURSUL ANILOR 2007-2013.....	141
ANEXA 5. ALGORITMUL DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT AL PNEUMONIEI BACTERIENE DISTRUCTIVE ACUTE LA COPII.....	142
ANEXA 6. ALGORITMUL DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT AL OSTEOMIELITEI HEMATOGENE ACUTE LA COPII.....	144
ANEXA 7. ALGORITMUL DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT AL PERITONITEI ACUTE LA COPII.....	146
DECLARAȚII PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII.....	148
CURRICULUM VITAE AL AUTORULUI.....	149

ADNOTARE

Revenco Ina

„Infecția acută chirurgicală la copiii de până la 7 ani”

Teză de doctor în științe medicale

Chișinău, 2015.

Teza este expusă pe 120 pagini și este constituită din introducere, patru capitole, concluzii, recomandări practice, bibliografia cu 184 surse, 7 anexe, 48 tabele și 27 figuri. Rezultatele obținute sunt publicate în 10 lucrări științifice.

Cuvintele cheie: pneumonia bacteriană distructivă acută, osteomielite hematogenă acută, peritonita acută, citokine, interleukine, Polyoxidoniu.

Domeniul de studiu: chirurgie pediatrică.

Scopul lucrării: Ameliorarea rezultatelor tratamentului medico-chirurgical în infecția acută chirurgicală la copii de până la 7 ani prin optimizarea schemelor de diagnostic, tratament și de profilaxie.

Obiectivele lucrării: Determinarea incidenței, particularităților clinico-evolutive, modificărilor bioumorale, bacteriologice și histomorfologice ce au loc în infecția acută chirurgicală la copii; elaborarea unui algoritm de diagnostic medico-chirurgical și evaluarea eficienței tratamentului modificat, comparativ cu cel tradițional.

Noutatea și originalitatea științifică: Studiul de față bazat pe o metodologie complexă clinico-paraclinică, tratament medico-chirurgical și conservativ utilizat a permis determinarea incidenței, factorilor etiopatogenici, succesiunea metodelor de examinare clinico-paraclinică și tratament a pacienților cu infecție acută chirurgicală la copii de până la 7 ani.

Problema științifică soluționată: Au fost evaluate mecanismele fiziopatologice, care stau la baza procesului acut chirurgical, s-a argumentat utilizarea metodelor de tratament, fiind elaborat un tratament selectiv complex, cu includerea preparatelor imunomodulatoare.

Semnificația teoretică a studiului: Au fost obiectivate modificările indicilor bioumorali, gradul de intoxicație endogenă, prin estimarea markerilor biochimici în serul sanguin cât și gradul de alterare a membranelor celulare în dependență de tipul infecției acute chirurgicale. Ca rezultat a fost elaborată tactica medico-chirurgicală diferențiată.

Valoarea practică a lucrării: S-a elaborat o schemă de diagnostic și tratament diferențiat în funcție de tipul infecției acute chirurgicale și al complicațiilor asociate, ce a permis ameliorarea rezultatelor tratamentului medico-chirurgical.

Implementarea rezultatelor științifice: Rezultatele obținute sunt implementate în activitatea secției chirurgie septică, reanimare chirurgicală a Centrului Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu”, a IMSP IM și C cât și în procesul didactic al Catedrei de Chirurgie, Ortopedie și Anesteziologie pediatrică a IP USMF „Nicolae Testemițanu”.

АННОТАЦИЯ

Ревенко Инна

„Острая хирургическая инфекция у детей до 7 лет”

Диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук

Кишинев, 2015

Научная работа изложена на 120 страницах и включает введение, 4 главы, библиографию из 184 источников, 7 приложений, 48 таблиц и 27 рисунков. Результаты были опубликованы в 10 научных работах

Ключевые слова: острая деструктивная бактериальная пневмония, острый гематогенный остеомиелит, острый перитонит, цитокины, интерлейкин, Полиоксидоний.

Область исследования: детская хирургия.

Цель исследования: улучшение медицинских и хирургических результатов лечения детей в возрасте до 7 лет за счет улучшения методов диагностики, лечения и профилактики осложнений.

Задачи исследования: Определение частоты, клинических и параклинических особенностей, био-гуморальных, бактериологических, гистоморфологических изменений в острой хирургической инфекции у детей и разработка диагностического медико-хирургического алгоритма и последующей послеоперационной оценки; изучение эффективности лечения с применением иммуностимулирующих препаратов по сравнению с традиционным лечением.

Научная новизна проведенного исследования: Впервые был разработан алгоритм диагностики и лечения, основанных на использовании современных средств борьбы с использованием иммуномодулирующих препаратов и профилактики осложнений.

Научная значимость: Были выяснены патофизиологические механизмы, которые генерируют острые хирургические осложнения в результате инфекции у детей.

Теоретическая значимость: Изучение биохимических маркеров в сыворотке крови позволило определить интенсивность воспалительного процесса, степень поражения клеточных мембран и подобрать дифференцированный терапевтический подход.

Практическая ценность работы: Разработаны алгоритмы диагностики и лечения в зависимости от типа инфекции и острых хирургических осложнений, что улучшило результаты медикаментозного и хирургического лечения.

Внедрение научных результатов: Полученные результаты были опубликованы в научных работах и внедрены в практику отделений Национального Научно-практического Центра Детской Хирургии „Наталия Георгиу” и в педагогический процесс Кафедры Детской Хирургии, Ортопедии и Анестезиологии Государственного Университета Медицины и Фармации „Николае Тестемицану”.

SUMMARY
Revenco Ina
„Surgical acute infection at children under 7 years”
Of the thesis for a doctors degree in medicine
Chişinău, 2015

The thesis is presented on 120 pages of basic text and consists of the introduction, four chapters, conclusions, practical recommendations, references with 184 sources, 7 annexes, 48 tables and 27 figures. The obtained results are published in 10 scientific articles.

Keywords: acute destructive bacterial pneumonia, acute hematogenic osteomyelitis, acute peritonitis, cytokines, interleukins, Polyoxidonium.

Field of study: pediatric surgery.

Purpose: To improve the results of medicinal and surgical treatment and to prevent complications owing to the improvement of diagnostics and treatment methods in managing children at the age 0 -7 depending on the type of surgical infection and its clinical features.

Objectives of study: To assess the incidence, clinical and developmental specific features, biohumoral, bacteriological, histomorphological changes and immunological etiopathogenesis of acute surgical infection in children; to develop the algorithms of diagnostics and medicinal-surgical treatment of acute surgical infection and its after-treatment assessment; to study the efficacy of treatment with immunostimulants and to compare the obtained results with those of conventional treatment.

Novelty of the research: The algorithm of diagnosis and surgical treatment based on the implementation of up-to-date immunomodulants to prevent complications was developed for the first time.

The theoretical significance: The study of biochemical markers in blood serum allowed to determine the intensity of inflammation, degree of alteration of cell membranes and differentiated therapeutic tactics.

Practical value of the thesis: The algorithms for diagnosis and treatment depending on the type of infection and acute surgical complications were developed. They improved the results of medicinal and surgical treatment.

Implementation of scientific results: The results of the study were implemented into practice in the departments of Pediatric Surgery of National Scientific and Practical Center of Pediatric Surgery “Natalia Gheorghiu” and teaching process in the Department of Surgery, Orthopedics and Pediatric Anesthesiology of Nicolae Testemiţanu State University of Medicine and Pharmacy.

LISTA ABREVIERILOR

AMU – Asistența medicală de urgență

ARDS – Acute respiratory distress syndrome

CN – Carnosina

CP – Ceruloplasmina

CSF – Factorul stimulant al coloniilor (colony stimulating factor)

ET – Endotelina

IAC – Infecție acută chirurgicală

Ig – Imunoglobulina

IL – Interleukina

MB – Markeri biochimici

MODS – Sindromul Disfuncției Multiple de Organe (Multiple Organ Dysfunction Syndrome)

MOFS – Sindromul Insuficienței Multiple de Organe (Multiple Organ Failure Syndrome)

NO – Oxidul Nitric

OHA – Osteomielita hematogenă acută

PMMM – Peptide cu masă moleculară medie

SBA – Substanțe biologice active

SCID – Sindromul de coagulare intravasculară diseminată

SIRS – Sindromul de răspuns inflamator sistemic (systemic inflammatory response syndrome)

SN – Substanța necrotică

TA – Tensiunea arterială

TGI – Tractul gastro-intestinal

TNF – Factorul de necroză tumorală

VSH – Viteza de sedimentare a eritrocitelor

INTRODUCERE

Actualitatea și importanța problemei abordate

Infecția acută chirurgicală generalizată este o urgență cu potențial fatal al cărui management medico-chirurgical depinde de stratificarea precoce a riscului pacienților. Studiile recente raportează că în prezent peste 30% de tulpini bacteriene sunt rezistente la antibiotice, în special la aminoglicozide, chinolone și cefalosporine. Este demonstrat că lipsa unui diagnostic precoce, a tratamentului adecvat și a profilaxiei duce la complicații majore, cronicizare, decese.

În conformitate cu datele statisticii internaționale și naționale expuse în literatura de specialitate, în ultimul deceniu printre cele mai frecvente și drastice infecții chirurgicale cu evoluție acută la copii se înscriu cele cu localizare pulmonară, osteogenă și peritoneală [8,11,12]. Actualitatea acestei probleme este determinată de creșterea continuă, inclusiv în Republica Moldova a morbidității, invalidității, mortalității prin infecție acută chirurgicală la copii. Statistica oficială în Republica Moldova arată că morbiditatea prin infecții septico-purulente este în creștere, și conduce la prelungirea considerabilă a duratei de spitalizare a bolnavilor de la 5,6 până la 35,4 zile, în funcție de profilul staționarului, în medie cu 14,07 zile și, bineînțeles, la pagube economice enorme [30]. În SUA, de exemplu, aceste pagube se evaluează la 5 miliarde dolari pe an. Majoritatea cercetărilor la acest subiect relevă că o cunoaștere în detaliu a acestor patologii poate duce la o tehnică chirurgicală corectă în eventualitatea apariției complicațiilor [30].

În ultimele decenii s-au obținut succese majore, atât pe plan internațional cât și național prin determinarea factorilor etiologici care declanșează afecțiunile septico-purulente, fiind acumulate experiențe în tratament, profilaxie. Totodată, unii autori afirmă că în evoluția infecției chirurgicale există forme asimptomatice cu o evoluție fulminantă, care fac ineficient tratamentul, sporind mortalitatea [1,5,83,105]. Implementarea în ultimele decenii a noilor scheme de tratament a permis ameliorarea rezultatelor precoce și la distanță a celor mai grave forme de afecțiuni septico-purulente la copii, inclusiv a celei pulmonare, osteogene și peritoneale [12,17,118].

Diversitatea opiniilor asupra frecvenței și tratamentului infecției septico-purulente este cauzată atât de aprecierea subiectivă etiopatogenetică, a criteriilor diagnostice clinico-paraclinic și morfologice cât și de particularitățile clinico-evolutive frecvent asimptomatice ale maladiei în cauză, în deosebi la copii [8,26,57,101].

Conform datelor de ultimă oră, etiologia infecției chirurgicale acute suferă neîncetat

schimbări condiționate de creșterea numărului factorilor patogeni, modificării greutateii lor specifice și a calității lor, înainte de toate a virulenței și rezistenței la preparatele antimicrobiene [17,34,65,90].

La etapa actuală problema eficacității terapiei etiotrope a infecției acute chirurgicale a devenit destul de actuală în toate țările lumii, în legătură cu creșterea rolului microflorei condițional patogene și a culturilor bacteriilor rezistente la chimioterapie. Datele literaturii de specialitate evidențiază că dezvoltarea rezistenței rămâne o particularitate biologică universală care asigură păstrarea, în particular, la bacteriile a cărui ciclu de generații și numărul înalt de populații se dezvoltă în mod specific [23,74,121].

În conformitate cu datele de literatură, una din infecțiile chirurgicale acute, frecvent întâlnite la copil este **pneumonia bacteriană distructivă acută**, care are o pondere de 15-30% din totalul pneumoniilor la copii și circa 47-52% din structura afecțiunilor septico-purulente iar în cea a letalității între 3-50% [2,18,65,142].

Unele surse de specialitate afirmă că afecțiunea inflamator-purulentă a plămânilor și a pleurei este o patologie larg răspândită, în care endotoxicoza se combină cu insuficiența respiratorie și cardiovasculară. În pofida unor succese înregistrate în tratamentul pneumoniilor distructive, unele surse de literatură de ultima oră și practica medicală, relevă că actualmente mortalitatea determinată de afecțiunile infecțioase pulmonare constituie 1,6-15,6%, iar în formele grave distructive atinge nivelul de 54% [112].

În aceeași ordine de idei unele surse de specialitate afirmă că afecțiunile infecțioase în perioada organismului în creștere frecvent cauzează modificări ale organelor și a sistemelor de organe. Datorită acestui fapt o altă problemă nu mai puțin importantă și actuală a infecțiilor chirurgicale o constituie **osteomielite hematogenă acută**. Conform datelor statistice, osteomielite în structura morbidității ale organismului în creștere se înscrie printre infecțiile chirurgicale acute pulmonare și peritoneale cu o frecvență de 30% [4,19,69,71].

În acest context, unii autori afirmă, că dacă mortalitatea s-a redus cu 1-2% din cazuri, supurațiile cronice, recidivele lasă amprente grave pe calitatea vieții, în peste 15% din cazuri [37,96,77]. Afecțiunea dată cauzează modificări ale sistemelor și organelor copilului în creștere [65,69,70,98,118]. Totodată, tactica de tratament în osteomielite hematogenă acută la copiii de vârstă fragedă rămâne una dintre cele mai dificile și nerezolvate probleme în chirurgia pediatrică. Acest fapt este determinat în mare parte de lipsa semnelor, clinico-morfologice a evoluției bolii, decurgerea atipică, dificultatea stabilirii unui contact cu copiii de vârstă fragedă care determină un procent semnificativ al erorilor de diagnostic, aproximativ în 33-60% cazuri [4,10,28,76,127]. Deși în tratamentul osteomielitei hematogene acute se

utilizează metode chirurgicale minime, prognosticul rămâne rezervat. Majoritatea autorilor relevă multiple complicații ortopedice fiind consecința osteomielitei hematogene acute, ca deformitatea și scurtimea extremităților inferioare, necroze aseptice, luxații, fracturi patologice și displazii ale articulației coxofemorale. Complicațiile au o pondere de 19,7-31,5% din copii care au suportat osteomielită hematogenă acută [72,103].

Datele bibliografice din ultimii ani denotă că totuși, una din cele mai grave infecții chirurgicale ale organismului în creștere este cea a cavității peritoneale, în special **peritonita acută**, care are o patogenie și o evoluție clinică diversă și induce dereglări semnificative clinico-paraclinice și morfo-funcționale nu doar locale ci ale organismului integral cu dificultăți semnificative în diagnostic, tratamentul de urgență și pronosticul afecțiunii [11,14,105].

În opinia majoritară factorul patogenetic primordial implicat direct în evoluția și pronosticul peritonitei este intoxicația. Conform unor opinii expuse în literatura de specialitate particularitățile clinico-morfologice și pronosticul peritonitei este determinat de intoxicația declanșată prin transportul substanțelor cu potențial toxic din intestin în cavitatea abdominală spre circuitul intern al organismului produselor de metabolism vicios: exo - și endotoxine, metaboliți bacterieni, enzime, substanțe biologice active [65,79]. În această ordine de idei unii autori afirmă că în cazurile peritonitei se formează așa numitele „cercuri vicioase” ale endotoxice, care generează sindroame de intoxicații endogene, implicate cazual în 90-95% din evoluțiile letale ale acestor pacienți [25,118,130,165,169].

Studiul efectuat la problema infecției acute chirurgicale în special la copii, denotă că agresiunea substanțelor catabolismului sporit conduce la tulburări microcirculatorii, metabolice, biochimice, hipoxie tisulară și la imunodeficiență precoce ireversibilă ce defavorizează statutul imunologic a copilului. O altă problemă o constituie lipsa eficacității terapiei etiotope a infecției chirurgicale acute, care în ultimii 10-15 ani a devenit destul de actuală, inclusiv și în Republica Moldova, fapt determinată și de creșterea rolului microflorei condițional patogene și a culturilor bacteriilor rezistente la chimioterapie. La acest subiect unii autori remarcă că dezvoltarea rezistenței rămâne o particularitate biologică universală care asigură păstrarea, în particular, la bacteriile a cărui ciclu de generații și numărul înalt de populații se dezvoltă în mod specific [23,74,121].

În ultimii ani, o importanță deosebită în studiul infecției acute chirurgicale îi revine aspectelor imunologice [48,96]. Terenul biologic al copilului depinde în mare măsură de prezența multiplelor mecanisme de apărare și de capacitatea infecției de a evita controlul sistemului imun [13,47,98]. Studiind datele literaturii în domeniul imunologiei infecției acute chirurgicale la copii,

atestăm date incontestabile vizând importanța factorilor imunologici, atât în realizarea procesului acut, cât și în perioada de reabilitare [15,81]. Totodată imunopatogenia inflamației bacteriene este neelucidată și prezintă un interes deosebit studiind modificările indicilor bio-umoral ca rezultat al administrării imunomodulatorilor [17,33,40,151,176].

Un alt impact al diagnosticului și tratamentului îl constituie complicațiile multiple ce survin în evoluția și declanșarea bolii, precum și lipsa unei metodologii a diagnosticului clinic și de laborator, în special a unor markeri biochimici și clinico-morfologici în testarea evoluției și pronosticului infecției acute chirurgicale la copii.

Așadar, diversificarea clinico-evolutivă a infecției acute chirurgicale la copil în funcție de frecvența maladiei, formele septico-purulente, complicațiile multiple, precum și opiniile contradictorii privind diagnosticul, tratamentul medico-chirurgical și pronosticul maladiei demonstrează și argumentează actualitatea și importanța problemei abordate.

Scopul studiului: Ameliorarea rezultatelor tratamentului medico-chirurgical în infecția acută chirurgicală generalizată la copii în vârstă de 0-7 ani prin optimizarea schemelor de diagnostic, tratament și de profilaxie.

Obiectivele studiului:

1. De a stabili incidența infecției acute chirurgicale la copii de până la 7 ani.
2. De a determina particularitățile clinico-evolutive ale infecției acute chirurgicale la copii de până la 7 ani în baza datelor anamnestice, condițiilor de mediu, investigațiilor clinice și paraclinice.
3. De a stabili rolul factorilor cauzali, florei microbiene, indicilor biochimici speciali, a particularităților morfologice și histomorfologice în etiopatogenia infecției acute chirurgicale la copii de până la 7 ani.
4. De a elabora un algoritm de diagnostic medico-chirurgical și de profilaxie a complicațiilor în infecția acută chirurgicală la copii de până la 7 ani și de a estima prioritatea lui în comparație cu procedeele uzuale de management diagnostic și curativ.
5. De a modela programe de tratament chirurgical, terapie antibacteriană, imunoprofilaxie, de recuperare precoce și la distanță în infecția acută chirurgicală la copii de până la 7 ani.

Noutatea și originalitatea științifică a rezultatelor obținute: Studiul de față bazat pe o metodologie complexă clinico-paraclinică, tratament medico-chirurgical și conservativ utilizat a permis pentru prima dată în Republica Moldova determinarea incidenței, factorilor

etiopatogenici, succesiunea metodelor de examinare clinico-paraclinică și tratament a pacienților din trei grupe mari de infecții acute chirurgicale la copii de până la 7 ani finalizat cu:

- Stabilirea particularităților epidemiologice și frecvenței generale a infecției acute chirurgicale în funcție de vârstă, sex, mediul social al copilului.
- Determinarea importanței particularităților biochimice și imagistice în urgența diagnosticului infecției acute chirurgicale cu localizare pulmonară, osteogenă și peritoneală.
- Demonstrarea corelațiilor directe dintre debutul acut al proceselor septico-purulente și particularitățile biochimice cu stabilirea markerilor intoxicației endogene caracterizați prin mărirea citokinelor proinflamatorii, urmată de cele antiinflamatorii.
- Identificarea particularităților morfologice și histomorfologice în funcție de topicul și activitatea procesului inflamator-distructiv pentru conturarea particularităților patogenetice ale infecției acute chirurgicale.
- Implimentarea unor noi scheme de tratament cu estimarea eficacității tratamentului în funcție de caracterul florei microbiene din procesul acut chirurgical.
- Elaborarea unui algoritm de diagnostic și tratament medico-chirurgical în dependență de infecția acută chirurgicală, gradul de afectare al organului.

Problema științifică soluționată în teză: În rezultatul studiului au fost evaluate mecanismele fiziopatologice, care stau la baza procesului acut chirurgical, s-a argumentat utilizarea metodelor noi în diagnostic, studierea markerilor biochimici ai procesului patologic, fiind elaborat un tratament selectiv complex, cu includerea preparatelor imunomodulatoare.

Importanța teoretică și valoarea aplicativă a lucrării: S-au studiat particularitățile clinico-evolutive, bacteriologice, morfologice și histomorfologice ale procesului inflamator la copil. Aprecierea indicilor biochimici, în serul sanguin (citokinelor proinflamatorii și antiinflamatorii, oxidului nitric, peptidelor cu masă moleculară medie, a substanței necrotice, ceruloplasminei și carnosinei) ne-au permis aprecierea intensității procesului inflamator, gradul de intoxicație endogenă, indicii stresului oxidativ și ai sistemului de protecție antioxidantă. Ca rezultat s-a elaborat schema administrării individuale și diferențiate a preparatelor imunomodulatoare, în dependență de proces și complicațiile asociate.

Implimentarea rezultatelor științifice: Rezultatele studiului efectuat, metodele complexe de diagnostic și principiile de tratament au fost aplicate în secțiile de chirurgie pediatrică a Centrului Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu”, a IMSP

IMșiC și în procesul didactico-pedagogic al Catedrei de Chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică a IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.

Aprobarea rezultatelor științifice: Rezultatele principale obținute au fost comunicate și discutate la următoarele reuniuni științifice: Conferința Asociației chirurgilor pediatri (Chișinău 2008, 2009, 2010, 2011, 2012, 2013); Congresul X al Asociației Chirurgilor „Nicolae Anestiadi”, R. Moldova, (Chișinău, 2007); Conferințele științifice ale colaboratorilor și studenților USMF „Nicolae Testemițanu” (Chișinău, 2008, 2009, 2010, 2011, 2012, 2013, 2014), Conferința a VI științifico-practică „Актуальные вопросы респираторной медицины”, Moscova, 12-13 martie, 2014; Congresul al XXI-lea Național din Rusia “Человек и лекарство”, 7-11 aprilie 2014; A X-a Conferință anuală, cu participare internațională din Rusia „Проблема инфекции при критических состояниях”, 29-30 mai, 2014.

Aprobarea tezei a avut loc la ședința Catedrei de Chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” (proces-verbal nr.9 din 09.10.2014) și la ședința Seminarului științific de profil „Chirurgie” IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” (proces-verbal nr. 10 din 29.10.2014).

Publicații la tema tezei: Ideile de suport și mesajul aplicativ al studiului au fost reflectate în 10 publicații științifice: 7 articole publicate în reviste științifice naționale (3 lucrări fără coautori), 3 teze în materialele congreselor internaționale.

Sumarul compartimentelor tezei

Teza este elaborată și expusă pe 120 pagini, în 2 părți (de bază și complementară).

Partea de bază a tezei este expusă în limba română pe 120 pagini și include adnotări (în limbile română, rusă și engleză), lista abrevierilor, introducere, 1 capitol (analiza situației în domeniu, rezultatele cercetărilor proprii – 3 capitole (ilustrate cu 48 tabele și 27 figuri), concluzii generale și recomandări practice.

În **Introducere** se argumentează necesitatea cercetării științifice, sunt formulate scopul și obiectivele cercetării, expunerea inovației științifice, a rezultatelor obținute care atestă importanța pentru medicină.

În **Capitolul 1, „Caracteristica generală a infecției acute chirurgicale generalizate la copii”**, se descriu rezultatele cercetărilor științifice din acest domeniu, efectuate de cercetători și savanți din alte țări. Acest capitol conține o sinteză a rezultatelor expuse în literatura de specialitate, se efectuează analiza comparativă a situației existente în patologia acută chirurgicală. Sunt analizate metodele de investigații și principiile generale de tratament în

infecția acută chirurgicală la copil. La finele capitolului este argumentată necesitatea efectuării actualei lucrări.

În **Capitolul 2 „Material și metode. Caracteristica lotului de studiu și managementul cercetării”**, se prezintă strategia de cercetare și metodele aplicate în cadrul studiului științific abordat, fiind determinate de scopul și obiectivele înaintate în lucrare. Pentru realizarea lucrării s-au selectat metode de evaluare contemporane, inclusiv determinarea parametrilor imunologici, care au permis o apreciere a statutului pacienților cu infecție acută chirurgicală în tratament complex cu preparate imunostimulatoare.

În **Capitolul 3 „Particularitățile clinico-paraclinice în evoluția și pronosticul infecției acute chirurgicale generalizate la copii”**, este redat tabloul clinic general, precum și statutul imunologic al pacienților cu infecție acută chirurgicală, supuși tratamentului complex (tratament clasic și preparatul imunomodulator, Polioxidoniu), în comparație cu grupul de pacienți cu tratament clasic. În studiu au fost selectați 200 copii cu infecție acută chirurgicală. Utilizarea Polioxidoniului în complex cu terapia standard a acționat favorabil asupra stării copiilor cu infecție acută chirurgicală, ameliorând tabloul clinic, clinico-imunologic și ducând la o reabilitare mai rapidă, cu lipsa recidivelor. Pentru determinarea evoluției afecțiunii, diagnosticarea precoce a complicațiilor, în serul sangvin s-au cercetat markerii biochimici specifici ai inflamației (endotelina-1, interleukina-1 β , interleukina-2, interleukina-4, factorul de necroză tumorală- α), ai intoxicației endogene (substanțele necrotice, peptidele cu masă moleculară medie), ai stresului oxidativ (oxidul nitric) și al sistemului de protecție antioxidantă (ceruloplasmina, carnosina). Pentru conturarea particularităților patogenetice ale infecției acute chirurgicale, identificarea particularităților morfologice și histomorfologice în funcție de topicul și activitatea procesului inflamator-distructiv s-a efectuat un studiu complex histomorfopatologic. Toți pacienții cu infecție chirurgicală luați în studiu au prezentat semne de proces inflamator și au necesitat un tratament de stimulare a sistemului antioxidant.

În **Capitolul 4 „Conduita medico-chirurgicală la copiii cu infecție acută chirurgicală generalizată”**, sunt reflectate principiile și modalitățile de abordare curativă. Diagnosticul s-a sprijinit pe evaluarea clinico-paraclinică, studiul markerilor biochimici specifici, studiu microbiologic, examenul histomorfopatologic, ce au confirmat afecțiunea. Rezultatele obținute fundamentează necesitatea aplicării terapiei complexe, cu ajutorul preparatelor imunomodulatorii.

În **compartimentul final** al tezei sunt expuse concluziile și recomandările practice, urmate de bibliografie.

1. CARACTERISTICA GENERALĂ A INFECȚIEI ACUTE CHIRURGICALE LA COPII

1.1 Unele aspecte patogenetice privind evoluția infecției acute chirurgicale la copii

Infecția acută chirurgicală generalizată, în special la copii reprezintă în continuare un capitol foarte delicat și contradictoriu privind etiopatogenia, diagnosticul și tactica medico-chirurgicală. Afecțiunile acute suscită un interes din ce în ce mai mare în ultimii ani datorită frecvenței lor majore, a unui număr apreciabil de complicații și decese. Chiar dacă s-au descoperit noi factori patogenici de gravitate (de exemplu mediatorii inflamatorii), noi tehnici de diagnostic și profilaxie, s-au creat noi speranțe de ameliorare a prognosticului prin noi concepte medico-chirurgicale [6,9,54]. Chirurgii cu preocupări în domeniul infecției chirurgicale au început să stăpânească reușit tehnicile de diagnostic și tratament medico-chirurgical, utilizând strategiile de terapie antiendotoxină, antioxidantă, anticitochine și contra altor mediatori, cât și cea a decontaminării selective a tractului digestiv, plasmafereza, etc. În prezent foarte multe subiecte, legate de stările septic acute rămân nerezolvate și constituie o temă majoră, de o mare actualitate.

Conform unor opinii Gudumac E.M. (2008), Purcaru F. (2000) ș.a., totuși rămâne dificil de a defini și de a interpreta clinic și fiziopatologic diverse stări septic, ca - sepsis, șoc septic, SIRS, MODS, etc. [32,134]. În același context unii autori Приitulo Л. (2009), afirmă faptul că reieșind din particularitățile anatomo-fiziologice ale copilului, erorile de diagnostic, tratament, profilaxie, infecția acută chirurgicală generează un șir de complicații majore, care duc la cronicizare și decese. În ultimii ani deși morbiditatea și mortalitatea au scăzut semnificativ, nu trebuie neglijat faptul că invaliditatea rămâne înaltă [8,9,112].

Este cunoscut că de-a lungul anilor s-a modificat conduita de diagnostic și tratament, au fost determinați noi factorii etiologici care declanșează afecțiunile septico-purulente, au fost acumulate noi experiențe în profilaxie. Totodată în literatura de specialitate sânt raportate numeroase forme asimptomatice cu o clinică fulminantă, care fac ineficient diagnosticul, tratamentul, sporind mortalitatea. Utilizarea cu succes de mulți autori a noilor programe de diagnostic și tratament permite o cunoaștere mai profundă a etiopatogeniei diverselor forme de afecțiuni septico-purulente la copii, ca: pneumonia bacteriană distructivă acută, osteomielite hematogenă acută, peritonita difuză totală, etc. [4,7,9,14,68,132].

Conform datelor de ultimă oră, etiologia infecției chirurgicale acute suferă în continuu schimbări condiționate de creșterea numărului microbilor patogeni, a modificării greutății lor specifice și a calității lor, înainte de toate a virulenței și rezistenței la preparatele antimicrobiene

[11,18,86]. În această ordine de idei, Andriuța V., Spînu C., Magdei M. (2003) afirmă că și în secolul prezent una din problemele majore ce favorizează ponderea infecției chirurgicale o constituie infecțiile nozocomiale ale spitalelor, care continuă să rămână încă nerezolvate și constituie una din cauzele principale ale morbidității și mortalității printre pacienții spitalizați. Prisăcari V. și coaut. (2005) relevă că incidența infecțiilor intraspitalicești este întâlnită cu variații a unei frecvențe de 5-20% [37,98,102]. În aceeași ordine de idei, Paraschiv A., Jucovschi C. și coaut. (2005) menționează că una din problemele nu mai puțin importante a infecției acute chirurgicale generalizate este eficacitatea terapiei etiotrope în legătură cu creșterea rolului microflorei condițional patogene și a culturilor bacteriilor rezistente la chimioterapie [17]. Stoleicov S. (2006), Roic E. (2008) și coaut. remarcă că dezvoltarea rezistenței rămâne o particularitate biologică universală care asigură păstrarea, în particular, a bacteriilor a cărui ciclu de generații și numărul înalt de populații se dezvoltă în mod specific [6,17].

Incidența infecțiilor intraspitalicești este cu variații între 5-20% [37,98,102]. Conform datelor OMS, efectuate în 14 țări ale lumii, nivelul de înregistrare a infecțiilor nosocomiale atinge 8,0%-21,0% din numărul bolnavilor internați. Ele conduc la majorarea bruscă a valorii tratamentului și se înscriu printre primele cauze de deces la bolnavii internați; 75,0% din totalul deceselor în staționarele chirurgicale.

Statistica oficială în Republica Moldova arată că morbiditatea prin infecții septico-purulente este în creștere, și conduce la prelungirea considerabilă a duratei de spitalizare a bolnavilor de la 5,6 până la 35,4 zile, în funcție de profilul staționarului, în medie cu 14,07 zile și, bineînțeles, la pagube economice enorme [13,65,112]. În SUA, de exemplu, aceste pagube se evaluează la 5 miliarde dolari pe an [21]. Astfel, în conformitate cu literatura de specialitate este de menționat că în prezent există o multitudine de germeni capabili să producă în special sepsisul și/sau șocul septic. Ponderea patologiei infecțioase în declanșarea unor stări grave de disfuncții multiorganice deține un procent important.

În cadrul numeroaselor studii ale patogeniei infecțiilor acute chirurgicale din ultimele decenii au fost propuse zeci de definiții și clasificări ale afecțiunilor septico-purulente. Menționăm că la Conferința chirurgilor, care a avut loc în anul 1991, în Cicago, Statele Unite ale Americii au fost adoptate categoriile principale de clasificare a sepsisului (Tabelul 1.1), care ulterior au fost pe larg acceptate în Statele Unite și Europa. La această conferință s-a ajuns la concluzia că fără infecție sepsisul nu poate exista. Introducerea termenului de SIRS (sindromul răspunsului inflamator sistemic), însemna o ascensiune în patogenia formelor generalizate de infecții. S-a efectuat sinteza lucrărilor precursorilor Schotmuller H., Bingold K. (1925), Давыдовский И. (1956) și Бочоришвили В. (1988), Bone C. și Ertel W. (1991) și s-a propus o

clasificare ce reprezintă o tentativă de a unifica terminologia ce ține de infecția generalizată inclusiv cea chirurgicală [21,67,134].

Tabelul 1.1 Semnele clinice și de laborator ale sindroamelor septice (după R. Bone)

Sindrom	Semn
Bacteriemie	Hemocultură pozitivă
Sindromul de răspuns inflamator sistemic (SIRS)	Temperatura corpului (>38°C sau < 36°C); tahicardie > 90 b/min., tahipnoe > 20 resp./min.; leucopenie < 4 x 10 ⁹ /l sau leucocitoză > 12 x 10 ⁹ /l sau mai mult de 10% de forme tinere de neutrofile.
Sepsis	Reacție sistemică la infecție (SIRS + hemocultură pozitivă).
Sepsis sever	Sepsis + disfuncție multiplă de organ (MOD).
Șoc septic	Sepsis + disfuncție multiplă de organ + hipotensiune arterială.
Sindrom de insuficiență multiplă de organ (MOF)	Compromiterea funcției organelor la bolnavul critic.

Conform unor opinii, este de remarcat faptul că în pofida implementării în practica medicală a multiplelor standarde și strategii de diagnostic, de tratament medico-terapeutic și chirurgical, permite o cunoaștere mai profundă a etiopatogeniei diverselor forme de afecțiuni septico-purulente la copii, totuși, unele din ele rămân incert rezolvate, în special infecțiile chirurgicale pulmonare, osteogene și peritoneale [14,18,134].

1.2. Formele septico-purulente. Frecvență și particularități clinico-evolutive

În opinia majoritară expusă în literatura de specialitate evoluția clinică a infecției acute chirurgicale la copii depinde de caracterul procesului patologic, localizarea acestuia, agentul cauzal, complicațiile asociate, vârsta pacientului și statutul bioumoral al pacientului.

Conform datelor din literatura de specialitate și practicii medicale cele mai frecvente infecții acute chirurgicale, care asociază modificări importante ale organismului în creștere cu evoluție gravă și severă sunt formele clinico-morfologice septico-purulente bacteriene ca pneumonia bacteriană distructivă acută, osteomielite hematogenă acută și peritonita difuză sau totală bacteriană [14,53,98,128].

În acest context, datele de literatură relevă că pneumoniile bacteriene distructive la copii înregistrează o incidență de 15-30% din totalul pneumoniilor diagnosticate la copii și o frecvență

de circa 47-52% în structura afecțiunilor septico-purulente. Conform unor surse Gudumac E. (2000), Babuci V. (2004), ponderea lor în structura letalității bolnavilor cu afecțiuni septico-purulente oscilează între 3-50% [1,3,4,9]. Bremen și Van Loone în 1962 au demonstrat că un loc important în apariția distrucțiilor pulmonare îl dețin asociațiile bacteriene și virale. Mulți autori indică că pneumoniile stafilococice se dezvoltă pe fondalul infecțiilor virale - Vialatte (1962), Vandler (1997). Totodată, multiple referințe bibliografice analizate menționează creșterea în ultimii ani a numărului de pneumonii Gram-negative, de etiologie mixtă (virale și bacteriene) [5,28,79]. Totuși, circa 80% din totalul pneumoniilor bacteriene sunt determinate de agresivitatea *Staphylococcus aureus* și *Klebsiella pneumoniae* [15,29]. Toxinele (necrotoxina, hemotoxina, enterotoxina, stafilolizina), precum și fermenții de agresiune (koagulaza, hialuronidaza stafilococică, lecitinaza) pe care le produc acționează rapid, fără prezența perioadei de incubare, conducând la necroza țesuturilor în decurs de 24-48 ore [48,60]. De asemenea în opinia unor surse Исаков Ю., Степанов Э. (1998) afirmă că, afectarea inflamator-purulentă a pulmonilor și a pleurei rămâne o patologie frecvent răspândită, în care endotoxicoza de rând cu insuficiența respiratorie și cardio-vasculară fac deseori prognosticul discutabil. În același context autorii afirmă că chiar dacă s-au înregistrat succese în tratamentul pneumoniilor distructive, mortalitatea lor constituie 1,6-15,6%, iar în formele grave atinge nivelul de 54 % [3,8,19,65].

O problemă nu mai puțin importantă în evoluția clinică a infecțiilor chirurgicale septico-purulente la copii o constituie infecția osteogenă – osteomielita hematogenă acută. În opinia majoritară, osteomielita hematogenă acută la ora actuală rămâne una dintre cele mai grave boli ale copilăriei, în unele cazuri ducând la invalidizare și handicapul copilului. Unii autori Zamfir T. (2000) și Абаев Ю. (2004) afirmă că osteomielita hematogenă acută a fost și rămâne până în prezent o boală caracteristică pentru organismul în creștere, datorită atât vulnerabilității agenților infecțioși, cât și statutului imunologic al copilului. Conform datelor statistice, ea ocupă locul II în structura infecțiilor acute septico-purulente la copii [13,86,105]. Acest fapt, în pofida mortalității reduse cu 1-2% cazuri, este dictat atât de formele atipice evolutive ale osteomielitei acute, cât și de consecințele ei ca supurațiile cronice și recidivele, lăsând amprente clinico-morfologice grave pe viață cu o frecvență de peste 15% cazuri [14,57,134].

Rămâne un subiect nerezolvat diagnosticul și tratamentul osteomielitei hematogene acute la copiii de vârstă fragedă. Formele atipice a osteomielitei hematogene acute la copii cauzează un procent mare al erorilor de diagnostic, aproximativ în 33-60% din cazuri [5,9,13]. Chiar dacă în tratamentul osteomielitei hematogene acute se utilizează metode chirurgicale adecvate, iar prognosticul rămâne rezervat.

O altă problemă de importanță vitală în infecția acută chirurgicală la copii o constituie infecția peritoneală ca formă clinico-morfologică – peritonita acută. Conform datelor din literatura de specialitate peritonita acută, ca și formele menționate asociază modificări importante ale organismului în creștere [5,19]. Printre factorii decisivi implicați în patogenia peritonitei sânt enumerate în prim plan endotoxinele, metaboliții bacterieni, enzimele, substanțele biologic active ce induc dereglările metabolice și accentuarea celor catabolice [16,56,101]. În opinia majoritară în rezultatul substanțelor catabolismului modificat sporesc tulburările microcirculatorii, acidoza metabolică, blochează sistemele de detoxicare, de excreție, imunoprotecție și cauzează insuficiența multiorganică cu instalarea endotoxicozei care la rândul ei generează sindroame de intoxicații endogene, implicate cazual în 90-95% din evoluțiile letale ale acestor pacienți [6,13,20,75].

În aspectul clinico-evolutiv și morfologic peritonita, comparativ cu infecția septico-purulentă pulmonară și osteogenă la fel caracterizată prin procese inflamatorii distructive, manifestată prin procese inflamatorii acute ale peritoneului visceral și parietal a cavității abdominale în întregime, cunoscută ca peritonită generalizată sau difuză, și/sau a unei părți peritoneale clasată în literatura și practica medicală ca peritonită localizată sau abces intraperitoneal. În funcție de originea etiopatogenetică a procesului inflamator peritoneal acut este frecvent cauzată de un șir de agenți etiologici, ca cei infecțioși (bacterii, funghi), chimici (suc gastric, etc.), traumatici, prezența corpurilor străini etc. [61,89,93].

Așadar, în conformitate cu datele de literatură și ale observațiilor practice la acest subiect unele din cele mai vulnerabile procese septico-purulente în infecția acută chirurgicală la copii sunt cele cu localizare pulmonară, osteogenă și în special peritoneală, frecvent întâlnită la copii de vârstă fragedă. Acest fapt este dictat în perioada de creștere și de relațiile patogenetice ale peritonitelor cu afecțiunile sistemice.

1.3. Peritonita septico-purulentă în relațiile cu afecțiunile sistemice. Conceptele și principiile de clasificare.

Problema peritonitei acute, ca una din cele mai vulnerabile afecțiuni, generate de o multitudine de factori au făcut obiectul multor cercetări conceptuale diferite. Pe parcursul ultimilor decenii au fost întreprinse și efectuate mai multe clasificări bazate pe aspectele etiologice, evolutive, morfologice și a manifestărilor clinice.

Este de menționat că diversitatea clinico-morfologică și ale manifestărilor clinice în peritonita acută este determinată de particularitățile anatomo-fiziologice ale cavității

abdominale, reprezentată de peritoneul parietal și visceral. Peritoneul acoperă partea internă a peretelui abdominal, a diafragmului, spațiul retroperitoneal și pelvin (peritoneul parietal), cât și suprafața organelor intra-abdominale (peritoneul visceral) care poate condiționa o generalizare rapidă a infecției și a procesului inflamator. În funcție de sexe, la copii de sexul feminin comparativ cu cel masculin peritoneul comunică per continuitate cu mucoasa trompelor uterine (comunicare cu exteriorul), fiind un risc a contaminării organelor genitale, cu consecințe grave inclusiv la distanță (fertilitatea), acces de pătrundere intraperitoneală a infecțiilor genitale. În acest context, unii autori Becmeur F. și Brientz J. (2009) afirmă că o componentă fiziologică a peritoneului este și prezența fluidului, în cantitate de 50ml, având componența asemănătoare limfei, ce contribuie la mobilitatea viscerelor, în special a anselor intestinale.

În conformitate cu datele de literatură de specialitate internațională și autohtonă, peritonitele acute difuze ca rezultat al contaminării cavității peritoneale se pot asocia primar (fără o cauză de contaminare) sau secundar (datorită contaminării focar preexistent visceral intraabdominal). Peritonitele primitive sau peritonitele spontane, au sursa de contaminare extraperitoneală, iar transportul agentului patogen este pe cale circulatorie. Spre deosebire de peritonitele secundare la care asocierea microbiană este obligatorie, peritonitele primitive sunt de origine monomicrobiană. Unele surse relevă că printre agenții microbieni mai frecvent întâlniți în prezent la copii sânt Streptococul Hemolitic și Pneumococul urmat în ordinea incidenței de E. Coli, coci Gram Pozitivi și Anaerobi.

Comparativ cu peritonita acută primitivă peritonitele secundare sunt cauzate de infecțiile intraperitoneale (80% – în perforațiile organelor cavitate și în afecțiunile inflamatorii ale altor organe intraperitoneale; în 20% – ca o complicație postoperatorie) [2,4,10,46,94]. Studiile efectuate în ultimile decenii la problema peritonitelor denotă că, cauzele peritonitelor secundare sânt apendicitele acute distructive și traumatismele abdominale ca: perforația stomacului și duodenului (ulcer), a intestinului subțire (enterocolita ulcero-necrotică a nou-născutului), a colonului în afecțiuni inflamatorii (diverticulite, colite) sau tumorale (supurații neoplazice difuze în peritoneu, perforații ale tumorii sau metastaze); în pancreatita acută – datorită translocației microbiene din intestin determinată de procesul chimic de autodigestie (sunt în general mascate de manifestările pancreatitei), peritonitele de origine genito-urinară și postoperatorii, contaminare directă la etapele intervenției chirurgicale, dehiscența anastomozelor, contaminarea biliară cu sau fără perforația colecistului [4,23,50,112].

În opinia majoritară expusă în literatura de specialitate la problema patogeniei peritonitei, agresiunea bacteriană, indiferent de sursa contaminării, determină un răspuns inițiat de mastocitele membranei peritoneale. Are loc eliberarea de histamină, precum și a altor citokine ce

determină o hiperpermeabilitate a pereților vasculari cu exsudarea în interiorul cavității peritoneale a plasmei bogate în fibrinogen. Concomitent se produce procesul de diapedeză a polimorfonuclearelor. La această etapă, paralel cu fenomenul exsudării are loc și reabsorbția parțială a lichidului peritoneal împreună cu numeroși produși toxici. Metabolismul celular al membranei peritoneale este perturbat de creșterea producției de lactat, consumului de oxigen și glucoză. Necesitățile sporite de oxigen și modificările microcirculației determină hipoxia tisulară, care este una din cauzele formării de aderențe (împreună cu coagularea fibrinei exsudante) și favorizează asocierea florei anaerobe. Ca urmare tubul digestiv este infiltrat direct în procesul inflamator care afectează peretele intestinal. Deci, odată cu creșterea rezistenței vasculare mezenterice sub acțiunea mediatorilor inflamatori, fluxului sanguin mezenteric, se instalează hipoxia, ischemia intestinală ce contribuie la creșterea translocației bacteriene prin disfuncția mucoasei intestinale și la producerea ulceratiilor. Disfuncțiile reologice și de coagulare (SCID) produc deasemenea perturbări de irigare sangvină a peretelui tubului digestiv. Ca urmare a acestui fapt, se instalează pareza cu distensie și acumulare de lichide atât în peretele intestinului (edem) cât și intraluminal (diminuarea absorbției).

Răspunsul inflamator general al gazdei se desfășoară prin apariția, acțiunea și efectul unor produși circulanți și prin componența celulară. Producții circulanți implicați în răspunsul inflamator general sunt: imunoglobulinele, sistemul complement și citokinele. Componentele celulare cele mai importante sunt: macrofagele, mastocitele și celulele endoteliale [19,34,60,92]. Endotoxina bacteriilor activează complementul pe calea clasică prin componența lipidică și polizaharidică. Activarea complementului duce la generarea anafilatoxinei (C3 și C5) care induce vasodilatația, contractia musculaturii netede și modulează răspunsul imun. Endotoxinele stimulează macrofagele care produc interleukina (IL-1), care inițiază răspunsul organismului gazdă la infecția bacteriană. IL-1 induce activarea limfocitelor, induce coagularea intravasculară, și, în final, producerea prostoglandinelor, leucotrienelor și a factorului activator al trombocitelor. Un alt răspuns la endotoxină este factorul de necroză tumorală (TNF), care distruge celulele tumorale, mediază inflamația, stimulează limfokinele, activează fagocitele. Macrofagele stimulate de endotoxină produc și factorul stimulant al coloniilor (CSF-colony stimulating factor), limfocitele B. CSF reglează proliferarea și diferențierea celulelor măduvei osoase, crește activitatea fagocitară a macrofagelor, sinteza prostoglandinelor. Macrofagele produc interferonul prin stimularea IL-1, IL-2. Recent, din datele literaturii s-a evidențiat rolul macrofagelor în producerea endorfinelor, care intervin în producerea hipotensiunii și a șocului septic. În final, distrugerea bacteriilor are loc printr-un proces de citotoxicitate în care sunt implicați radicalii de oxigen, oxidul de azot, proteazele și lizozimul. Efectul favorabil al acestui proces inflamator

poate scăpa de sub controlul factorilor autoregulatori și poate determina el însuși insuficiența multiorganică conducând la deces. În cadrul acestor modificări fiziopatologice de ordin general, există modalități specifice de răspuns din partea diverselor aparate și organe.

Răspunsul metabolic apare ca o consecință a agresiunii și este coordonat de sistemul neuroendocrin. În linii mari, ciclurile metabolice sunt accelerate și creșterea necesității tisulare în oxigen și în aceste condiții în care, capacitatea plămânilor și cordului de a satisface aceste nevoi crescute este diminuată. Se instalează o stare de hipoxie relativă, care determină transformarea ciclurilor aerobe (mai ales în metabolismul glucidelor) în cicluri anaerobe și drept consecință producerea de acid lactic cu apariția acidozei [1,25,78,130].

În paralel cu procesele inflamatorii peritoniale, în peritonitele acute frecvent se înregistrează dereglări și a altor sisteme în special cardio-vascular, respirator și renal. Autorii Викторов В., Миронов П. (2002) menționează faptul că răspunsul cardio-vascular este determinat de două particularități patogenetice ca hipovolemia și acidoza.

În această ordine de idei autorii Purcaru F., Georgescu S. și coaut. (2009) afirmă că, hipovolemia determină scăderea returului venos și tulburări de perfuzie a miocardului, cu atât mai evidente, cu cât există eventuale leziuni coronariene preexistente. Consecința este hipotensiunea, creșterea pulsului și chiar apariția tulburărilor de ritm. Aceste manifestări cedează după o umplere adecvată a patului vascular.

Referitor la a doua particularitate patogenetică, ea este determinată de evoluția acidozei care la rândul ei perturbază echilibrele de membrană a fibrei miocardice și drept consecință scade forța de contracție a pompei cardiace, modificări mai greu de corectat. Efectele hipovolemiei și deficitului de pompă sunt parțial determinate de vasoconstricție [11,90,136].

Totodată, datele literaturii de specialitate relevă că **răspunsul respirator** este condiționat și de factorul mecanic, ca rezultat al distensiei abdominale și durerea peritoneală în timpul excursiilor inspiratorii, hipoxie și acidoză. Efectul clinic este tahipneea și perturbarea raportului ventilație-perfuzie. Napolitano L., Ferrer T. și coaut. (2010) afirmă că, circulația sangvină în ariile pulmonare neventilate (atelectazie bazală) sau prost ventilate realizează efectul de șunt cu accentuarea hipoxiei și acidozei. Lezarea endoteliului vascular din parenchimul pulmonar interstițial crește sindromul de umplere alveolară, compromise și mai mult hematoza cu apariția deresei respiratorii (ARDS) [4,19,82,98].

În această ordine de idei unii autori Vincente A.A., Martinez A. și coaut. (2012), cu referință la **răspunsul sistemului renal** afirmă că acesta se datorește atât hipovolemiei și scăderii debitului cardiac cât și hipersecreției de ADH și aldosteron în peritonite. Efectul clinic este determinat de scăderea filtratului glomerular, creșterea reabsorbției la nivelul tubilor,

scăderea și pierderea ionilor de Kalium cu conservarea apei și ionilor de Natriu. Acest mecanism de insuficiență renală este inițial funcțional și contribuie la instalarea stării de acidoză metabolică. Ulterior celulele tubilor renali se pot necrotiza iar insuficiența renală devine organică [31,36,71,110].

Conform surselor bibliografice actualmente clasificările afecțiunilor septico-purulente peritoneale sunt bazate pe particularitățile etiologice, patogenetice, clinice și morfologice [9,19,27,65,109]. Pe larg sunt utilizate în practica medicală clasificarea propusă de Альхимович В.Н. și coaut. (2001), care conform particularităților patogenetice este divizată:

1. Peritonita primară (primitivă): infecția adesea monomicrobiană a fluidului peritoneal, fără prezența unei perforații viscerale (frecvent sursa bacteriană este extraperitoneală, contaminarea fiind hematogenă sau limfatică);
2. Peritonita secundară (cea mai frecventă formă): infecția peritoneală cu sursă intraabdominală, determinată de pătrunderea florei microbiene în cazul afecțiunilor chirurgicale sau trauma organelor cavității abdominale, de obicei polimicrobiană;
3. Peritonita terțiară: dezvoltată consecutiv tratamentului realizat pentru o peritonită secundară (reprezintă fie un eșec al răspunsului inflamator al gazdei, fie o consecință a suprainfectării).

De asemenea sunt cunoscute și utilizate în practica medicală clasificările după alte criterii:

1. După evoluția clinică: acută și cronică.
2. După gradul de răspândire:
 - a. peritonita locală – ocupă o singură regiune a cavității abdominale,
 - b. peritonita difuză – ocupă 2-5 regiuni a cavității abdominale,
 - c. peritonita totală – afectarea totală a peritoneului.
3. După particularitățile microbiologice: nespecifică, specifică, aseptică, canceromatoasă, parazitară, reumatică, granulomatoasă și criptogenă.
4. După criteriul morfopatologic:
 - a. peritonita lichidiană (majoritatea),
 - b. peritonita plastică (răspunsul la agresiune se face printr-un proces aderențial fibrogen, situație întâlnită în cazul plastronului).
5. După caracterul exsudatului peritoneal: seroasă, fibrinoasă, purulentă și hemoragică.

Autorii menționează că peritonita secundară mai reprezintă consecința contaminării peritoneale cu punct de plecare într-un organ din interiorul cavității peritoneale.

- a. traumatismul (închis sau deschis) este posibilă cauză de peritonită secundară bacteriană.

b. inflamația seroasei peritoneale este pareza tubului digestiv, cu întreruperea tranzitului pentru materii fecale și gaze; stază gastrică, greață, vărsături, etc. Uneori se constată însă tranzit intestinal accelerat prin iritație peritoneală.

1.4. Principiile de diagnostic și tratament în afecțiunile septico-purulente la copii

Actualmente există un complex de metode clinico-paraclinice și radio-imagistice pe larg utilizate în practica medicală a diagnosticului infecției acute chirurgicale la copii. În conformitate cu opinia majoritară expusă în sursele bibliografice, diagnosticul se bazează în prim plan pe datele clinice.

În această ordine de idei unii autori Angelescu N. și coaut. (2001), la problema diagnosticului infecției septico-purulente pulmonare relevă că, diagnosticul clinic al **pneumoniei bacteriene distructive acute** la copii se confruntă în practică de dificultăți variate, legate de caracterul neomogen al formelor clinice, precum și de existența unor forme asimptomatice. Suspiciunea clinică este confirmată uneori semnificativ, alteori decisiv, de prezența în antecedente a unor puseuri acute asemănătoare de infecție respiratorie virală [16,43,89,101].

Autorii remarcă că inițial la etapa clinică, importanța primordială a examenului clinic se bazează în general pe următoarele criterii diagnostice:

- *Subiective* bazate pe totalitatea elementelor patologice pulmonare expuse de bolnav sau părinți;
- *Obiective* bazat pe particularitățile examenului fizic în perioada de stare a bolii;

Particularitățile evolutive ale maladiei în cadrul examinărilor generale, în special în formele medii-severe de boală, sunt caracterizate de modificările variate ale stării de conștiență, febră, tegumentele calde și umede, față congestivă, tegumentele subicterice, limba uscată și cu depozite, distensie abdominală, meningism.

Referitor la particularitățile fiziopatologice ale sistemului respirator, autorii menționează că acestea sunt variate și diferă de la caz la caz, fiind în raport direct cu stadiul evoluției bolii [15,43,78]. Conform acelor surse în pneumoniile lobare pot fi identificate toate elementele unui sindrom de condensare ca: reducerea amplianței respiratorii de partea bolnavă, matitate sau submatitate, vibrațiile vocale bine transmise sau accentuate în zona cu sonoritate modificată, respirație suflantă sau suflu tubar și raluri crepitante multe, accentuate de tuse.

În această ordine de idei unii autori Cacksen H. și Osturk M., menționează că datele clinice, comparativ cu cele obiective pot fi incomplete, în raport cu răspândirea procesului pneumonic și stadiul leziunii alveolare, cu localizarea lobară sau segmentară și evoluția bolii.

Dacă afectarea pleurală este semnificativă, pot apărea frecături pleurale sau semne de revărsat pleural. La acest subiect autorii deasemenea menționează că, concomitent în afecțiunile septice pulmonare, datorită particularităților anatomico-fiziologice o semnificație în diagnostic are și sistemul cardio-vascular. Blyth D.F. (2012) relevă că, în cadrul examinărilor obiective ale sistemului cardio-vascular poate atesta o tahicardie moderată, concordată cu febră, zgomotele cardiace rapide și adesea hipotensiune arterială puțin simptomatică. În formele severe de pneumonie se pot găsi tahiaritmii, în special atriale, semne de miocardită însoțită sau nu de insuficiență cardiacă, hipotensiune arterială semnificativă sau chiar colaps circulator.

Cu referință la diagnosticul paraclinic de laborator și radio-imagistic în opinia majoritară se afirmă că de regulă în perioada acută este prezentă o leucocitoză (frecvent între 12.000- 25.000 mmc) cu deviere spre stânga a formulei leucocitare și dispariția eozinofilelor. VSH este sporit, uneori peste 100 mm/oră, iar fibrinogenemia sau alte reacții de fază acută, sunt crescute. Ureea sangvină poate fi crescută tranzitor, prin hipermetabolism, hipovolemie, și mai rar, prin alterare renală.

Odată cu implementarea în practica medicală (Seley (1960) și Clansnitzer (1961)) a metodelor tehnologice radio-imagistice prin utilizarea pe larg a celor radiografice, diagnosticul a devenit cu mult mai cert. Unii autori menționează că, exploarările radiologice ale cutiei toracice oferă criterii obiective în patologia bronho-pulmonară, caracterizate prin accentuarea particularităților morfologice ale dispozitivului bronho-vascular dereglări de transparență, afectarea pleurei, micșorarea în volum a regiunii afectate, deplasarea organelor mediastinului spre regiunea afectată, micșorarea spațiului intercostal, aprecierea unor formațiuni voluminoase ș.a. [19,28].

O realizare mare al științei medicale din ultimul deceniu este implementarea în practica medicală a tomografiei computerizate. Datorită acestei metode s-a obținut posibilitatea lărgirii diagnostice în aprecierea particularităților morfologice imagistice ale parenchimului pulmonar, în special în determinarea localizării nivelului afectării pleurale. Autorii de asemenea menționează că tomografia computerizată este folosită cu succes în diferite domenii ale medicinei pe larg și poate fi utilizată în diagnosticul patologiei pulmonare în deosebi la copii de vârstă mică [151].

În același context Гисак С.Н. și coaut. (2009) afirmă că, în pofida tabloului radio-imagistic comun al pneumoniei cu un sindrom de condensare febril și o imagine radiologică lobară sau segmentară, este necesar efectuarea unui diagnostic diferențial cu unele patologii care pot avea tangențe radio-imagistice asemănătoare, și în prim plan cu lobita sau pneumonia

tuberculoasă; neoplasmul pulmonar cu sau fără atelectazie; hernia diafragmatică; chistul hidatic pulmonar infectat și/sau chistul pulmonar congenital, ș.a. [56,92].

La acest subiect se menționează că de o importanță semnificativă în efectuarea unui diagnostic cert și diferențiat în scopul evaluării funcționale a circulației sangvine regionale, atât în diverse stări patologice pulmonare cât și în procesele septice, sunt metodele mininvazive ca scintigrafia pulmonară. Autorii de asemenea relevă rolul scintigrafiei și în monitorizarea și prognozarea efectului funcțional postoperator după intervențiile chirurgicale pe plămâni [152].

Cu referință la tratamentul infecțiilor septico-pulmonare opinia majoritară expusă în literatura de specialitate pledează pentru o tactică medico-chirurgicală complexă. Tratamentul de elecție fiind cel terapeutic și/sau chirurgical. Referitor la tratamentul terapeutic Гельфанд Е.Б., Гологорский В. А. și coaut. (2009) indică necesitatea incontestabilă din start a unei terapii antimicrobiene și măsuri de îngrijire generală, tratament simptomatic și al complicațiilor. Preparatele antimicrobiene trebuie să aibă acțiune bactericidă atât la germenii aerobi, cât și cei anaerobi. Pneumonia răspunde repede, cu defervescență în 2-3 zile, la Penicilinele inhibitor protectoare, fiind indicată monoterapia empirică în pneumoniile bacteriene distructive acute [76,108]. În acest context autorii menționează că, tratamentul cu inhibitori B-lactamaze (Ampicilină/Sulbactam, Amoxicilină/Sulbactam, Cefoperazon/Sulbactam), Cefalosporine de generația III-IV, sunt preparate foarte active față de stafilococi și anaerobi. Dar în prezent mulți anaerobi sunt toleranți față de Cefalosporine. Din aceste considerente autorii propun utilizarea Cefalosporinelor în combinație cu Clindamicina sau Metronidazolul. În abcesele pulmonare sunt binevenite antibioticele din grupul carbapenemelor (Imipenem, Meropenem, Ertapenem, ș.a.). Deasemenea antibioticoterapia va fi indicată atât parenteral cât și local, intrapleural și/sau intrapulmonar [153].

Cochran J.B., Tecklenburg F.W. (2008), Гисак С.Н. și coaut. (2009) afirmă importanța semnificativă a tratamentului general, simptomatic și menționează că în cazurile de stare toxică, în special în pneumoniile extinse sau în afecțiunile pulmonare asociate cu hipoxemie se recomandă administrarea de Oxigen pentru 24-36 ore. În deshidratare și tulburări electrolitice, în urgența terapeutică este necesară hidratarea corectă pe cale orală sau parenterală. În cazurile cu predominarea sindromului toxic general și hipotensiune arterială se recomandă efectuarea unui control al hipotensiunii arteriale prin administrarea de lichide parenteral și Dopamină (3-5 microg/min/kgcorp) sau Efortil i.v. și/sau administrarea corticosteroizilor parenteral (Hemisuccinat de Hidrocortizon 100-200 mgr i.v. la 6-8 ore) [45,76]. În această ordine de idei, unii autori menționează că terapia dezintoxicantă infuzională constă în infuzie de sol. Glucoză 5-10%, sol. Novocaină 0,25%, Vitaminele gr. B și C, sol. Ringher, fiind efectuată conform, sub

controlul diurezei și funcției sistemului cardiovascular [65,89]. Privind medicația antipiretică (Aspirină, Paracetamol) autorii afirmă că, aceasta este în special indicată la bolnavii cu febră mare, care tolerează prost tahicardia.

Unele surse bibliografice afirmă că aderând la principiile rigide a tehnicii chirurgicale, pentru obținerea unor rezultate favorabile orice tehnică trebuie selectată conform nivelului de plămân afectat, complicațiilor survenite, vârstei pacientului [154].

Cu referință la tratamentul chirurgical în leziunile septico-purulente acute, opinia majoritară expusă în literatura de specialitate pledează pentru o metodologie chirurgical intervențională miniinvazivă caracterizată prin utilizarea:

- *puncției pleurale zilnice* – în caz de pleurezii sero-purulente fără compresie intratoracală;
- *pleurotomia* – cu efectuarea drenajului pleural pasiv după Bülow (într-un sistem închis) sau Beclair;
- *drenaj pleural activ* – prin aparat de aspirație Swer-Mathey-Evrest;
- *decorticarea pleuro-pulmonară* în pleurezii purulente, cavități reziduale, fistule bronhopulmonare;
- *bronhoscopie terapeutică* – în abcese drenate;
- *puncție-aspirație* după metoda Monaldi în abcese nedrenate.

Este de remarcat faptul că, în ultimii ani, specialiștii din Federația Rusă au efectuat un studiu privind aplicarea în tratamentul chirurgical a proceselor septico-purulente în special ale fistulilor bronho-pleurale a laserului intracavitar, intrapleural [157]. Цуман В.Г., Машков А. Е., Щербина В. И. (2005) și coaut. menționează că evaluarea în cadrul proceselor septico-purulente pulmonare a sistemului Kalikrein-Kinină în sânge a relevat reducerea progresivă de Kinină în mai mult de (87%) din pacienți în aproximativ 3 săptămâni de la debutul bolii, care este o verigă importantă a patogenezei complicațiilor pneumoniei bacteriene distructive acute la copii. Prin urmare studiul a demonstrat cu certitudine că, intensitatea emisiilor cu laser modulează procesul pioinflamator datorită efectului său asupra imunității celulare, fagocitozei neutrofilelor și sistemului kalikrein - kininic din sânge. Astfel autorii afirmă că terapia cu laser intracavitară este o tactică medico-chirurgicală oportună, miniinvazivă, fiind la ora actuală tratamentul de elecție, inclusiv la copii cu pneumonie bacteriană distructivă acută, complicată cu pneumotorax și cu fistule bronșice [148,157].

O altă problemă cu care chirurgia pediatrică se confruntă la rubrica infecțiilor cu evoluție septico-pulentă este problema diagnosticului și tratamentului **osteomielitei hematogene acute** (OHA) la copii, în special la cei de vârstă fragedă. Unii autori afirmă că, formele atipice a

osteomielitei hematogene acute la copii cauzează un procent mare de erori în diagnostic, aproximativ în 33-60% din cazuri [156].

În opinia majoritară expusă în literatura de specialitate, la ora actuală osteomielita hematogenă acută rămâne una dintre cele mai grave boli ale copilăriei, în unele cazuri ducând la invalidizare și handicapul copilului. Deși mortalitatea a înregistrat o tendință spre micșorare cu 1-2% cazuri, complicațiile ca supurațiile cronice, recidivele lasă amprente grave pe viață, în peste 15% cazuri [46,58]. În acest context unii autori afirmă că deformitățile, fracturile patologice, metastazele infecțiilor purulente, incidența leziunilor supurative ale scheletului crează condițiile pentru diversificarea manifestărilor clinice ale bolii și duc la dificultăți în stabilirea diagnosticului [3,14,52].

Saigal G. (2011) menționează că exploarările radiologice la copiii de vârstă fragedă în primele 10 zile detectează doar modificări în țesuturile moi, fiind o problemă de diagnostic și pentru copii mai mari. Semnele osteogene ale proceselor distructive fiind frecvent conturate radiologic doar peste 10-14 zile de la debutul maladiei [57]. În această ordine de idei Абушкин Ч.А., Абаев Ю.К. și coaut. (2012) remarcă la durată tardivă a stabilirii diagnosticului, care afectează în mod semnificativ urgența medico-chirurgicală și influențează direct prognosticul bolii fiind una dintre cele mai dificile probleme în chirurgia pediatrică. Efectuarea precoce a radiografiei panoramice este bine venită în scop de diagnostic diferențial cu o fractură sau tumoră osoasă. Semnele radiologice: inițial se depistează o periostită liniară, mai apoi la a 19-20 zi – osteoporoza. Radiologic evolutiv se determină: periostită difuză neomogenă, formarea cavităților intraosoase, în final formarea cutiei sechestrare cu sechestre de diverse forme și localizări, fracturi patologice în caz de afectare circulară a osului. Finalizarea formării sechestrilor și a cutiei sechestrare durează 1-2 luni [17,65]. De asemenea autorii afirmă că, scintigrafia osoasă și tomografia computerizată se practică mai mult în formele cronice ale osteomielitei.

În acest context unii autorii afirmă o opinie similară, dar totuși menționează că, un diagnostic favorabil este cel precoce în primele 2-3 zile, timp în care măduva osoasă este într-o fază de inflamație seroasă. Pătrunderea procesului inflamator în canalul medular cu dezvoltarea flegmonului subperiostal este considerat diagnostic tardiv, iar extinderea pe țesuturile moi cu formarea flegmonului paraosal – o complicație majoră [42,62,121,132].

Diagnosticarea clinică a OHA în termen oportun este foarte importantă, dat fiind faptul că aceasta poate induce un risc vital ceea ce necesită o rezolvare chirurgicală promptă. În această ordine de idei opinia majoritară relevă faptul că totuși un diagnostic precoce al OHA este posibil fiind bazat pe: anamneza caracteristică unui proces septic, tabloul clinic cu semne subiective și

obiective, datele de laborator. Hemograma înregistrează o hiperleucocitoză, VSH sporit, anemie toxică. Analizele biochimice relevă prezența în sânge a fermentilor lisosomal, pseudocolinesterazei, oxidării piroxidice a lipidelor, etc. [28,69,121].

Chao H.C., Lin S.J. și coaut. (2013) menționează că actualmente metoda principală în diagnosticul precoce al OHA este puncția canalului osos în regiunea focarului patologic. Cu ajutorul ecografiei poate fi efectuată puncția topică a osului afectat. Prin această metodă se poate determina presiunea intraosoasă, microscopia și bacteriologia punctatului obținut, ph-metria [23,112,115].

Datorită revoluției tehnologice din ultimul deceniu, dezvoltarea de noi tehnici ecografice computerizate au deschis noi posibilități ale examinării structurilor țesuturilor moi, evaluarea în mod obiectiv a stării țesutului osos și periostului în stadiile precoce ale osteomielitei acute [112]. Aceste tehnologii moderne non-invazive și non-ionizante permit examinarea repetată, indolore și obiectivă a pacientului, obținând semne informative la a treia - a cincea zi de la debutul bolii. Semnele coordonatoare ale ecografiei în osteomielite sunt:

- edem al țesuturilor moi în jurul osului,
- acumularea unei cantități mari de lichid în articulație,
- modificări ale periostului, acumulări lichidiene între periost și stratul cortical.

Conform datelor din literatura de specialitate, datorită unor particularități comune ale debutului clinico-paraclinic a mai multor procese patologice cu afectarea țesuturilor moi și osteogene în special la copii [157], opinia majoritară pledează pentru efectuarea unui diagnostic cert în prim plan cu următoarele maladii:

1. traumatisme ale țesuturilor moi și fracturi subperiostale,
2. procesele reumatice, inclusiv artritele virale tranzitorii,
3. peritonita septico-purulentă,
4. maladiile sistemice ale țesutului conjunctiv,
5. tumorile în deosebi sarcomul osteogen, sarcomul Ewing,
6. tuberculoza, forma osteogenă.

Tratamentul osteomielitei hematogene acute în complex va utiliza metode conservative și chirurgicale invazive [43,89]. De la bun început se va aplica o imobilizare a segmentului afectat pe o perioadă îndelungată. Tratamentul conservativ include: antibioticoterapia, terapia dezintoxicantă, imunoterapia, terapia sepsisului, combaterea infecției, terapia simpotamatică. Majoritatea autorilor remarcă că tratamentul chirurgical trebuie efectuat în primele 24-48 ore de la debutul bolii. Cu cât mai tardiv se va efectua tratamentul chirurgical, cu atât mai discutabil

este pronosticul maladiei. Incizia precoce a abcesului periostic, trepanația corticală permite înlăturarea puroiului, restabilirea circulației sangvine spre os [112].

Derularea metodologiei medico-chirurgicale este direcționată spre trepanarea și drenarea procesului septico-purulent și prevede în consecutivitate următoarele manipulații:

1. deschiderea flegmonului subperiostal cu drenarea lui,
2. osteoperforații multiple, efectuate pe parcursul diafizei,
3. osteoperforații multiple cu introducerea unor irigatoare în lumenul canalului osos, prin care se introduc antibiotice și se efectuează drenajul mai adecvat al canalului osos,
4. trepanația canalului osos, drenajul permanent al canalului osos (în prezent se folosește mai rar, din cauză că împreună cu puroiul se înlătură sărurile și limfocitele).

Scopul perforației stratului cortical este crearea decompresiei intramedulare și stoparea propagării procesului inflamator-purulent. Osteoperforația diagnostică și cu scop de tratament se face sub anestezie generală cu ajutorului unor irigatoare metalice ascuțite care permit efectuarea unei perforații fine cu fixarea acului de peretele cortical posterior. Prin irigatoare se elimină conținutul din canalul osos, totodată el permite scăderea presiunii intraosoase, prin irigator în canalul osos se introduc medicamente. În perioada postoperatorie se va prescrie terapia dezintoxicantă, desensibilizantă, imunoterapie, antibioticoterapie, imobilizarea membrului afectat. Pe larg, se utilizează metodele de detoxicare extracorporală (plasmaferază, iradierea ultravioletă a sângelui). Dispensarizarea copilului în perioada postoperatorie se va efectua pe parcursul a 2-4 ani și are ca scop evaluarea creșterii osului, mai ales în osteomielite epifizară, depistarea complicațiilor ortopedice, profilaxia complicațiilor și tratamentul chirurgical în osteomielite cronică: sechestrectomia, aplicare aparatului Ilizarov, alotransplante [23,65].

O altă problemă a diagnosticului și tratamentului în practica medicală, clasată în grupul de infecții cu evoluție septico-purulentă și care asociază modificări importante ale organismului în creștere, conform datelor de literatură de specialitate este infecția peritoneală, în special **peritonita acută purulentă** [3,56,89].

Simptomatologia stării generale a copilului este caracterizată în evoluția bolii prin febră (38-41°C), tahicardie, polipnee (respirație toracică), paloare tegumentară, transpirații profuze, agravarea stării de conștiență (dar cu prezență păstrată pînă în final), facies hipocratic (deshidratare cutaneo-mucoasă, privire fixă, vie și întrebătoare), oligurie și insuficiență circulatorie (semnează intrarea în faza de non retour vital).

Disociația între frecvența și intensitatea pulsului (tahicardie și puls slab în fazele finale de insuficiență circulatorie) și temperatură (epuizare a reacției febrile în condițiile epuizării capacității reactive a organismului) este un semn al gravității peritonitei. Starea generală este

frecvent alterată, copilul este de cele mai multe ori palid (vasoconstricție), pulsul este rapid, slab bătut, copilul este febril. Alte simptome ca anorexia, grețurile, vărsăturile și oliguria accentuează tabloul peritonitei acute. Important în stabilirea diagnosticului clinic de peritonită sunt semnele obiective obținute la examenul fizic al bolnavului [11,98].

Sindromul dolo („tenderness”, elementul diagnostic cardinal) este inițial localizată. Sediul și caracterul durerii la debut pot orienta asupra diagnosticului etiologic. Se generalizează rapid la nivelul întregului abdomen și are caracter permanent. La inspecție, abdomenul este imobil față de mișcările respiratorii.

Unii autori menționează că, durerea este de regulă simptomul predominant dacă nu este mascată de calmante (opiacee) sau disimulată de o intervenție chirurgicală sau traumatism recent. Durerea spontană se poate instala brusc, brutal (perforație de organ) sau insidios. Localizarea inițială corespunde organului afectat în perforații (ex. ulcer duodenal perforat); este difuză la început când contaminarea peritoneului are alt mecanism decât perforația (ex. apendicită acută). Evoluție: în decurs de câteva ore durerea devine generalizată cu maximum de intensitate în zona organului cauzal [16,45,67].

Semnele abdominale variază de la un abdomen imobil, rigid (chiar retractat) când iritația peritoneală este puternică (în perforația de organ) până la un abdomen destins, de asemenea imobil (în peritonita veche când s-a instalat ileusul dinamic), uneori fiind observate nesemnificativ unele mișcări concomitente cu mișcările respiratorii ale toracelui. Sunt situații (pancreatita acută necrotico-hemoragică în stadiul de peritonită) când pe tegumentele abdomenului se remarcă marmorări, lividități sau chiar echimoze [18].

Examenul fizic poate depista distensie abdominală cu hipersonoritate la percuție (în cazul predominanței componente de ileus dinamic față de componenta de acumulare lichidiană). Pe măsură ce boala se agravează, dispar zgomotele intestinale cu constatarea silențiului abdominal [2,25,89,102].

Unii autori menționează că la palpate se depistează existența semnelor de iritație peritoneală: durere la decompresie bruscă („rebound tenderness”, semn Blumberg) și apărare musculară („guarding”, „defence musculaire”), contractură musculară („rigidity”), forma generalizată descrisă ca „abdomen de lemn”, clasic sunt descrise și alte semne revelatoare cum sunt: durerea provocată de tuse, durerea vie produsă de percuția ușoară a abdomenului (semn Mandel). Tușeul rectal depistează sensibilitate dureroasă a fundului de sac Douglas [9,11,42,96].

Becmeur F. și coaut. (2011) menționează că palparea profundă pune în evidență rigiditatea musculară (contractura) generalizată, cu grade diferite de intensitate în funcție de intensitatea procesului inflamator peritoneal. O altă metodă de diagnostic clinic o constituie percuția, care

pune în evidență: hipersonoritate, în cazurile cu revărsat abundent, matitate deplasabilă pe flancuri. Autorii menționează că percuția directă provoacă durere generalizată cu maximum de intensitate în zona topografică a organului al cărui afecțiune a declanșat peritonita (ex. în peritonita apendiculară, maximum de sensibilitate provocată de percuția directă se constată în fosa iliacă dreaptă) [107,108].

Actualmente diagnosticul infecției peritoneale nu este redus doar la examinările clinice. Majoritatea studiilor efectuate la subiectul abordat și practica medicală dictează faptul că examenul clinic trebuie neapărat completat cu tușeul rectal care pune în evidență bombarea și sensibilitatea fundului de sac Douglas, hipotonia sfincterului anal; probele bioumorale: leucocitoză cu neutrofilie și deplasare spre dreapta a formulei Arneth (leucocitoza > 25.000/mm³ sau < 4000/mm³ se asociază cu mortalitate înaltă), VSH crescut, reactanți ai fazei acute (proteina C reactivă, etc.), anemie (40%), efectele sistemice ale agresiunii infecțioase intraperitoneale (valori sporite ale ureei și creatininei sangvine, ale transaminazelor și bilirubinei, semne de hipoxie sangvină și tisulară, etc.) [83].

De asemenea în diagnosticul particularităților evolutive ale proceselor acute peritoneale, de unii autori sunt recomandate investigațiile radio-imagistice ca radiografia, ecografia. Autorii menționează că radiografia abdominală simplă (examen simplu, dar de mare valoare): confirmă prezența pneumoperitoneului în ortostatism (în perforația tubului digestiv). În cazul examenului efectuat în clinostatism sunt semne mai complicate de identificat ca:

- semnul „V”-lui inversat în pelvis,
- imagine aerică ovalară paraduodenală (semnul „pălăriei dogilor venețieni”),
- semnul cupolei (imagine aerică în zona medială a spațiului subfrenic),
- alte posibile aspecte radiologice: distensie uniformă a anselor intestinale (consecință a ileusului dinamic), prezența unui epanșament lichidian în cavitatea peritoneală;

Ecografia (dificilă datorită distensiei gazoase): poate constata prezența lichidului liber în cavitatea peritoneală, poate sugera etiologia peritonitei (apendiculară, postinvaginație, etc.), prezența unor formațiuni solide sau lichide. Puncția cavității abdominale (paracenteza) – determină caracterul conținutului cavității abdominale [11,31,78].

Majoritatea autorilor afirmă că diagnosticul diferențial în diverse faze ale peritonitei se face cu toate afecțiunile care duc la abdomenul fals chirurgical: pleurezii, tumori intraabdominale, infecții ale tractului urinar [16,78]. Diagnosticul diferențial al peritonitelor secundare se face cu:

- *afecțiunile chirurgicale* – pancreatita acută, colecistita acută, torsiune de organe pediculate, colica renală, boala Crohn, tuberculoza intestinală, etc.

- *afecțiunile nechirurgicale* – peritonita reumatoidă,
- *bolile toracice* – pleurită sau pleurezie diafragmatică,
- *infecțiile tractului digestiv* – dezinteria, hepatită, enterocolita, ș.a.,
- altele afecțiuni ale abdomenului – hematom, abcese, tumori, ș.a..

Conform datelor din literatură și observațiile noastre, tratamentul de elecție este cel de urgență chirurgicală și include două etape :

1. Pregătirea preoperatorie
2. Intervenția chirurgicală propriu-zisă.

Pregătirea preoperatorie se efectuează pe parcursul a 2-3 ore și constă în: cateterizarea a 1-2 vene centrale, în care se va picura 20-30ml/kg/corp; sondaj gastric; clistere evacuatorii; cateterismul vezicii urinare; stabilizarea TA și a PVC și antibioticoterapia cu un antibiotic cu spectru larg de acțiune.

Derularea și particularitățile metodelor chirurgicale intervenționale depind de aspectele intraoperatorii ale cauzei și procesului septico-purulent care prevăd:

1. înlăturarea și localizarea focarului de peritonită, (volumul intervenției chirurgicale va fi minimal: apendicectomia, lichidarea ocluziei intestinale, rezecția intestinului necrotizat, suturarea sectoarelor desererizate, absorbția conținutului din activitatea abdominală, ș.a.
2. lavajul intraoperator al cavității abdominale cu: Reopolyglucină și sol. KCl 0,3% electrochimic activizat conduce la nimicirea florei anaerobe. În prezent se recomandă efectuarea lavajului intraabdominal, cu soluții reci (+4° - +6°) ce conduce la o hipotermie locală, ceea ce diminuează intensitatea proceselor metabolice în cavitatea abdominală, suprimă funcția rezorbtivă a peritoneului cu micșorarea endotoxicozei, efect vasoconstrictor – mărește TA.
3. decompresia intestinului.
4. aplicarea stomei este utilizată în cazul unei pareze majore, modificări circulatorii în peretele intestinal, alternativa acestei intervenții este intubația intestinului subțire cu o sondă nazo-gastro-enterală sau sondă introdusă prin rect în intestinul gros trecută prin valvula Bauhin și sondajul gastric cu scop de enterocorecție cu ajutorul enterosorbentilor enterali.
5. finalizarea intervenției chirurgicale: drenarea cavității abdominale, suturarea plăgii postoperatorii.
6. terapia de corecție în perioada postoperatorie: analgezie adecvată, terapie de infuzie balansată și terapie antibacteriană.

Astfel, putem menționa că intervențiile chirurgicale de urgență, efectuate în infecțiile septico-purulente nu sunt dictate doar de ideea că decesul prin sepsis este condiționat numai de perturbările hemodinamice centrale, dar și de asocierea sindromului MODS, SIRS, ș.a.

1.5. Importanța markerilor biochimici în diagnosticul infecției chirurgicale acute la copii

De mai bine de II-III decenii, progresele biologiei moleculare au facilitat diagnosticul clinic a multor patologii metabolice, genetice, inflamatorii cronice specifice și nespecifice și au servit baze fundamentale ale tratamentului conservativ terapeutic.

Aprecierea tratamentului corect al infecției acute chirurgicale la copil, rezidă din dificultățile de diagnostic pe care le ridică, îndeosebi când se asociază complicațiile septice. Consecința principală fiind întârzierea sancțiunii terapeutice adecvate care duce la ponderea ridicată a complicațiilor, în contextul unui pacient adesea imunocompromis și datorită comorbidităților asociate [11,34]. Conform statisticilor, pacienții supuși intervențiilor chirurgicale indicate la etapele precoce, ameliorează rezultatele terapeutice, dezvoltând complicații numai în cazuri sporadice și doar atunci când nu este respectat conceptul unitar fiziopatologic, suportul biochimic, medicamentos etc. Există multe cercetări teoretice și practice care indică la rolul disfuncțiilor de organ care influențează direct pronosticul și evoluția bolii [111]. Conform cercetărilor efectuate în ultimii ani, orice infecție acută chirurgicală fiind unitate nozologică primară sau complicație postoperatorie severă, deține un potențial evolutiv grav [100]. Autorii menționează că sistemele umorale joacă un rol decisiv în evaluarea terenului biologic al pacientului cu infecție acută chirurgicală și în evoluția complicațiilor. În prezent majoritatea chirurgilor susțin că evoluția clinico-paraclinică a infecției acute chirurgicale este direct dependentă de agresivitatea agentului patogen, de gradul distrucției tisulare, de intoxicație endogenă a organismului, care determină dereglări esențiale biochimice [83].

Printre cele mai larg utilizate teste biochimice în evaluarea echilibrului fiziologic la copii, care determină factorii de risc lezanți sunt markerii specifici ai inflamației, intoxicației endogene, stresului oxidativ, a sistemului de protecție antioxidantă, metabolismul proteinelor, lipidelor, statutul fermentativ și ionograma.

Citokinele sunt substanțe biologice active, care au un rol important în declanșarea răspunsului inflamator în organism, precum și un reglator al răspunsului imun. Ele sunt proteine cu greutate moleculară mică solubile – glicoproteine; secretate la nivel local; reglementează durata și intensitatea răspunsului imun și a reacțiilor inflamatorii.

Citokinele sunt clasificate în mod tradițional în mai multe grupuri [49]:

1. interleukinele (factorii de interacțiune între leucocite),

2. interferonii (citokine cu activitate antivirală),
3. factorul de necroză tumorală (citokine cu activitate citotoxică),
4. factori coloniestimulatori (citokine hematopoietice).

Producătorii de citokine responsabili în principal pentru hematopoieză, sunt celulele țesutului conjunctiv-stromale. Monocitele, macrofagele produc citokinele, care sunt - mediatori ai inflamației. Limfocitele antigen-specifice asigură dezvoltarea răspunsului imun. În mod normal, nivelul producției de citokine nu este mare. Diferiți agenți patogeni, leziuni și produse bacteriene pot spori semnificativ producția de citokine. Fără stimularea antigenică a rețelei de citokine sistemul imunitar funcționează la un nivel minim. În mod normal, în prezența unor urme de citokine cu manifestarea lipsei de efecte sistemice, datorită îndepărtării foarte rapide a citokinelor din sânge prin rinichi. Cu toate acestea, atunci când efectul de stimulare, se efectuează la nivelul sistemului imunitar precar, citokinele poate crește, rezultând în reacții locale și sistemice, eventual nefavorabile. De exemplu, creșterea TNF-a în sângele uman poate duce la frisoane, febră, tahicardie, hipotensiune arterială, până la șoc toxic [96].

Endotoxina bacteriană, care circulă în sângele copilului cu infecție acută chirurgicală, stimulează eliberarea de citokine, care determină formarea unui răspuns inflamator sistemic. Rolul citokinelor în infecție este datorat eliberării endotoxinei și inducerea sintezei unei varietăți de citokine proinflamatorii (activatoare ale procesului inflamator): IL-2, IL-6 și TNF. Aceste citokine induc sinteza altor mediatori: citokine chimiotactice (IL-8), PG și LT derivate din lipide, molecule endoteliale de aderență celulară. Consecința sintezei acestei diversități de molecule proinflamatorii este scăderea marcată a funcției cardiace, scăderea presiunii sanguine, stază sanguină datorită formării trombilor leucocitari. Aceste schimbări produc insuficiența organelor majore și sfârșitul letal [97,99,108].

Citokinele proinflamatorii au activități biologice foarte asemănătoare. Toate prezintă factori pirogeni endogeni cu creșterea temperaturii corpului, ce duc la stimularea activității antibacteriene a leucocitelor. Aceleași citokine sunt responsabile pentru inducerea răspunsului de "fază acută", care este parte integrantă a apărării față de microorganismele infecțioase: amiloidul seric A, proteina care leagă manoza, a căror sinteză crește de peste 1000 de ori sub acțiunea citokinelor proinflamatorii [108].

Citokinele proinflamatorii induc sinteza selectinelor pe suprafața celulelor endoteliale, care recunosc antigenele leucocitare și determină fenomenul de încetinire a mișcării. Interacțiunea dintre ele determină oprirea leucocitelor și trecerea lor în spațiul extravascular prin procesul de rostogolire a leucocitelor pe suprafața endoteliului în procesul inflamator. Alte molecule endoteliale vasculare sunt cele de aderență intercelulară. Acestea leagă cu afinitate înaltă

contrareceptorii suprafeței leucocitare prin diapedeză. IL-1, IL-6 și TNF au acțiuni protectoare, dar starea febrilă de durată, produce leziuni tisulare. Celulele mezenhimale, ale țesutului conjunctiv (fibroblaste, osteoblaste, condrocitele cartilajului articular), cu rol important în producerea matricei extracelulare, sub acțiunea prelungită a IL-1 și a TNF, își pierde capacitatea de sinteză a matricei extracelulare (colagen), dar sintetizează o categorie de enzime (matrixine, din care fac parte colagenaza și elastaza) și hidrolizează componentele matricei, cu pierderea matricei [111,118]. De aceea, cele 3 citokine sunt mediatorii esențiali ai manifestărilor patologice. Sursa majoră de sintetizare a citokinelor IL-1 este reprezentată de macrofage, deși pot fi sintetizate și de alte celule: monocite, keratinocite, osteoblaste, neutrofile, celule gliale, ș.a. Starea de boală, precum febra, letargia, somnolența, anorexia este o urmare a acțiunii IL-1 asupra SNC. La nivelul hepatocitului, IL-1 stimulează producția reactanților de fază acută (peptidul amiloid, proteina C reactivă, complementul), pe baza sechestrării locale a altor proteine (scade eliberarea serică a albuminei) [108,175]. Mialgia resimțită în cadrul unui proces inflamator localizat fie în cavitatea abdominală, toracică, sau la nivelul sistemului osos este datorată distrucției proteinelor musculare. Agenții stimulanți ai secreției IL-1 sunt reprezentați de endotoxine, antigene virale, ș.a. IL-1 acționează asupra limfocitelor T și B, producției de imunoglobuline. Astfel, stimulând răspunsurile de tip celular și umoral, induce sinteza de proteine de fază acută, fagocitoza, are activitate citotoxică și bactericidă. La nivelul endoteliului vascular, IL-1 favorizează acumularea locală de leucocite, prin creșterea expresiei moleculelor de adeziune [108,161].

Rolul **proinflamator** IL-1 îl manifestă prin stimularea metabolismului acidului arahidonic cu producerea și eliberarea altor citokine (IL-6 și chemokine). De asemenea IL-1 are efect procuagulant și de stimulare a hematopoiezei. Vasodilatația și hipotensiunea arterială, survenită în șocul septic se datorează inducerii sintezei monoxidului de azot de către celulele endoteliale, mecanism la baza căruia se află IL-1. În sistemul osos, la nivelul spațiului intraarticular, IL-1 duce la proliferarea sinoviocitelor, formarea depozitelor de colagen și resorbția cartilajului și a țesutului osos. Proprietățile biologice ale IL-1 α și IL-1 β sunt similare. IL-1 α , are efect autocrin și paracrin, iar IL-1 β , rol de protecție a sistemului imunitar non-specific și specific. Factorii care reduc activitatea biologică IL-1 β sunt glucocorticoizii și prostoglandinele. [167]

Interleukina-2 sau TCGF (T-cell growth factor) reprezintă o proteină glicozilată, care face parte din citokine, reprezentând factorul de creștere cheie pentru celulele T, în special citotoxice și a celulelor NK. Împreună cu IL-4 și IL-5 stimulează limfocitele B. IL-2 este principalul hormon cu rol esențial în generarea unui răspuns eficient și este factorul esențial reglator al

răspunsului imun, este produsă de limfocitele TCD 4 activate. IL-2 are următoarele activități biologice :

- exercită efect stimulator asupra limfocitele activate,
- stimulează diferențierea limfocitelor TCD 4, în 38 acroph Th1 sau Th2,
- stimulează activitatea citotoxică a limfocitelor B, care se activează, proliferează intens și secretă IgG, IgA, IgM, Interferonul- γ ,
- stimulează comutarea izotopică din răspunsul imun secundar,
- stimulează celulele NK, care se manifestă prin creșterea activității citotoxice, fără activarea proliferării,
- stimulează activitatea macrofagului, monocitelor care devine citotoxice pentru celulele tumorale și pentru bacteriile parazite intracelular,
- macrofagul stimulat produce H₂O₂, NO, PGE₂ și TNF- α ,
- stimulează granulocitele, care au activitate antifungică,
- IL-2 rămâne principala citochină care controlează răspunsul proliferativ al limfocitelor CD4.

Sinteza IL-2 este stimulată de IL-1. La rândul ei, IL-2 stimulează sinteza IL-4, IL-5, IL-6. Deci, putem conchide că IL-2 participă la protecția antivirală, antibacteriană și antitumorală [113,150,176].

Interleukina-4 este o citokină **antiinflamatorie**, produsă de câteva seturi de limfocite, mastocite și bazofile. Datorită inducerii secreției de citokine proinflamatorii, stimulării monocitelor și macrofagelor IL-4 se află la baza dezvoltării inflamației. Sursa majoră de IL-4 sunt limfocitele patogene extracelulare care acționează autocrin, stimulând secreția IgE și IgG1. De aceea a fost numit factorul stimulator al limfocitelor B, producând inhibiția citokinelor inflamatorii (IL-1, TNF) și a prostoglandinelor. IL-4 își exercită efectele diferite asupra celulelor B, la diferite etape ale ciclului celular. În repaos IL-4 acționează ca un factor de activare, de replicare a ADN-ului în celulele B, adică producția de IgE și IgG1 în subclase. IL-4, de asemenea, joacă un rol major în dezvoltarea T-celule. Acesta este considerat a fi influent în promovarea diferențierii celulelor T helper în celulele Th2 în timpul răspunsului imun. IL-4 poate acționa, de asemenea, ca un factor de creștere a mastocitelor. IL4 sunt «neutralizate» de IFN- γ , care se face prin TH1. În literatură s-a evidențiat faptul că la copii nivelul citokinelor antiinflamatorii este mai scăzut decât la adulți [24,108].

Tumor necrosis factor-alfa (TNF- α sau cașectina) este o glicoproteină, o citokină **proinflamatorie**, care este capabilă de a transmite un semnal în interiorul celulei letale. TNF- α este produsă de 38 acrophage, dar și de alte celule : adipocite, limfocite B, cheratinocite, fibroblaste, granulocite, mastocite, monocite, celule NK, celule musculare netede, celule T. La

inducerea sintezei TNF- α participă : celulele alogene și bacteriene, peptidoglicanul, complexe imune, lipopolisaharidele, intermediarii reactivi ai reducerii O₂, celule malignizate, infecția virală, zimosanul din peretele levurilor, ionii de Zinc etc. La persoanele sanatoase TNF- α în ser practic nu poate fi stabilit. Un nivel ridicat de proinflamatori, TNF, citokine pot duce la o serie de evenimente adverse: hipotensiune, necroză tubulară renală, acidoză metabolică, febră, somnolență, scăderea apetitului și pierderea în greutate, anemie (ca rezultat al agresiunii hematopoietice). În prezent, există dovezi că TNF- α este capabil de a stimula limfocitele autoreactive de diferite clase, care pot fi însoțite de dezvoltarea reacțiilor autoimune. TNF- α contribuie la creșterea inflamației în căile respiratorii fiind responsabil de insuficiența respiratorie [38].

TNF- α are următoarele efecte [23,96,130]:

- inhibă ciclul de replicare virală și stimulează diferite activități biologice : diferențierea monocitelor în macrofage, activitatea fagocitară, creșterea și proliferarea fibroblastelor.
- este un factor pirogen, hipotensiv
- favorizează regenerarea ficatului
- induce sinteza proteinelor de fază acută și celulelor țintă
- activează celulele endoteliale
- stimulează distrugerea cartilajului
- activează limfocitele T și B
- stimulează sinteza Ig
- mărește aderența limfocitelor la endoteliul vascular și le stimulează citotoxicitatea
- efect stimulator asupra catabolismului, ceea ce explică apariția și manifestarea sindromului de epuizare (cașexia), caracterizat prin pierderea în greutate.

Endotelina este o citokină **proinflamatorie**, cu proprietăți vasoactive. Endotelina (ET-1), este un vasoconstrictor puternic și stimulator al creșterii musculaturii netede. ET-1 este sintetizată de endoteliul vascular, ca răspuns la o serie de factori, printre care angiotensina-II, insulina, ș.a. ET-1 conduce la producția fibroblastelor, modulează sinteza matricei extracelulare, cauzează hipertrofia celulelor musculare netede vasculare, afectând permeabilitatea vaselor. În literatură au apărut unele publicații despre implicarea endotelinei în patogeneza hipertrofiei vasculare. Endotelina acționează central asupra complexelor endotelina-renină și oxid nitric-angiotensină, producând hipertensiunea arterială severă, care duce la leziuni de organe. Deasemenea o creștere a sintezei renale de ET-1 în bolile renale cronice, sunt prezentate cu proteinurie. Receptorii ET-A se află în principal în musculatura netedă vasculară și sunt responsabili pentru proliferarea celulelor și inducerea vasoconstricției. Receptorii ET-B sunt în

celulele endoteliale și mediază relaxarea vasculară prin activarea producției de oxid nitric și prostaciclina, de asemenea. Sistemul de endotelina este implicat în primul rând în hipertensiunea arterială sistemică, hipertensiunea pulmonară, ateroscleroza, stenoza coronariană, insuficiența cardiacă, cardiomiopatia.

Efectele biologice ale endotelinei-1 [23,24,140]:

- este un hormon circulant, cu acțiune autocrină sau paracrină,
- ET-1 și receptorilor ET-A, au rol în menținerea tonusului vasomotor și a tensiunii arteriale bazale,
- stimulează producția de citokine și factori de creștere,
- induce formarea de proteine ale matricei extracelulare și fibronectina,
- are efect asupra producției de colagen și fibroblaste ale pielii, acțiunea puternică proinflamatorie,
- induce agregarea plachetară, stimulează producția de aldosteron,
- contribuie la vasoconstricția renală, retenția de Natriu în țesuturi, care duce la edem, apărut în caz de complicații (insuficiență cardiacă, insuficiență renală, ș.a.).

Peptidele cu masă moleculară medie conțin circa 30 peptide cu activitate biologică marcată, printre care vasopresina, oxitocina, calcitonina, encefalinele și alte substanțe care se formează în rezultatul metabolismului proteic. Peptidele cu masă moleculară medie au o activitate biologică marcată, ca de exemplu: inhibă sinteza proteinelor, inhibă acțiunea fermenților, determină dereglarea proceselor metabolice, are activitate cardiodepresivă, cauzează edem tisular, afectează sistemul reticulo-endotelial al ficatului, cauzează neurotoxicitate. Aceste efecte duc la deshidratare extracelulară, acidoză metabolică hipocloremică și alcaloză metabolică hipokaliemică, care se manifestă prin dereglări circulatorii periferice, a microcirculației, apare insuficiența respiratorie și cardiacă, imunodeficiențe. Excreția are loc pe cale renală, în normă aproximativ 95% [23,108].

Aprecierea valorilor **oxidului de azot** ne permite evaluarea stresului oxidativ la copiii cu infecție acută chirurgicală și poate fi utilizată în complexul de metode pentru aprecierea aspectelor clinico-evolutive, determinarea calității tratamentului aplicat. Mărirea nivelului de NO reprezintă o reacție nespecifică de apărare a organismului, care se îndreaptă spre diminuarea activității procesului inflamator, inhibă agregarea trombocitelor, astfel ameliorează circuitul sanguin. În același timp în focarul inflamator este stocat superoxidul, un produs de reducere parțială a oxigenului. NO și superoxidul sunt supuși unei interacțiuni rapide cu formarea

peroxinitritului, care provoacă lezarea proteinelor și lipidelor membranelor celulare, participând la lezarea endoteliului vascular, deasemenea contribuie la creșterea agregării trombocitelor, participând la procesele de endotoxemie și lezarea țesutului pulmonar.

Ceruloplasmina este glicoproteină polifuncțională ce transportă cuprul în plasmă, posedă proprietăți antioxidante. Această proteină este sintetizată în ficat (în hepatocite) și apoi secretată în sânge. 80-90% din cantitatea de Cu circulant este legată de ceruloplasmină, restul fiind legat mai lax de albumină și aminoacizi. Rolul ei este de a transporta ionii de Cu, inhibă peroxidarea lipidelor provocată de fierul liber ionizat și acidul ascorbic, îndeplinind funcții antioxidante. Joacă un rol cheie atât în inactivarea speciilor incomplet reduse ale oxigenului, eliberate în cadrul fagocitozei, cât și în prevenirea oxidării peroxidice a fosfolipidelor membranelor celulare. Fixarea și eliminarea din organism a produselor necrotice este realizată prin intermediul proteinelor transportoare plasmatică: ceruloplasmina, haptoglobina, proteina C reactivă etc. Eliminarea se face pe cale biliară. Concentrația ceruloplasminei crește vădit în cadrul procesului inflamator și traume. Valorile ceruloplasminei, care prognozează asocierea procesului inflamator s-au apreciat după metodele descrise de В.Г.Колб, В.С.Камышников și Г.С.Томилка, И.С.Старостина. Valorile normale ale ceruloplasminei fiind considerate 300,4 mg/L [15].

Pe lângă transportul Cuprului, Ceruloplasmina mai deține următoarele funcții:

- oxidarea Fe^{2+} în Fe^{3+} care permite transportul fierului de către Transferină,
- oxidarea acidului ascorbic, adrenalinei, noradrenalinei, serotoninei,
- extragerea din sânge a substanțelor toxice și detoxifierea lor,
- stimulator al eritropoezei și imunității,
- acțiune antioxidantă, prevenind oxidarea lipidelor din membrana celulară,
- acțiune antiinflamatoare, prin inhibarea histaminei.

Nivelul acestei proteine în plasmă rămâne stabil pe parcursul vieții, cu excepția perioadei neonatale (la nou-născut și sugar nivelurile de ceruloplasmină sunt cu aproximativ 50% mai mici). Deficiența congenitală de Ceruloplasmină duce la modificări patologice ale creierului, ficatului. La pacienții cu infecție acută chirurgicală semnalăm o serie de modificări cu caracter toxic al ficatului. Dificultățile de diagnostic prin metodele de rutină ne-au impus elaborarea de noi criterii pentru aprecierea gradului de implicare în proces al acestui organ [15,24].

Carnosina (beta-alanil-L-histidină) este un dipeptid endogen cu funcție de creștere a contractilității miocardului. Sinteza carnosinei, prin înlăturarea formelor active de oxigen și aldehide duce la protejarea împotriva stresului oxidativ și este un neuroprotector împotriva ischemiei cerebrale. Este un antioxidant natural al țesutului cerebral și muscular, activator al

ATP-azei musculare. Glicoliza anaerobă, sub acțiunea Carnosinei este stopată, neutralizând acidul lactic din țesutul muscular [147,153].

1.6. Rolul preparatelor imunomodulatoare în tratamentul infecției acute chirurgicale

Infecția acută chirurgicală la copil decurge fulgerător, și cu toate că nivelul letalității este în descreștere, complicațiile grave sânt frecvente și direct dependente de masivitatea invaziei bacteriene, virulența microbilor și starea imunitară a organismului copilului în creștere. Evoluția infecției chirurgicale acute la copii depinde de terenul biologic precar, care duce la micșorarea imunității locale, generale, precum și formarea rezistenței către anumite preparate antibacteriene. Probabilitatea apariției complicațiilor postoperatorii, gravitatea lor depind și de simptomatologia, prognosticul și de factorii care apreciază condițiile de asociere a microorganismelor cu flora patogenă. În cele mai dese cazuri evoluția patologiei depinde de terenul imunologic, hemostază și rezistența nespecifică. Dereglarea uneia dintre acestea duce la perturbarea celorlalte [124,63].

Imunodeficiențele ce se dezvoltă la pacienții cu infecție acută chirurgicală sunt însoțite de micșorarea numărului și activității funcționale a limfocitelor și disbalansul la nivelul claselor de imunoglobuline. Deci, prognosticul depinde nu numai de calitatea intervenției chirurgicale efectuate, de caracterul terapiei antibacteriene, terapiei de dezintoxicare, dar și de starea imunității organismului și reacției de adaptare la infecție. Mulți autori arată că complicațiile în infecția chirurgicală acută la copil decurg pe fon de imunodeficiențe, iar în stadiul terminal (insuficiență poliorganică) aceste imunodeficiențe sunt mai elocvente. Preparatele antibacteriene conduc la suprimarea, distrugerea microbilor patogeni, eliminarea lor din organism și este efectuată prin intermediul factorilor imunitari. Totodată antibioticoterapia are acțiune imunodepresantă, de aceea imunoterapia în infecțiile chirurgicale acute la copil este obligatorie. Imunocorecția trebuie efectuată conform etiologiei infecției și modificărilor imunitare produse în organism. Este important de subliniat că succesul tratamentului constă și în posibilitatea de a scoate pacientul din această stare [67,68,80].

Termenul de preparate imunomodulatorii cuprinde în sine, orice preparat cu acțiune asupra sistemului imunitar, care conduce la modificarea parametrilor imunitari și care favorizează eficacitatea imunitară. Protecția organismului față de acțiunea factorilor infecțioși este determinată atât de factorii imunitari specifici, cât și nespecifici [85,131].

La momentul dat, conform datelor din literatură, există mai multe clasificări ale preparatelor imunoterapeutice, din cauza acțiunii diversificate asupra sistemului imunitar.

Van Helden (1993), diviza preparatele imunomodulatoare după mecanismul de acțiune, în trei grupe mari:

1. cu acțiune asupra macrofagelor și monocitelor,
2. cu acțiune asupra T, B - limfocite și NK - celule,
3. cu acțiune mixtă.

După origine: chimică și biologică.

Preparatele, care au acțiune imunotropă, se numesc și preparate imunoterapeutice, se clasifică în:

1. imunomodulatoare – preparate cu acțiune imunotropă, care în doze terapeutice contribuie la restabilirea funcției sistemului imunitar,
2. imunocorectoare cu acțiune imunotropă, care conduc la normalizarea modificărilor unui element din sistemul imunitar (complement, T- limfocite, B- limfocite, fagocitoză, etc.), aceste preparate se mai numesc și preparate cu acțiune de “efect țintă”,
3. Imunostimulatoare care majorează răspunsul imunitar al organismului față de infecții și se realizează prin imunizare activă sau pasivă,
4. Imunodepresante care inhibă răspunsul imunitar cu acțiune imunotropă sau nespecifică.

Terapia imunomodulatoare poate fi efectuată prin:

1. Terapia de substituire – preparate care au la baza sa imunoglobuline umane, plasmă umană congelată, masă leucocitară, stimulatori ai hormonilor timusului, interferonii, interleukinele, ș.a. Sunt câteva generații de imunoglobuline. Din toate generațiile cele mai efective sunt preparatele de generația IV, primite din imunoglobuline umane utilizate pentru infuzii intravenoase. Acestea sunt Intraglobina, Octagam, Sandoglobina, Pentaglobina. Pentru terapia de substituire din preparatele recombinante sunt interleukina umană (IL-2), Ronkoleukina.
2. Terapia prin rețeaua de citokine:
 - reglarea funcției de secreție a citokinelor – Likopid, Polyoxidoniu, ș.a.
 - reglarea funcției celulare – T-activin, Mielopid, Interleukina-2, ș.a.
 - corecția modificărilor immune – Viferon, Leikiferon, Reaferon, ș.a.

Imunomodulatorii sunt preparate medicamentoase care posedă acțiune imunotropă care fiind utilizate în doze terapeutice restabilesc funcțiile sistemului imun (protecție imună efectivă). Preparatele imunomodulatorii acționează după principiu dublu: pot fi administrate concomitent cu preparatele antimicrobiene, antifungice sau antivirale. Însă preparatele antimicrobiene, acționând asupra germenului patogen sensibilizează organismul în creștere făcându-l mai sensibil la acțiunea fagocitelor, T-limfocitelor, ș.a.

După părerea Карсонова М.И. aceasta este condiționat de două elemente. În primul rând fagocitoza joacă un rol determinant în eliminarea bacteriilor patogene și condiționat patogene, în al doilea rând activarea celulelor fagocitare de etiologie monocitar-macrofagală duce la activarea tuturor componentelor sistemului imun. Luând în considerație complexitatea de dereglări imunologice, care apar în timpul apariției infecției chirurgicale acute este necesar de a utiliza preparate imunomodulatorii îndreptate spre micșorarea acțiunii imunosupresoare asupra mediatorilor antiinflamatorii endogeni și creșterea dozată a producerii citokinelor cu activitate imunostimulatorie [67,68].

Tabelul 1.2 Proprietățile de dezintoxicare și membranostabilizatoare ale preparatului Polioxydoniu și altor preparate dezintoxicante oficiale, bazate pe modelul hemolizei eritrocitare sub acțiunea dioxidului de siliciu (3mg/ml).

Nr. grupei	Legăturile studiate		Hemoliza, %	Efect antihemolitic, %
	Denumirea preparatului	Doza, mcg/ml		
1	Sol. Henks	3	100	0
2	Polioxydoniu	5	33,3*	66,7*
3		10	19,7*	80,3*
4		50	5,4*	94,6*
5	Hemodez	1000	66,6*	33,4*
6		15000	17,9*	82,1*
7	Poliglucina (Dextran 40)	15000	82,8	17,2
8	Albumina	100	82,0	18,0
9		1000	13,5*	86,5*

* - eroarea comparativ cu grupul 1 este $p < 0,01$

Utilizarea preparatelor imunomodulatoare cu acțiune asupra macrofagelor este considerată un tratament de elecție în infecția acută chirurgicală la copil.

1.7. Concluzii la capitolul 1

1. În cercetările recente s-a determinat un interes major față de infecția acută chirurgicală datorită particularităților anatomo-fiziologice ale copiilor, aprecierea eronată a stării generale, ponderea înaltă a complicațiilor, invalidității și mortalității.
2. În pofida cercetărilor în domeniul infecției chirurgicale acute un moment controversat rămâne de a stabili criteriile unui diagnostic precoce, a tacticii de tratament și de profilaxie a consecințelor.
3. Până în prezent nu sunt clar definite verigile patogeniei, ce ar permite optimizarea diagnosticului și tratamentului pentru a reduce răspunsul inflamator sistemic, endotoxemia, problemele care stau la baza ameliorării rezultatelor în tratamentul infecției chirurgicale acute la copii.
4. Din datele literaturii reiese necesitatea concretizării factorilor de risc care influențează nefavorabil exodul infecției chirurgicale acute la copii.

2. MATERIAL ȘI METODE. CARACTERISTICA LOTULUI DE STUDIU ȘI MANAGEMENTUL CERCETĂRII

Temeiul elaborării cercetării actuale la subiectul infecției acute chirurgicale la copii cu vârsta cuprinsă între 0-7 ani este cauzată atât de problemele dificile ale diagnosticului cât și de necesitatea evaluării particularităților evolutive clinico-paraclinice pentru elaborarea unor noi scheme curative și de profilaxie în această perioadă de viață.

Ipoteza de lucru și direcțiile principale ale cercetării de față constau în determinarea frecvenței infecției acute chirurgicale la copii cu vârsta de 0-7 ani, particularitățile clinico-paraclinice în baza datelor clinice, instrumentale, bacteriologice, biochimice, histomorfopatologice, de tratament și elaborarea tacticii optime privind conduita medico-chirurgicală.

2.1 Caracteristica generală a cercetării și proiectarea lotului de studiu

Studiul prezent a fost efectuat în cadrul Clinicii de Chirurgie Pediatrică a Centrului Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu”, la baza Instituției Medico-Sanitară Publice, Institutul Mamei și Copilului în perioada anilor 2007–2013. Cercetările au inclus evaluarea a trei grupuri de infecție acută chirurgicală cu cea mai vulnerabilă evoluție și risc vital înalt, ca: pneumonia bacteriană distructivă acută, osteomielite hematogenă acută și peritonita acută. Pacienții au fost incluși în studiu în conformitate cu acordul informațional semnat de părinți sau tutore, respectând confidențialitatea asupra datelor medicale.

Design-ul general al studiului infecției chirurgicale acute la copil a inclus 4 etape de cercetare (fig.2.1.):

I etapă – elaborarea conceptului de cercetare cu definirea scopului și obiectivelor studiului, selectarea metodelor de cercetare.

II etapă – colectarea datelor despre pacienți în baza metodelor de cercetare și evaluarea clinică și paraclinică, cu aplicarea metodelor de investigație clasice, precum și celor speciale selectate.

III etapă – analiza statistică a datelor colectate, cu integrarea rezultatelor și implementarea metodelor propuse de diagnostic, tratament și evaluare în baza algoritmilor propuse.

IV etapă – a constituit compararea rezultatelor obținute la implementarea algoritmilor de tratament clasic cu utilizarea preparatului imunomodulator comparativ cu rezultatele obținute la utilizarea unui tratament clasic.

Criteriile de includere în studiu: vârsta copiilor – 0-7 ani, prezența patologiei chirurgicale acute, confirmată prin exploatări clinico-paraclinice;

Criterii de excludere: prezența stărilor critice care ar putea duce la rezultate eronate în monitorizarea clinico-evolutivă a pacienților încadrați în studiu.

Lucrarea reprezintă o analiză complexă retrospectivă și prospectivă a unui eșantion reprezentativ de 200 pacienți bazată pe importanța aspectelor medico-chirurgicale evolutive ale infecției acute chirurgicale diagnosticată la vârsta cuprinsă între 0-7 ani, care a inclus următoarele examinări și tactici medico-chirurgicale derulate în următoarea consecutivitate:

A. Protocolul investigațional (clinico-anamnestice):

- examinări clinico-anamnestice
- examenul obiectiv

B. Explorările radio-imagistice:

- radiografia panoramică
- ecografia
- scintigrafia

C. Studiu echilibrului biochimic, statutului imun și studiul bacteriologic:

- aprecierea indicilor biochimici
- determinarea bacteriologiei

D. Identificarea particularităților morfologice și morfopatologice:

- evaluarea morfologică intraoperatorie
- evaluarea histomorfologică în piesele anatomo-chirurgicale înlăturate

E. Tactici medico-chirurgicale și supraveghere:

- Particularitățile conduitei medico-chirurgicale
- Particularitățile terapiei cu Polyoxidoniu

F. Analiza și prelucrarea statistică a rezultatelor:

- calcularea numărului necesar de pacienți
- analiza statistică a rezultatelor obținute

Elaborarea conceptului de cercetare cu definirea scopului și obiectivelor studiului, selectarea metodelor de cercetare. (evaluarea inițială)

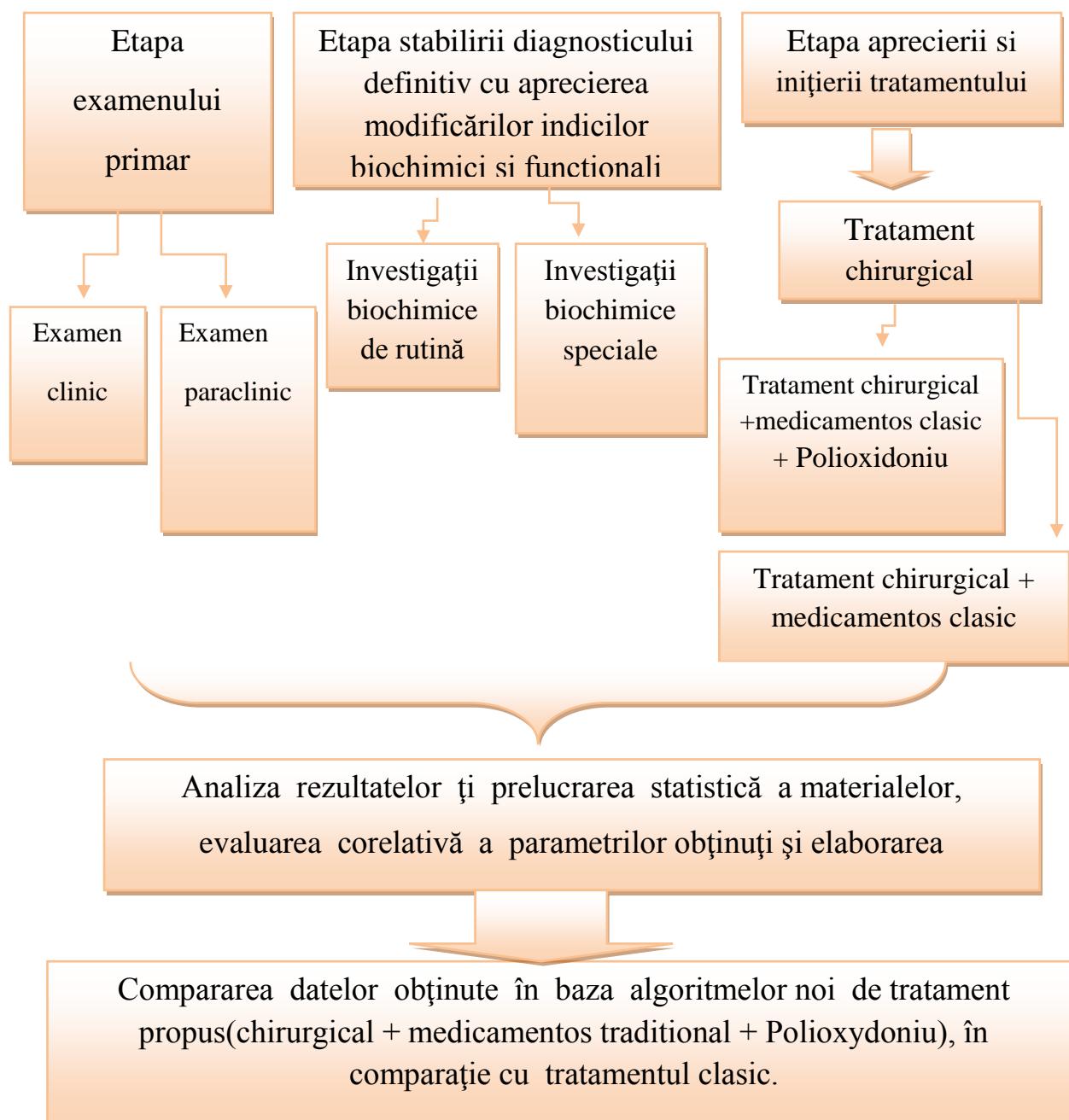


Fig.2.1. Design-ul general al studiului

Studiul retrospectiv a inclus 1064 pacienți fiind bazat pe rezultatele examinărilor clinico-paraclinice furnizate din fișele medicale a copiilor internați în perioada anilor 2007-2013.

În scopul ameliorării rezultatelor tratamentului medico-chirurgical în infecția acută chirurgicală la copil s-a planificat un studiu clinic controlat. Cercetările prospective au derulat în perioada anilor 2008-2013.

Numărul necesar de pacienți s-a apreciat după următoarea formulă:

$$n = \frac{1}{(1-f)} \times \frac{2 \cdot (Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \cdot P \cdot (1-P)}{(P_0 - P_1)^2} \quad (\text{Fig. 2.2})$$

unde:

P_0 = Proporția complicațiilor la pacienți cu infecție chirurgicală acută la copii. Conform datelor bibliografice (Gudumac E., Bernic J., Andronic N., ș.a.) cota lor constituie în mediu 54.0% ($P_0=0.54$).

P_1 = Proporția pacienților cu cu infecție chirurgicală acută la copii în lotul de cercetare prin metoda modificată de tratament va fi micșorată până la 30,0% ($P_1=0,30$).

$$P = (P_0 + P_1)/2=0.42$$

Z_{α} – valoarea tabelară. Când „ α ” – pragul de semnificație este de 5%, atunci coeficientul $Z_{\alpha} = 1.96$

Z_{β} – valoarea tabelară. Când „ β ” – puterea statistică a comparației este de 10.0%, atunci coeficientul $Z_{\beta} = 1.28$

f = Proporția subiecților care se așteaptă să abandoneze studiului din motive diferite de efectul investigat $q = 1/(1-f)$, $f=10,0\%$ (0,1).

Substituind datele în formula am obținut

$$n = \frac{1}{(1-0.1)} \times \frac{2 \cdot (1.96 + 1.28)^2 \cdot 0.42 \cdot 0.58}{(0.54 - 0.30)^2} = 99 \quad (\text{Fig. 2.3})$$

În conformitate cu criteriile de bază și particularitățile formelor de infecții acute chirurgicale, particularitățile tratamentului medico-chirurgical, lotul general evaluat inițial de studiu (retrospectiv și prospectiv) s-a repartizat în două loturi principale pentru evaluare comparativă:

- **I-Lot** – pacienți cu infecție acută chirurgicală cu aplicarea tratamentului medico-chirurgical și a terapiei imunomodulatoare (n=100);
- **II-Lot** – pacienți cu infecție acută chirurgicală cu aplicarea tratamentului medico-chirurgical și terapeutic tradițional (n=100).

Pentru culegerea datelor cu exactitate în loturile principale, s-a efectuat evaluarea inițială a lotului general de studiu, pașienții fiind grupați după formele clinice ale maladiei constituind o distribuție egală în ambele loturi: PBDA - 62,3%, OHA - 19,9% și PA - 17,8%.

Tabelul 2.1 Repartiția bolnavilor după tipul infecției acute chirurgicale:

Nr.	Denumirea afecțiunii chirurgicale	Abs.	%
1.	Pneumonie bacteriană distructivă acută	62	62.0
2.	Osteomielită hematogenă acută	20	20.0
3.	Peritonită acută	18	18.0
Total		100	100

2.2. Managementul diagnostic și metodele clinico-paraclinice de examinare și cercetare

Stabilirea diagnosticului și a tacticii ulterioare de tratament în infecția acută chirurgicală la copil rămâne a fi o problemă destul de complexă în chirurgia pediatrică și constă în aprecierea adecvată a stării clinice a copilului, stabilirea diagnosticului clinic, a termenilor și indicațiilor pentru aplicarea tratamentului chirurgical sau conservativ.

Pentru rezolvarea acestor incertitudini în studiul de față s-a recurs la examinările clinice conform *protocolului clinic investigațional*, examinările radio-imagistice, morfologice și morfopatologie cât și s-a recurs la unele cercetări fundamentale a particularităților *indicilor biochimici* a organismului în creștere.

Protocolul investigațional - obligator al fiecărui copil în ambele loturi include:

- Datele anamnestice,
- Examenul obiectiv,
- Examenul clinic.

Explorările radio-imagistice: explorările radio-imagistice au fost utilizate în 189 cazuri din care prin:

- *investigații radiografice* – radiografia cutiei toracice în 1-2 incidente (clișeu „față”, „profil”) – 153 copii, radiografia abdominală simplă – 19 copii și radiografia cu contrastarea tubului digestiv – 2 copii; radiografia osoasă – 40 copii. Clișeul „de profil” este obligatoriu dat fiind faptul că acesta completează datele anatomo-topografice;

- *investigații scintigrafice* la camera de scintilație MB-9201 și Gamma-camera xRing/R Budapesta, firma Medison, radiofarmaceutic TC99m, doza utilizată 15-20 MBq, s-au examinat prin scintigrafia pulmonară – 112 copii, scintigrafia osoasă – 38 copii.
- *ecografia* la aparatul USG (Siemens) s-au examinat prin ecografia osoasă – 15 copii; ecografia organelor cavității abdominale – 195 copii; ecografia cavității pleurale – 99 copii.

Studiu echilibrului biologic și bacteriologic

Scopul cercetării a fost orientată în două direcții: fundamentală și clinică. Studiul de față a inclus cercetări biochimice prin testarea citokinelor proinflamatorii, antiinflamatorii și microbiologice.

Studiul biochimic

Studiul biochimic a inclus aprecierea gradului de inflamație, intoxicație endogenă, a stresului oxidativ și a sistemului de protecție antioxidantă, determinate în serul sangvin la cele șase etape clinico-evolutive ale infecției (I etapă – la internare, II etapă – la a doua zi după internare sau I zi postoperator, III etapă – a cincia zi de la internare sau postoperator, IV etapă – la externare, V etapă – perioada de reabilitare, în mediu 1 lună).

1. Pentru determinarea activității procesului inflamator și eficacității tratamentului s-a estimat nivelul seric de interleukina-1 beta, interleukina-2, interleukina-4, factorul de necroză tumorală-alfa și endotelina-1. Pentru aceasta s-a utilizat trusa de dozare imunoenzimatică pentru IL-1 β , IL-2, IL-4, TNF- α , ET-1, metoda ELISA cu setul standard (DRG International Inc. SUA) cu spectrofotometrul Power Wave HT BioTek, firma Immunotech, SUA.
2. Gradul de intoxicație s-a apreciat prin evaluarea conținutului substanței necrotice, nivelul peptidelor cu masă moleculară medie, care dețin un rol important în dezvoltarea și progresarea SCID la bolnavii cu infecții acute chirurgicale. Nivelul peptidelor cu masă moleculară medie a fost determinat după metoda propusă de Н.И. Габриелян, В.И. Липатова (1984). Substanțele necrotice au fost determinate după metoda Е.Д. Сыромятникова и соавт. (2002).
3. Valorile oxidului de azot, indicator al stresului oxidativ s-au estimat prin metoda colorimetrică bazată pe determinarea produșilor de metabolizare din serul sanguin la spectrofotometrul cu microplăci Power Wave HT, BioTek, SUA.
4. Pentru determinarea activității sistemului antioxidant s-a estimat nivelul seric al:
 - Ceruloplasminei – proteină a fracției α -2-globinei care conține cupru cu proprietăți prooxidante (care participă la oxidarea aminelor biogene) și antioxidante (un bun captator de specii incomplet reduse ale oxigenului). Concentrația serică a Ceruloplasminei a fost evaluată prin metoda colorimetrică descrisă de В.Г. Колб, В.С. Камышников (1980);

- Carnozinei (beta-alanil-L-histidină), apreciată după micrometodele elaborate de profesorul V. Gudumac și colab. (Brevet de invenție MD 4054 2010) cu ajutorul spectrofotometrului (Power Wave HT BioTek).

Toți biomarkerii sus-numiți au fost determinați în Laboratorul Biochimic, IP USMF „Nicolae Testemițanu” sub auspiciul dlui Profesor Universitar, doctor habilitat în științe medicale Valentin Gudumac.

Studiul microbiologic

Studiul de față a avut ca scop determinarea microbiologică a culturilor bacteriene și ale sensibilității culturilor depistate față de preparatele chimico-terapeutice la etapele clinico-evolutive. Examinările s-au efectuat la toți copiii incluși în ambele loturi de studiu în 100% cazuri. Material pentru examenul bacteriologic a servit lichidul din cavitatea abdominală, exudatul pleural, exudatul peritoneal și osos, punctatul pulmonar, sângele.

Examinările microbiologice s-au realizat în cadrul Serviciului de bacteriologie și imunologie a IMSP IM și C.

2.3. Identificarea particularităților morfologice și histomorfologice

Examenul chirurgical clinico-morfologic

Examenul chirurgical clinico-morfologic intraoperator este echivalent consultației medicale și explorărilor radio-imagistice, frecvent fiind hotărâtor în infecția cu localizare pulmonară – 43 cazuri și peritoneală – 36 cazuri. Studiul a constat în evaluarea și stabilirea diagnosticului în coraport sistemic cu organele, țesuturile, pachetele neuro-vasculare învecinate cu instituirea planului intraoperator de tratament a focarului septic reieșind din particularitățile anatomo-chirurgicale a organului/ segmentului de organ și/sau țesutului lezat în fiecare caz individual. În toate cazurile biopsiile, și piesele anatomo-chirurgicale (plasturi tisulare, segmente de intestin perforate și/sau infaginate, anexe apendiculare sau diverticuloase, trepanate, raclate sau sechestre osteogen-distructive) din cadrul proceselor, segmentelor de organe septice s-au supus examinărilor retrospective histomorfopatologice.

Examenul histomorfopatologic

Din lotul inițial de studiu, format din 200 pacienți cu infecție acută chirurgicală în vârstă de până la 7 ani, cu afectare viscerocavitară (pulmono-pleurală, abdominală) și osteogenă (ostiomielita), care au solicitat tratament medico-chirurgical în cadrul CN ȘP de Chirurgie Pediatrică „Natalia Georghiu”, în 106 cazuri s-a efectuat un studiu complex bazat pe explorările morfologice intraoperatorii și retrospectiv histomorfologice în piese anatomo-chirurgicale și biopsie. În conformitate cu frecvența formelor infecției acute chirurgicale, studiul a inclus

examinări în leziuni septico-purulente cu localizare pulmonar-pleurală – 40 cazuri, osteogenă – 30 cazuri și peritoneală –36 cazuri repartizate în 2 loturi:

- **Lot-I** – cu aplicarea tratamentului medico-chirurgical și terapiei imunomodulatoare (n=53);
- **Lot-II** – aplicarea tratamentului medico-chirurgical și terapeutic tradițional (n=53).

În calitate de imunomodulator s-a utilizat Polyoxidoniu (Azoximer bromid, N-oxi-1,4-etilenpiperazin și N-carboxi-1,4-etilenpiperazinbromid)

Explorările histologice au fost direcționate în precizarea/stabilirea diagnosticului cert cu excluderea altor procese patologice în focarul septic-inflamator în special al celor pre- și/sau canceroase, infecții parazitare sau aspecte vicioase preexistente ce pot evolua sau contribui la evoluția particularităților distructiv-septice. Examinările histologice s-au efectuat în probe tisulare prealabil fixate în *Sol. Formol* 10%, ulterior tratate conform protocolului standard, utilizând rețeaua de histoprosesare și de colorație automatizată cu utilizarea metodelor de colorație *hematoxină-eozină* (H&E), *Van Gieson* (VG) spre evidențierea fibrelor colagene și *Azur-Eozină* (A&E) spre testarea prezenței florei microbiene. Examinarea histologică s-a efectuat cu utilizarea microscopelor: Nikon Labophot-2 și Carl Zeiss. Imaginile – Canon PowerShot A1000IS, captate în format – JPEG. Prelucrarea statistică s-a efectuat cu utilizarea pachetului de Soft STATISTICA 7 (SUA), (2007) prin metoda variațională.

Studiul histomorfopatologic s-a realizat în cadrul Serviciului de Anatomopatologie profil pediatric, obstetrică și ginecologie a IMSP IMșiC.

2.4.Tactici medico-chirurgicale și supraveghere

Studiile efectuate la acest subiect au fost direcționate în două scopuri principale care au constat în elaborarea și alegerea momentului oportun de urgență a tratamentului conservativ medicamentos, abordului chirurgical intervențional de elecție și supravegherea în dinamică în fiecare caz în parte în funcție de localizare a focarului septic .

Tactica chirurgicală în ambele loturi s-a realizat în patru modalități principale:

1. incizie țintă în protecția focarului septic;
2. puncție excizie, perforație a focarului patologic;
3. rezecție parțială sau segmentară a organului lezat;
4. drenajul extern a organului, cavității, focarului septic.

Supravegherea s-a efectuat în perioada postoperatorie intraspitaliciască în mediu 7-30 zile și în dinamică la distanță cu interval de 1-3-6 luni cu variații în funcție de particularitățile inițiale ale focarului patologic și tacticii intervenționale.

Caracteristica metodologiei de tratament utilizat în studiu. Terapia imunomodulatoare s-a efectuat cu preparatul imunomodulator Polioxidoniu, care reprezintă un derivat al polietilenpiperazinei N-oxidazei, polimolecular, chimic curat, obținut prin intermediul sintezei chimice țintite. Preparatul are acțiune imunomodulatoare, dezintoxicantă și antioxidantă cu acțiune membranoprotectoare. Forma de livrare - Pulbere parenterală 6 mg în fiole N5. Doza administrată în studiu la copii a fost, intranasal câte 0,15 mg/kg, de două ori pe zi preoperator și o dată pe zi postoperator, timp de 10 zile. Preparatul a fost dizolvat cu 2 ml apă distilată. Într-un meat nazal am introdus nu mai mult de 5 picături. Dacă doza calculată a fost mai mare, atunci am picurat în ambele meaturi, dacă a depășit 10 picături, atunci am administrat la intervale de 10-15 minute.

Ținem să menționăm că evaluarea clinică a pacienților cu infecție acută chirurgicală a fost bazată pe rezultatele examinărilor paraclinice de rutină și pe datele investigațiilor speciale, ceea ce a condus la aprecierea stărilor biologice exacte ale pacienților, precum și la majorarea eficacității tratamentului medico-chirurgical. Volumul și tipul examenelor paraclinice sunt specificate în tabelul 2.2.

Tabelul 2.2. Tipul și volumul investigațiilor paraclinice

Investigațiile paraclinice	Nr. de pacienți		Nr. de investigații	
	Abs.	Raport	Abs.	%
Electrocardiograma	127	1,0:1,0	127	2,4
Radiografia abdominală simplă	25	1,0:1,3	32	0,6
Radiografia cu contrastarea tubului digestiv	5	1,0:4,0	20	0,4
Radiografia cutiei toracice	126	1,0:1,4	175	3,3
Radiografia osoasă	43	1,0:1,7	72	1,3
Scintigrafia osoasă	15	1,0:1,0	15	0,3
Scintigrafia hepatică	10	1,0:1,2	12	0,2
Echografia osoasă	31	1,0:1,1	35	0,7
Echografia organelor abdominal	125	1,0:1,3	158	2,9
Echografia cordului	14	1,0:1,0	14	0,3
Examenul microbiologic	187	1,0:1,1	212	3,9
Teste rutine de laborator	247	1,0:2,2	536	10,0
Teste de laborator biochimice și imunologice	198	1,0:20,0	3960	73,8
Total	200	1,0:26,8	5368	100,0%

Rezultatele studiului au fost procesate la computerul Pentium IV-750 MHz în programul Microsoft Office Excel 7.0 utilizând pachetul de prelucrare statistică după criteriul "Student" de exactitate a valorilor medii și pentru selecții coerente. S-au considerat statistic concludente diferențele $p < 0,05$.

2.5. Metodele de prelucrare și evaluare statistică a rezultatelor obținute

Rezultatele obținute în urma cercetării au fost introduse în fișe speciale pentru a determina criteriile de apreciere a fenomenului studiat. Analiza datelor a fost efectuată prin utilizarea Excel a programului Microsoft Office cu ajutorul funcțiilor și modulelor acestor programe la calculatorul personal.

Pentru efectuarea prelucrării statistice a fost executat un set de operații prin intermediul procedurilor și metodelor de lucru specifice. A fost efectuată sistematizarea datelor colectate brute. Aceasta a fost efectuată prin metode de centralizare și grupare statistică, după diferiți indicatori și parametri, obținându-se datele primare și seriile de date statistice.

Au fost calculați indicatorii derivați în funcție de formă și de repartizare cu omiterea valorilor de excepție (indicatorilor extensivi și intensivi, indicatorilor dispersiei și variației, coeficientul t-Student. Au fost estimați parametri și verificate ipotezele statistice, a fost realizată datorită măsurării erorilor, criteriului „t” și gradul de veridicitate „p”. Pentru a determina eficacitatea tratamentului modificat în comparație cu tratamentul standard în baza tabelului 2x2 au fost calculați riscul relativ (RR), raportul șanselor (RȘ), x-pătrat (x^2), intervalul de încredere (Î) pentru 95,0% de veridicitatea rezultatelor clinice obținute. A fost efectuată prezentarea datelor statistice prin procedee de tabel și grafice [3,52,72].

2.6. Concluzii la capitolul 2

1. Cercetarea științifică prezentă este un studiu clinic controlat, care a inclus a câte 100 de pacienți pentru fiecare lot de cercetare. Fiecare lot a fost divizat în funcție de patologia: cu pneumonie bacteriană distructivă acută ($n=62$), osteomieliță hematogenă acută ($n=20$) și peritonită acută ($n=18$).
2. În studiul dat a fost utilizat un protocol metodologic liniar, etapizat: identificarea, formularea și argumentarea problemei - stabilirea procedurii de cercetare - identificarea și definitivarea eșantionului - elaborarea chestionarelor - colectarea datelor - analiza și sinteza rezultatelor - elaborarea concluziilor - aplicarea rezultatelor cercetării în practică.
3. În cadrul studiului selectiv s-au cercetat unele aspecte medico-sociale ale pacienților cu infecțiile acute chirurgicale: pneumonia, osteomieliță și peritonită.

4. În vederea realizării scopului și obiectivelor propuse au fost efectuate următoarele cercetări: investigații de laborator de rutină și analize biochimice pentru calcularea indicilor inflamației, care au relevat modificări esențiale în cele șase loturi de studiu.
5. Investigațiile radiologice, examenul ecografic, scintigrafic relevă modificări funcționale din partea sistemelor de organe la pacienții cu infecție acută chirurgicală, în dependență de patologie.

3. PARTICULARITĂȚI CLINICO-PARACLINICE ÎN EVOLUȚIA ȘI PRONOSTICUL INFECȚIEI ACUTE CHIRURGICALE LA COPII

3.1. Caracteristica generală a infecției acute chirurgicale la copii (studiu retrospectiv)

Infecția acută chirurgicală suscită un interes din ce în ce mai mare în ultimii ani, datorită frecvenței lor majore, a unui număr apreciabil de complicații și decese. După cum am menționat anterior, pneumonia bacteriană distructivă acută, are o frecvență de 15-30% din totalul pneumoniilor la copii și circa 47-52% în structura afecțiunilor septico-purulente. Osteomielite hematogenă acută, boală caracteristică organismului în creștere, deasemenea rămâne un subiect nerezolvat, diagnosticul cât și tratamentul. Peritonita acută care asociază modificări importante ale organismului în creștere și care generează sindroame de intoxicații endogene, implicate cazual în 90-95% din evoluțiile letale ale acestor pacienți. În Republica Moldova în ultimii ani nu s-au efectuat studii în vederea evaluării incidenței, particularităților de evoluție a IAC, îndeosebi la copii de vârstă fragedă. Astfel ne-am propus să studiem incidența infecției acute chirurgicale, aprecierea dinamicii morbidității și a complicațiilor survenite pe parcursul anilor.

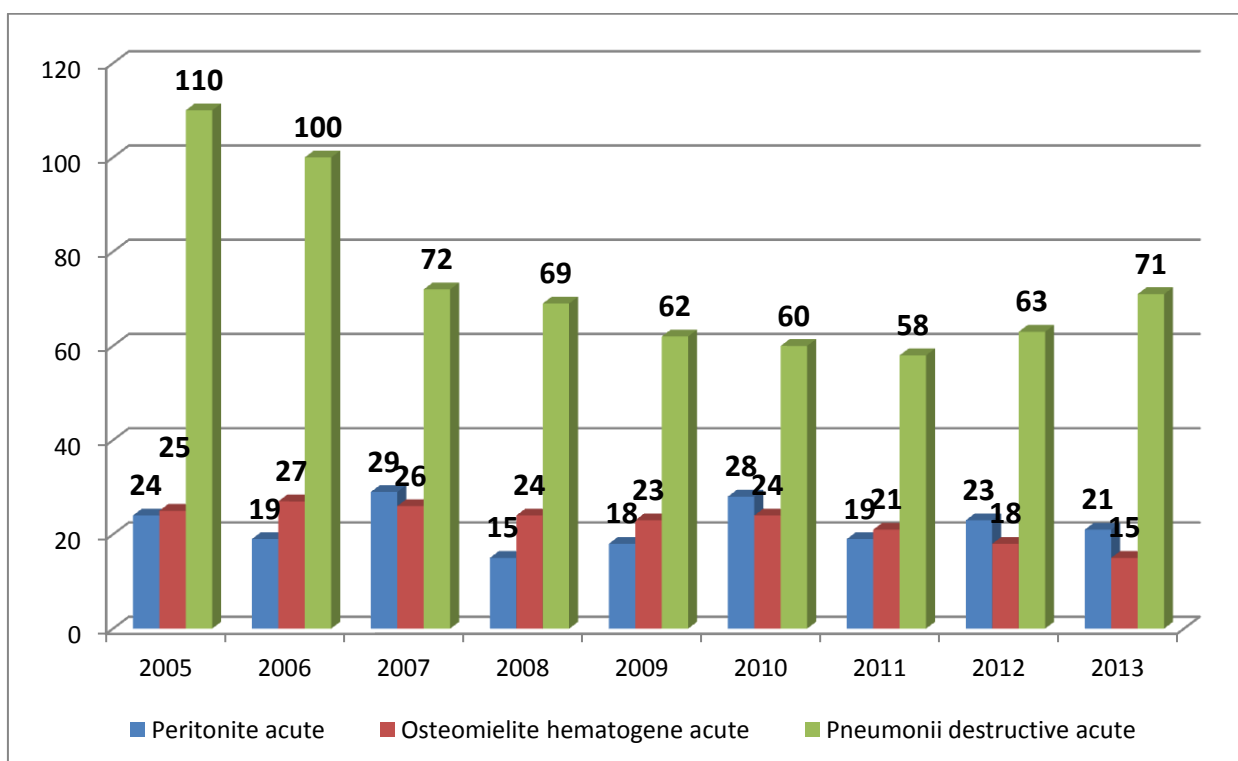


Fig. 3.1 Dinamica morbidității infecției acute chirurgicale pe parcursul anilor 2007-2013

Putem conchide că infecția acută chirurgicală la copii de pînă la 7 ani în ultimii ani rămâne a fi o problemă destul de actuală în pofida progresului tehnico-științific. Deci, reieșind

din analiza efectuată, putem afirma că în total în clinică, pe parcursul anilor de studii 2007-2013 au fost internați, examinați și supuși tratamentului – 1064 (100.0±0.00) pacienți cu infecție acută chirurgicală, cu vârsta cuprinsă între 0-7ani. Cea mai înaltă morbiditate prin infecții acute chirurgicale la copil s-a semnalat în anul 2005 fiind de – 159 (14.9±1,09%) cazuri și cea mai mică morbiditate s-a înregistrat în anul 2011, fiind 98 (9.2±0.94%) cazuri. Repartiția bolnavilor cu **PBDA** în funcție de vârstă ne indică la o creștere semnificativă a patologiei la copiii cu vârsta cuprinsă între 1-3 ani ($X^2=21,3$ GL=12, $p<0,05$) (Tabelul 3.1).

Tabelul 3.1. Repartiția pacienților cu pneumonii bacteriene distructive acute după vârstă (abs.,%)

Anii	Vârsta						Total, n=665	
	0-1an		1-3 ani		3-7 ani		Abs.	P±ES(%)
	Abs.	P±ES(%)	Abs.	P±ES(%)	Abs.	P±ES(%)		
2007	17	2,6±0,62	34	5,1±0,85	21	3,2±0,68	72	10,8±1,20
2008	11	1,7±0,50	35	5,3±0,87	23	3,5±0,71	69	10,4±1,18
2009	9	1,4±0,46	29	4,4±0,79	24	3,6±0,72	62	9,3±1,13
2010	8	1,2±0,42	30	4,5±0,80	22	3,3±0,69	60	9,0±1,11
2011	6	0,9±0,37	32	4,8±0,83	20	3,0±0,66	58	8,7±1,09
2012	8	1,2±0,42	34	5,1±0,85	21	3,2±0,68	63	9,5±1,14
2013	11	1,7±0,50	38	5,7±0,89	22	3,3±0,69	71	10,7±1,19
X^2	$X^2=21,3$ GL=12, $p<0,05$							

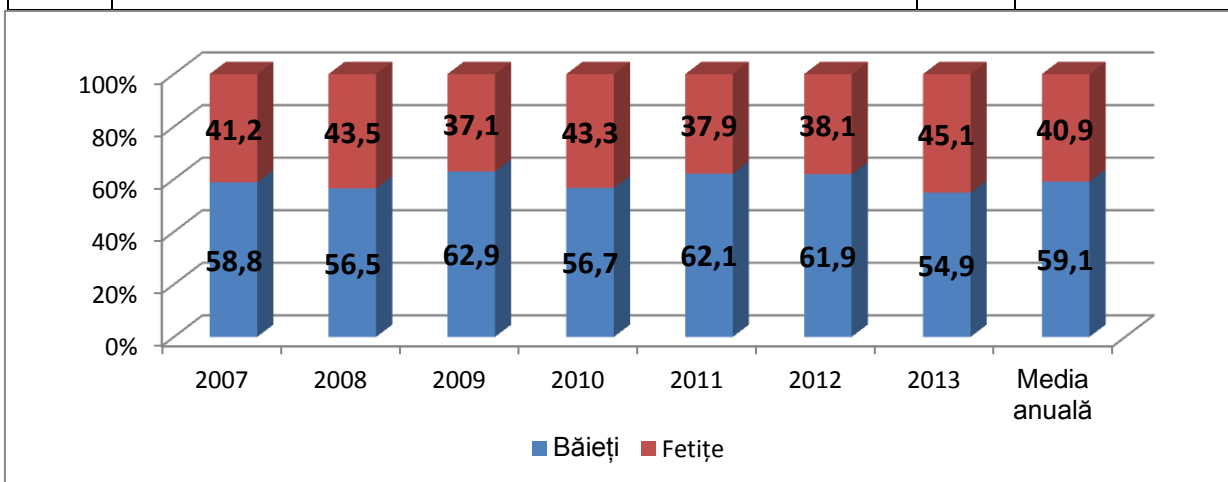


Fig. 3.2. Repartiția pacienților cu pneumonii bacteriene distructive acute după sex (%).

Aşa dar, dintre pacienți cu pneumonii bacteriene distructive acute după sex predomină afectarea băieților (media anuală pentru perioada anilor 2007-2013: băieți $59,1 \pm 1,91\%$ și fete $40,9 \pm 1,91\%$, $t=6,7501$, $p<0.001$). (Figura 3.2.)

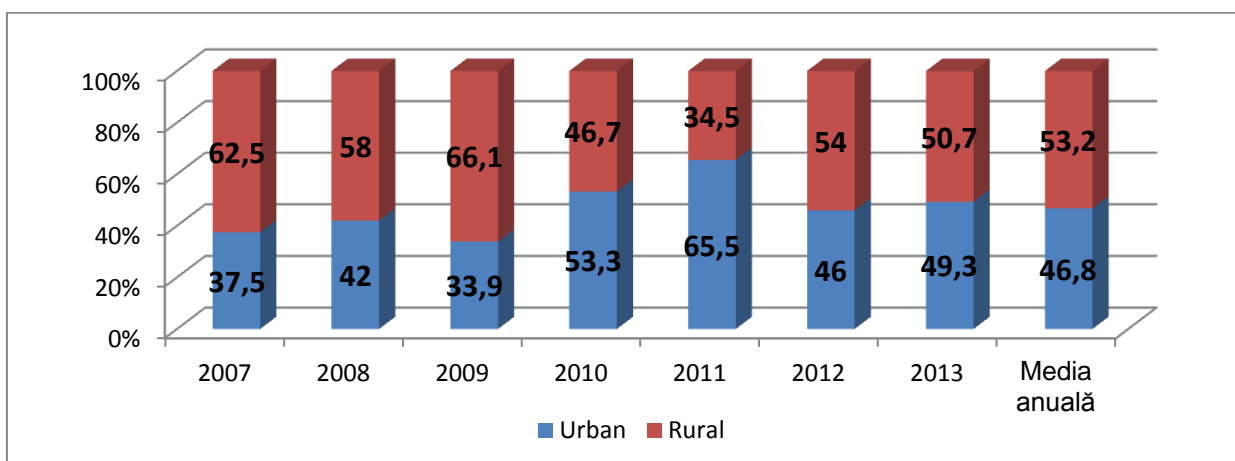


Fig. 3.3. Repartiția pacienților cu pneumonii bacteriene distructive acute după locul de trai (%)

Dintre pacienți cu PBDA după locul de trai predomină afectarea copiilor din mediul rural (media anuală pentru perioada anilor 2007-2013: rural $53,2 \pm 1,93\%$ și urban $46,8 \pm 1,93\%$, $t=2,3388$, $p<0,05$). (Figura 3.3.)

Repartiția bolnavilor cu OHA după vârstă este reprezentată în Tabelul 3.2 și ne indică la o creștere semnificativă a patologiei la copiii cu vârsta cuprinsă între 1-3 ani ($X^2=22,4$ GL=12, $p<0,05$).

Tabelul 3.2. Repartiția bolnavilor cu osteomielite hematogene acute după vârstă (abs.,%)

Anii	Vârsta						Total, n=203	
	0-1an		1-3ani		3-7 ani		Abs.	P±ES(%)
	Abs.	P±ES(%)	Abs.	P±ES(%)	Abs.	P±ES(%)		
2007	6	3,0±1,19	12	5,9±1,65	8	3,9±1,36	26	12,8±2,34
2008	2	0,9±0,66	13	6,4±1,72	11	5,4±1,59	24	11,8±2,26
2009	3	1,5±0,85	9	4,4±1,44	11	5,4±1,59	23	11,3±2,22
2010	4	1,9±0,96	13	6,4±1,72	7	3,4±1,27	24	11,8±2,26
2011	4	1,9±0,96	9	4,4±1,44	8	3,9±1,36	21	10,3±2,13
2012	2	0,9±0,66	7	3,4±1,27	9	4,4±1,44	18	8,9±1,99
2013	3	1,5±0,85	8	3,9±1,36	4	1,9±0,96	15	7,4±1,83
X^2	$X^2=22,4$ GL=12, $p<0,05$							

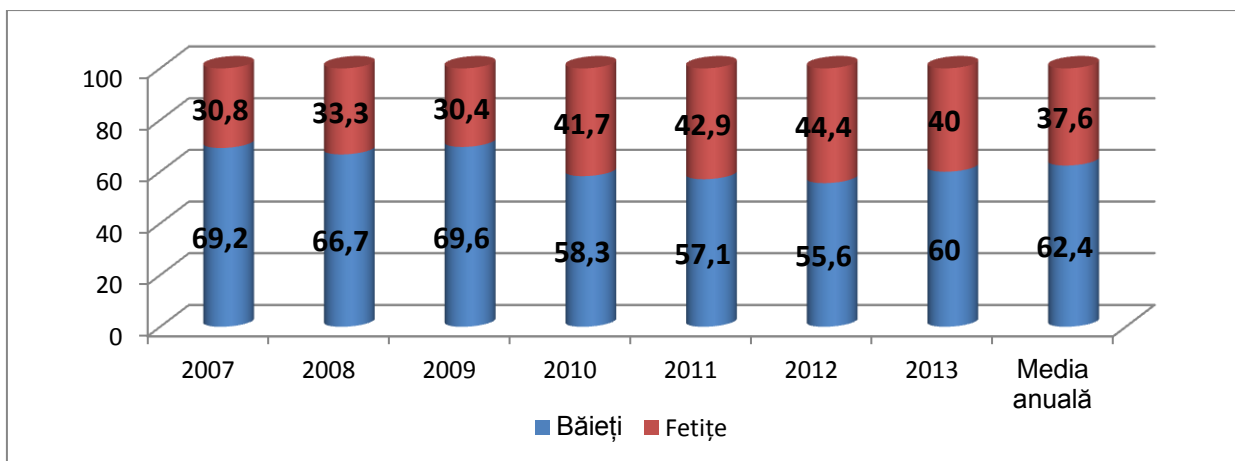


Fig. 3.4. Repartiția bolnavilor cu osteomielite hematogene acute, după sex

Așa dar, dintre pacienți cu OHA după sex predomină afectarea băieților de 1,7 ori (media anuală pentru perioada anilor 2007-2013: băieți $62,4 \pm 3,99\%$ și fete $37,6 \pm 3,99\%$, $t=5,1582$, $p<0,001$) (Figura 3.4).

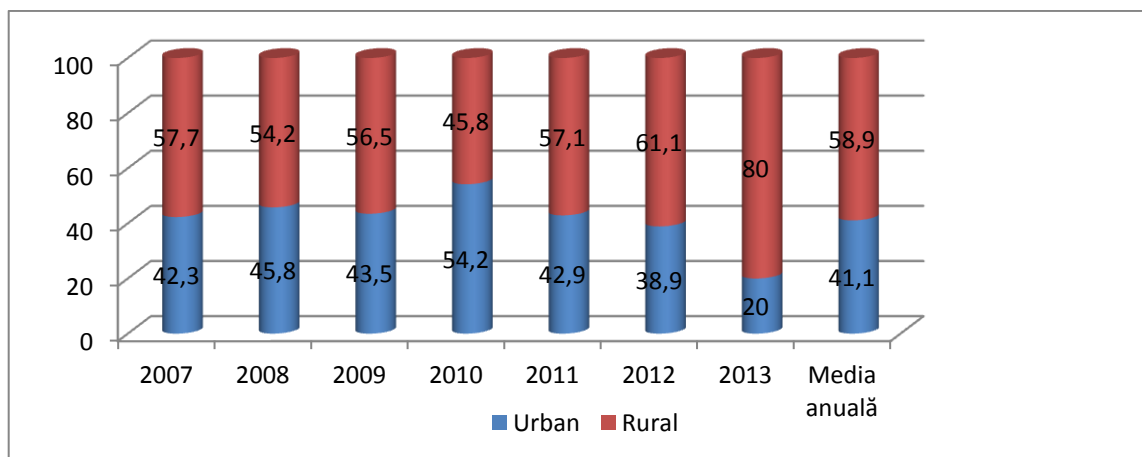


Fig. 3.5. Repartiția bolnavilor cu osteomielită hematogenă acută, după locul de trai (%)

Dintre pacienți cu OHA după locul de trai predomină afectarea copiilor din mediul rural (media anuală pentru perioada anilor 2007-2013: rural $58,9 \pm 3,45\%$ și urban $41,1 \pm 3,45\%$, $t=3,6448$, $p<0,001$) (Figura 3.5).

Repartiția bolnavilor cu PA în funcție vârstă ne arată o creștere semnificativă a patologiei la copiii cu vârsta cuprinsă între 1 și 3 ani ($X^2=21,8$ $GL=12$, $p<0,05$) (Tabelul 3.3).

Tabelul 3.3. Repartiția bolnavilor cu peritonită acută, după vârstă (abs.,%)

Anii	Vârsta						Total, n=196	
	6-12 luni		1-3 ani		3-7 ani			
	Abs.	P±ES(%)	Abs.	P±ES(%)	Abs.	P±ES(%)	Abs.	P±ES(%)
2007	5	2,6±1,14	8	4,1±1,42	16	8,1±1,95	29	14,8±2,54
2008	2	1,0±0,71	3	1,5±0,87	10	5,1±1,57	15	7,6±1,89
2009	3	1,5±0,87	5	2,6±1,14	10	5,1±1,57	18	9,2±2,06
2010	4	2,0±1,00	14	7,1±1,83	10	5,1±1,57	28	14,3±2,50
2011	-	-	9	4,6±1,49	10	5,1±1,57	19	9,7±2,11
2012	2	1,0±0,71	13	6,6±1,77	8	4,1±1,42	23	11,7±2,29
2013	1	0,5±0,50	11	5,6±1,64	9	4,6±1,49	21	10,7±2,21
X ²	X ² =21,8 GL=12, p<0,05							

Dintre pacienți cu PA după sex predomină afectarea băieților de 1,6 ori (media anuală pentru perioada anilor 2007-2013: băieți 61,6±3,47% și fete 38,4±3,47%, t=4,7222, p<0,001) (Figura 3.6).

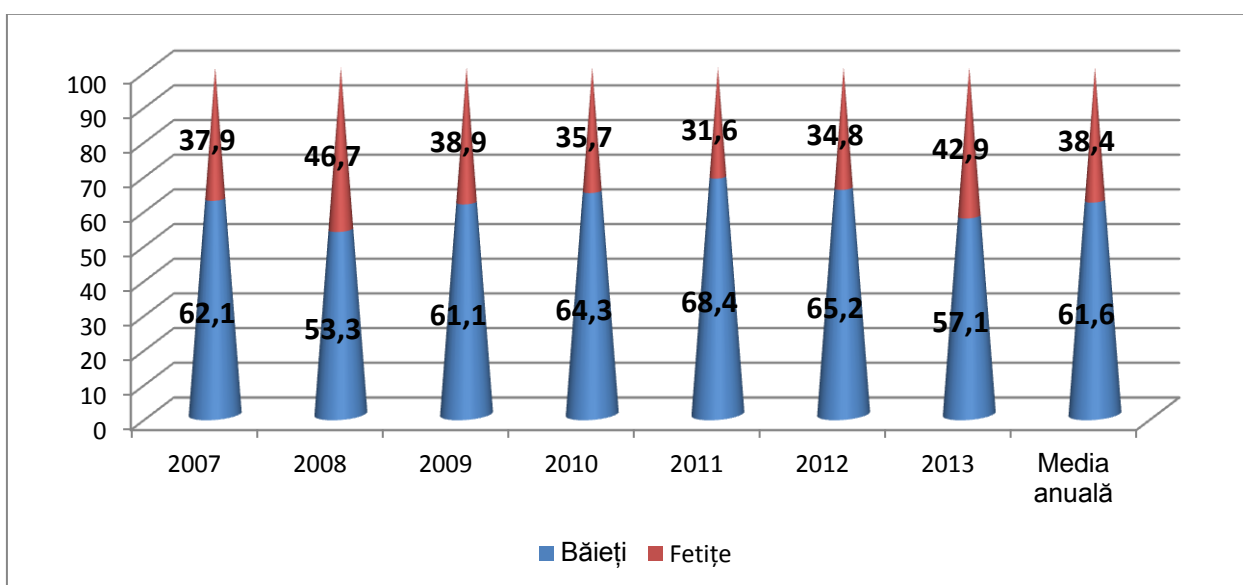


Fig. 3.6. Repartiția bolnavilor cu peritonită acută, după sex (%)

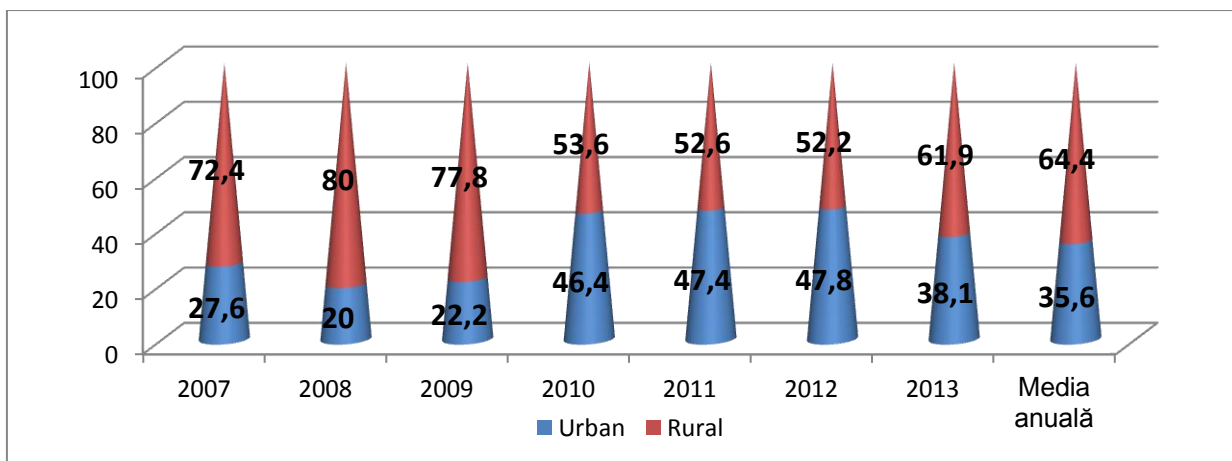


Fig. 3.7. Repartiția bolnavilor cu peritonită acută, după mediul de trai (%)

Dintre pacienți cu PA după locul de trai predomină afectarea copiilor din mediul rural de 1,8 ori (media anuală pentru perioada anilor 2007-2013: rural 64,4±3,42% și urban 35,6±3,42%, $t=5,9544$, $p<0,001$) (Figura 3.7).

3.2. Caracteristica generală a infecției acute chirurgicale la copii (studiu prospectiv)

Rezultatele obținute în studiul retrospectiv legate de incidența crescută a infecției acute chirurgicale la copii de până la 7 ani, ne-au impus inițierea studiului prospectiv, care are drept scop elaborarea unui algoritm de diagnostic și conduită terapeutică.

Studiul prospectiv a fost efectuat pe perioada de timp cuprinsă între anii 2008-2013 în cadrul Clinicii de Chirurgie Pediatrică a Centrului Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu”, Instituția Medico-Sanitară Publică, Institutul Mamei și Copilului și reprezintă o analiză complexă a 200 copii cu infecție acută chirurgicală. Au fost studiate trei grupuri de pacienți cu infecție acută chirurgicală: pneumonia bacteriană distructivă acută, osteomieliță hematogenă acută și peritonită acută, cu vârsta cuprinsă între 0 și 7 ani. A fost efectuată o analiză prospectivă a 100 copii, cu infecție acută chirurgicală, care au beneficiat de un tratament modificat fiind comparat cu un lot ce include 100 pacienți cu infecție acută chirurgicală spitalizați în aceeași clinică dar tratați prin metode clasice. Reieșind din proporția (formula aplicată în capitolul II), loturile de cercetare vor fi divizate în felul următor: pneumonia bacteriană distructivă acută – 62,3%, osteomielița hematogenă acută – 19,9% și peritonita acută – 17,8%. Cercetarea dată cuprinde o analiză multiplanică a datelor clinice, imagistice, biochimice complexe, morfopatologice și rezultatelor tratamentului medico-chirurgical (numărul de complicații postoperatorii, relaparatomii sau puncții repetate a focarelor

septice din regiunea țesutului osos sau pulmonar, durata medie de spitalizare, evoluția datelor clinice și de laborator) a bolnavilor cu infecție acută chirurgicală.

Din numărul total de pacienți cu **pneumonie bacteriană distructivă acută** luați în studiu, de tratament modificat au beneficiat 27 ($43,5 \pm 6,29$) băieți și 35 ($56,5 \pm 6,29$) fete în comparație cu lotul cu tratament clasic unde au fost luați în studiu 35 ($56,5 \pm 6,29$) băieți și 27 fete ($43,5 \pm 6,29$). După mediul de proveniență copiii din mediul urban au constituit 22 ($35,5 \pm 6,08$) iar din mediul rural – 40 ($64,5 \pm 6,08$) în lotul cu tratament modificat. Pe când în L-II – 24 ($38,7 \pm 6,19$) din mediul urban și 38 ($61,3 \pm 6,19$) din mediul rural. Pacienți cu vârsta cuprinsă între 0-3 ani care au urmat tratament modificat au fost 44 ($70,9 \pm 5,77$) și 18 ($29,1 \pm 5,77$), cu vârsta între 3 și 7 ani. În grupul de pacienți cu tratament clasic 45 ($72,6 \pm 5,66$) copii cu vârsta între 0-3ani și 17 ($27,4 \pm 5,66$) cu vârsta cuprinsă între 3-7 ani.

Din numărul total de pacienți cu **osteomielită hematogenă acută** luați în studiu, cu tratament modificat au fost 10 ($50,0 \pm 11,47$) băieți și 10 ($50,0 \pm 11,47$) fete în comparație cu lotul cu tratament clasic unde au fost luați în studiu 17 ($85,0 \pm 8,19$) băieți și 3 fete ($15,0 \pm 8,19$). După mediul de proveniență copiii din mediul urban 7 ($35,0 \pm 10,94$) iar din mediul rural au fost 13 ($65,0 \pm 10,94$) în lotul cu tratament modificat. În L-II, 5 ($25,0 \pm 9,93$) din mediul urban și 15 ($75,0 \pm 9,93$) din mediul rural. Pacienți cu vârsta cuprinsă între 0-3 ani cu tratament modificat au fost 10 ($50,0 \pm 11,47$) și 10 ($50,0 \pm 11,47$), cu vârsta între 3 și 7 ani. În grupul de pacienți cu tratament clasic 8 ($40,0 \pm 11,24$) copii cu vârsta între 0-3 ani și 12 ($60,0 \pm 11,24$) cu vârsta cuprinsă între 3 și 7 ani.

Din numărul total de pacienți cu **peritonită acută** luați în studiu, cu tratament modificat au fost 9 ($50,0 \pm 12,13$) băieți și 9 ($50,0 \pm 12,13$) fete în comparație cu lotul cu tratament clasic unde au fost luați în studiu 11 ($61,1 \pm 11,82$) băieți și 7 fete ($38,9 \pm 11,82$). După mediul de proveniență copiii din mediul urban 5 ($27,8 \pm 10,87$) iar din mediul rural au fost 13 ($72,2 \pm 10,87$) în ambele grupuri de studiu. Pacienți cu vârsta cuprinsă între 0-3 ani cu tratament modificat au fost 7 ($38,9 \pm 11,82$) și 11 ($61,1 \pm 11,82$) cu vârsta între 3-7 ani. În grupul de pacienți cu tratament clasic 8 ($44,4 \pm 12,05$) copii cu vârsta între 0-3 ani și 10 ($55,5 \pm 12,05$) cu vârsta cuprinsă între 3-7 ani. (Tabelul 3.4).

Tabelul 3.4. Repartiția bolnavilor cu infecție acută chirurgicală, după vârstă, sex și mediul de trai (abs.,%)

	PBDA				OHA				PA			
	L-I=62		L-II=62		L-I=20		L-II=20		L-I=18		L-II=18	
	Abs	P±ES(%)	Abs	P±ES(%)	Abs	P±ES(%)	Abs	P±ES(%)	Abs	P±ES(%)	Abs	P±ES(%)
Băieți	27	43,5±6,29	35	56,5±6,29*	10	50,0±11,47	17	85,0±8,19***	9	50,0±12,13	11	61,1±11,82*
Fete	35	56,5±6,29	27	43,5±6,29*	10	50,0±11,47	3	15,0±8,19**	9	50,0±12,13	7	38,9±11,82*
Urban	22	35,5±6,08	24	38,7±6,19*	7	35,0±10,94	5	25,0±9,93*	5	27,8±10,87	5	27,8±10,87*
Rural	40	64,5±6,08	38	61,3±6,19*	13	65,0±10,94	15	75,0±9,93*	13	72,2±10,87	13	72,2±10,87*
0-3 ani	44	70,9±5,77	45	72,6±5,66*	10	50,0±11,47	8	40,0±11,24*	7	38,9±11,82	8	44,4±12,05*
3-7 ani	18	29,1±5,77	17	27,4±5,66*	10	50,0±11,47	12	60,0±11,24*	11	61,1±11,82	10	55,5±12,05*

Acuzele copilului cu **PBDA** la spitalizare în ambele loturi de studiu au fost tusea 62 (100%) cazuri, prezența durerilor toracice în L-I – 60 (96,8±2,24), iar în L-II – 59 (95,2±2,71), a vomei, grețurilor în L-I – 41 (66,1±6,01), iar în L-II – 48 (77,4±5,31). Insuficiența respiratorie, în L-I – 52 (83,9±4,67) cazuri, iar în L-II – 55 (88,7±4,02) cu agravarea stării generale (apatie, crize de excitație, somnolență, refuzul alimentației) în ambele loturi au constituit 100% (Tabelul 3.5).

Tabelul 3.5. Frecvența manifestărilor clinice la spitalizarea pacienților cu pneumonie bacteriană distructivă acută (abs.,%)

	L-I= 62		L-II =62		t	p
	Abs.	P ₁ ± ES ₁ %	Abs.	P ₂ ± ES ₂ %		
Agravarea stării generale	62	100,0±0,00	62	100,0±0,00	0,00	>0,05
Tuse	62	100,0±0,00	62	100,0±0,00	0,00	>0,05
Insuficiență respiratorie	52	83,9±4,67	55	88,7±4,02	0,78	>0,05
Durere toracică	60	96,8±2,24	59	95,2±2,71	0,45	>0,05
Febră	58	93,5±3,13	60	96,8±2,24	0,86	>0,05
Vome, grețuri	41	66,1±6,01	48	77,4±5,31	1,40	>0,05

Tusea în lotul-I de studiu se atestă frecvența tusei cu reducerea ei în ziua a V-a de la internare, pe când în lotul-II frecvența tusei se menține majorată chiar și la a X-a zi de internare și tratament.

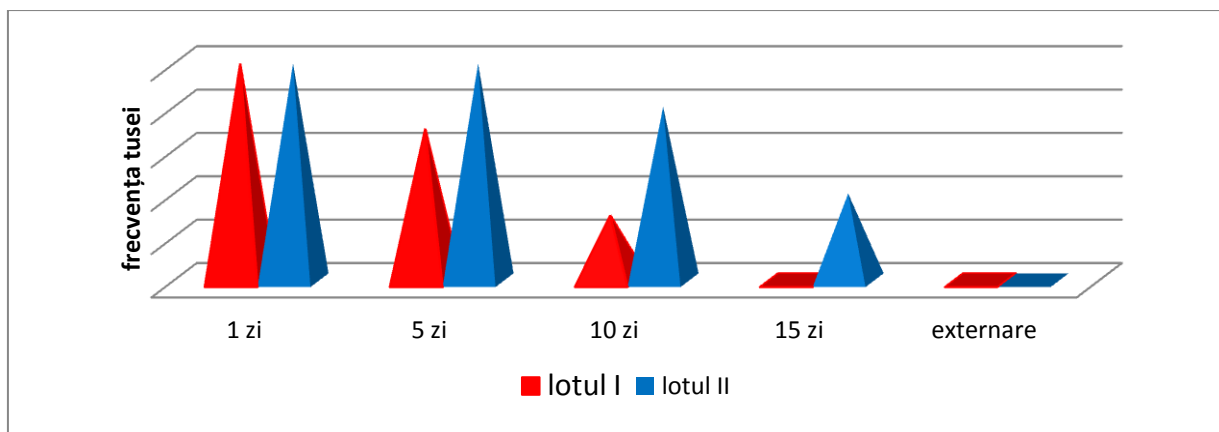


Fig.3.8. Frecvența tusei în pneumonia bacteriană distructivă acută

Insuficiența respiratorie este prezentă în ambele loturi de studiu, la internare și în primele zile, cu o scădere la a V-a zi în lotul-I de studiu, iar în lotul-II, la a X-a zi de la internare (Figura 3.9.).

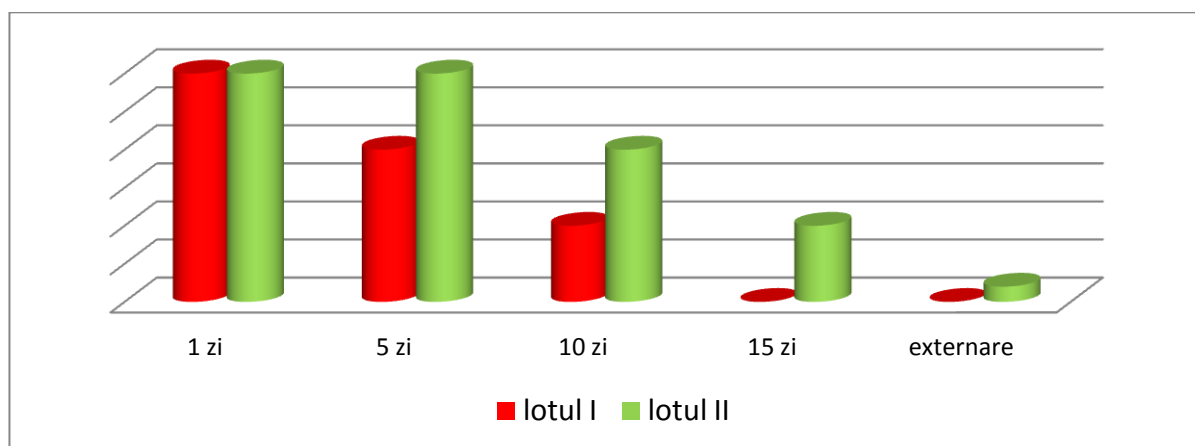


Fig.3.9. Prezența insuficienței respiratorii în pneumonia bacteriană distructivă acută

Acuzele copilului cu **OHA** la spitalizare în ambele loturi de studiu au fost durere la nivelul segmentului afectat 20 (100%) cazuri, prezența stării febrile, cu frisoane în L-I – 18 (90,0±6,88), iar în L-II – 19 (95,0±5,00), a vomei, grețurilor în L-I – 14 (70,0±10,51), iar în L-II – 12 (60,0±11,24). Semne de insuficiența respiratorie și cardiovasculară în L-I – 10 (50,0±11,47) cazuri, iar în L-II – 15 (75,0±9,93). Agravarea stării generale cu apatie, crize de excitație, somnolență și refuzul alimentației în ambele loturi au constituit 100% (Tabelul 3.6).

Tabelul 3.6. Frecvența manifestărilor clinice la spitalizarea pacienților cu osteomielită hematogenă acută (abs.,%)

	L-I = 20		L-II = 20		t	p
	Abs	$P_1 \pm ES_1\%$	Abs.	$P_2 \pm ES_2\%$		
Durere la nivelul segmentului afectat	20	100,0±0,00	20	100,0±0,00	0,00	>0,05
Stare febrilă, frisoane	18	90,0±6,88	19	95,0±5,00	0,59	>0,05
Poziție antalgică a membrului, adinamie	20	100,0±0,00	20	100,0±0,00	0,00	>0,05
Vome, grețuri	14	70,0±10,51	12	60,0±11,24	0,64	>0,05
Semne de insuficiența respiratorie	10	50,0±11,47	15	75,0±9,93	1,65	>0,05
Agravarea stării generale	20	100,0±0,00	20	100,0±0,00	0,00	>0,05

Agravarea stării generale în lotul-I de cercetare s-a menținut la nivel înalt pe parcursul primelor V zile, ca mai apoi să fie o tendință spre micșorare, iar în lotul-II de studiu remarcăm o menținere a endotoxicozei până la a X-a zi de la inițierea tratamentului (Figura 3.10).

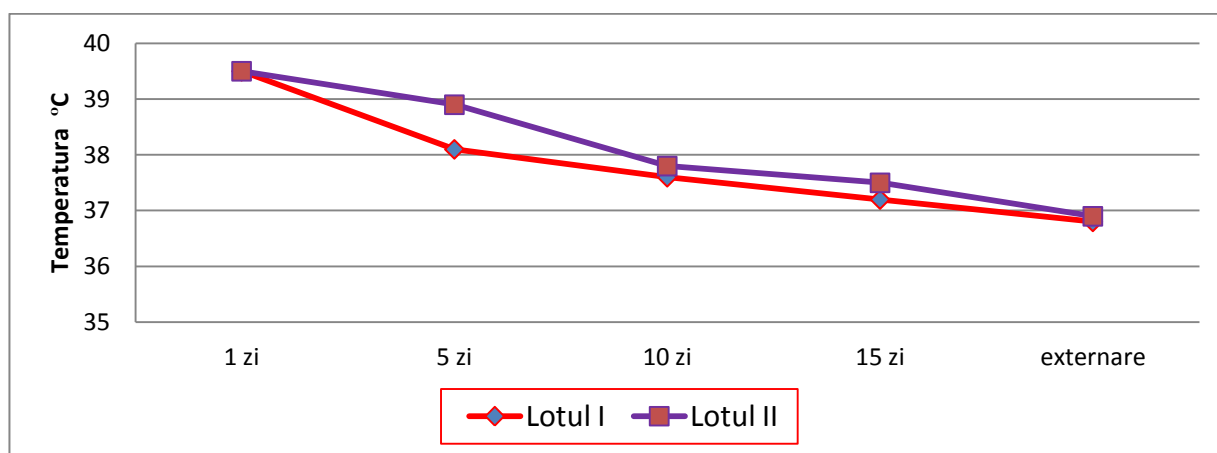


Fig.3.10. Persistența endotoxicozei în osteomielita hematogenă acută

Durerea locală în lotul-I de studiu a cedat la a V-a zi de la internare, pe când în lotul-II de studiu durerea s-a menținut de intensitate majoră până la a X-a zi de la inițierea tratamentului (Figura 3.11).

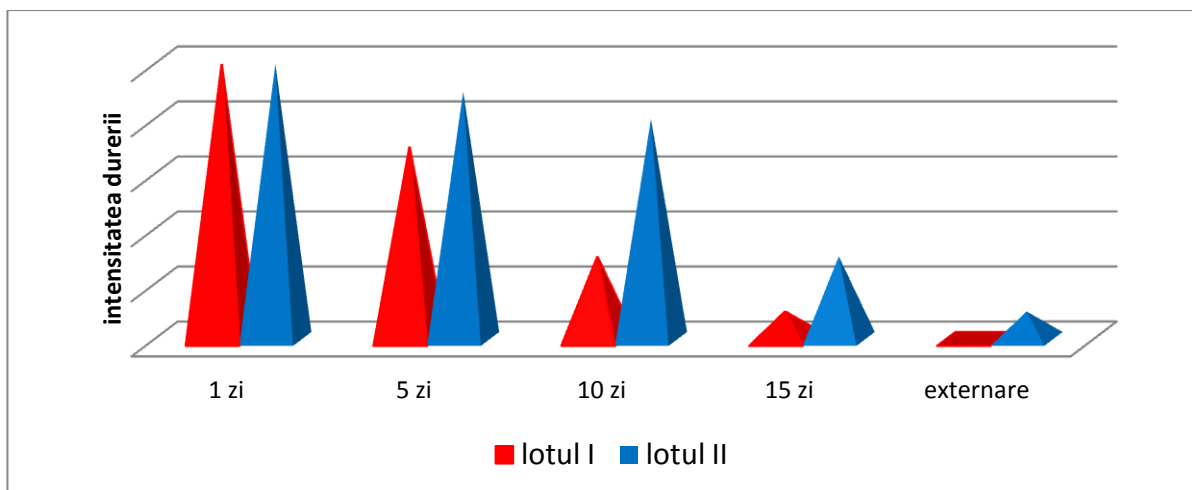


Fig.3.11. Intensitatea durerii locale în osteomielita hematogenă acută

Acuzele copilului cu **peritonita acută** la spitalizare în ambele loturi de studiu au fost durerile abdominale 18 (100%) cazuri, prezența vomei, grețurilor în **L-I** – 17 (94,4±5,58), iar în **L-II** – 18 (88,9±7,62). Dereglări de scaun cu sindrom algic abdominal, în **L-I** – 12 (66,7±11,43) cazuri, iar în **L-II** – 14 (77,8±10,08) agravarea stării generale (apatie, crize de excitație, somnolență, refuzul alimentației) în ambele loturi au constituit 100% (Tabelul 3.7).

Tabelul 3.7. Frecvența manifestărilor clinice la spitalizarea pacienților cu peritonita acută(abs.,%)

	L-I = 18		L-II = 18		t	p
	Abs.	P ₁ ± ES ₁ %	Abs.	P ₂ ± ES ₂ %		
Durere abdominală	18	100,0±0,00	18	100,0±0,00	0,00	>0,05
Febră	17	94,4±5,58	16	88,9±7,62	0,58	>0,05
Vome, grețuri	17	94,4±5,58	18	100,0±0,00	1,00	>0,05
Dereglări de scaun	12	66,7±11,43	14	77,8±10,08	0,73	>0,05
Agravarea stării generale	18	100,0±0,00	18	100,0±0,00	0,00	>0,05

Agravarea stării generale în lotul-I de cercetare s-a menținut la nivel înalt pe parcursul primelor 3 zile, cu tendință spre micșorare, iar în lotul-II de studiu remarcăm o menținere a endotoxicozei până la până la a V-a zi de la inițierea tratamentului (Figura 3.12).

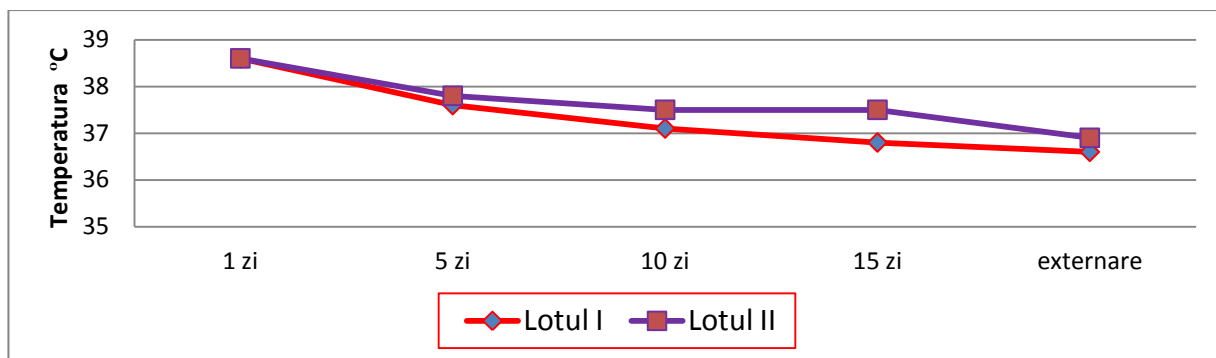


Fig.3.12. Prezența stării generale grave în peritonita acută

Durerea locală (abdominală) în lotul-I de studiu a cedat la a V-a zi de la internare, pe când în lotul-II durerea s-a menținut de intensitate majoră până la a X-a zi de la inițierea tratamentului (Figura 3.13).

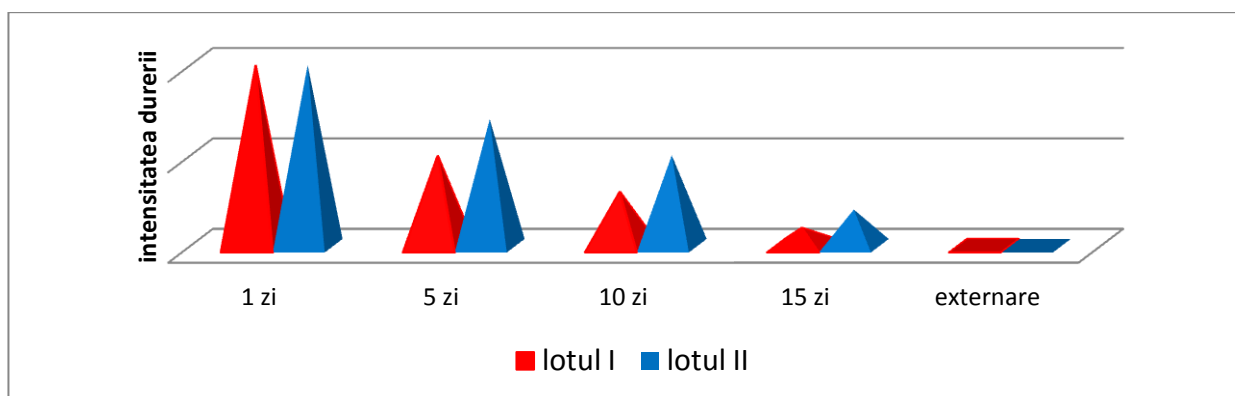


Fig.3.13. Intensitatea durerilor abdominale în peritonita acută

Rezultatele investigațiilor de laborator au indicat la 132 copii prezența anemiei la internare, infecția respiratorie virală acută prezentă la 13 copii, pancreatita reactivă cu dureri abdominale, la 12 copii. Prezența comorbidităților a influențat acuzele subiective în infecția acută chirurgicală, distorsionând tabloul clinic (Tabelul 3.8).

Tabelul 3.8. Structura maladiilor concomitente depistate la pacienții cu infecție acută chirurgicală

Nr. d/o	Maladia concomitentă	Nr. de cazuri	P±ES(%)
1.	Anemie feriprivă	132	78,1±3,18
2.	Bronhopneumonie bilaterală	5	2,9±1,29
3.	Malformație congenitală cardiacă	2	1,2±0,84
4.	Pancreatită reactivă	12	7,1±1,98
5.	Encefalopatie reziduală	2	1,2±0,84
6.	Retard psihomotor	2	1,2±0,84
7.	Infecție respiratorie virală acută	13	7,7±2,05
8.	Alergie alimentară	1	0,6±0,59
Total		169	100,0

Din numărul total de 200 copii, 123 de copii (61,5%) au fost supuși tratamentului chirurgical.

Tabelul 3.9. Structura cauzelor primare care au determinat apariția complicațiilor și au impus necesitatea aplicării intervenției chirurgicale repetate (abs.,%)

Nr.	Cauzele care au dus la apariția complicațiilor	Nr. bolnavilor							
		PBDA		OHA		PA		Total	
		Abs.	%	Ab s.	%	Abs.	%	Abs	%
1.	Adresarea tardivă la medic	48	28,1	14	22,6	36	42,9	98	30,9±2,59
2.	Erori în diagnostic	47	27,5	4	6,5	5	5,9	56	17,7±2,14
3.	Erori în conduita post-operatorie	15	8,8	1	1,6	3	3,6	19	5,9±1,32
4.	Erori tactice și tehnice în tratamentul medico-chirurgical	24	14,0	1	1,6	12	14,3	37	11,7±1,81
5.	Alte cauze	37	21,6	42	67,7	28	33,3	107	33,8±2,66
	Total	171,0	100,0	62	100,0	84	100,0	317	100,0%

Cauzele care au determinat apariția complicațiilor și au impus, la unii copii, necesitatea efectuării reintervențiilor chirurgicale, sunt redată în tabelul 3.9.

Cauzele internării tardive au fost: atitudinea neadecvată a părinților adresarea întârziată la medic 98 (30,9±2,59%), erori de diagnostic 56 (17,7±2,14%), tratamentul conservator neefectiv pe o perioadă îndelungată 37 (11,7±1,81%); 107 (33,8±2,66%) copii s-au tratat în diverse staționare cu gastroduodenite, bronhopneumonii, pancreatite acute, colici intestinale, artrite reactive, etc. Adresarea tardivă și acordarea ajutorului medical neadecvat a contribuit în mare măsură la gravitatea complicațiilor malformatorii prezente. La 50% bolnavi au fost depistate multiple complicații de diferită gravitate ca: sepsis, septicemie, sindromul MODF, sindromul MODS, șoc septic, etc.

Tabelul 3.10. Repartiția bolnavilor după afecțiunea de bază la internare și vârstă (abs.,%)

Afecțiunea de bază	Vârsta				Total	
	0 – 3 ani		3 – 7 ani			
Pneumonie acută	86	43,4±3,52	38	19,2±2,79	124	62,6±3,44
Peritonită acută	17	8,6±1,99	11	5,6±1,63	28	14,1±2,47
Osteomielită acută	20	10,1±2,14	20	10,1±2,14	38	19,2±2,79
Invaginație intestinală	2	1,0±0,71	0		2	1,0±0,71
Ocluzie intestinală acută.	3	1,5±0,86	1	0,5±0,51	4	1,5±0,86
Diverticul Meckel	2	1,0±0,71	0		2	1,0±0,71
Total	128	64,6±3,39	70	35,4±3,39	198	100,0±0,0

Tabloul clinic la bolnavii luați în studiu a fost dominat de un debut acut cu semne de endotoxicoză – febră, frisoane, tahicardie, tahipnee, hiperleucocitoză; sindrom ocluziv grav, simptome peritoneale, în unele cazuri cu agravarea bruscă a stării generale. Menționăm că agravarea subită a stării generale, avea loc pe un fundal patologic dezvoltat anterior, ceea ce a creat dificultăți în aprecierea obiectivă a situației clinice. Prin urmare patologia concomitentă relatează o importanță mai ales în aprecierea unui diagnostic pozitiv, în aprecierea riscului anestezic, operator și a evoluției procesului acut septic postoperator. Gravitatea manifestărilor și a simptomelor variază în funcție de intensitatea proceselor infecțioase (cei mai gravi pacienți fiind cu peritonită purulentă generalizată, osteomielită hematogenă forma septico-piemică și pneumonie distructivă stadiul terminal), precum și terenul biologic al bolnavului. Repartiția bolnavilor după afecțiunea de bază la internare și vârstă sunt redate în tabelul 3.10. Reieșind din tabelul expus, vârsta copiilor mai mică (0-3ani), prevalează fiind afectați de 2 ori mai mult copii cu pneumonie și 1,5 ori cu peritonită acută.

În tabelul 3.11 sunt reprezentate frecvența și structura manifestărilor clinice la internare la copii cu infecție acută chirurgicală, pe sisteme. Semnele generale fiind prezente în 84% din lotul

de pacienți exprimându-se prin paliditate, febră, cefalee, adinamie. Dereglările aparatului cardiovascular au fost prezentate prin tahicardie, hipotensiune. Au fost antrenate deasemeni în simptomele clinice și tractul digestiv și urinar.

Tabelul 3.11. Frecvența și structura manifestărilor clinice la internare la copii cu infecție acută chirurgicală pe patologii (abs.,%)

Simptome și semne clinice		PBDA, n=124		OHA, n=40		PA, n=36		Structura manifestărilor	
		Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	P±ES(%)
Semnele generale:	Paliditatea	102	82,3	30	75,0	36	100,0	168	34,5±2,15
	Febra	98	79,0	19	47,5	34	94,4	151	30,9±2,09
	Adinamie	27	21,8	28	70,0	8	22,2	63	12,9±1,52
	Cefalee	76	61,3	12	30,0	19	52,8	107	21,9±1,87
Aparatul cardiovascular:	Tahicardia	47	37,9	4	10,0	12	33,3	63	48,5±4,38
	Hipotensiune	47	37,9	6	15,0	14	38,9	67	51,5±4,38
Tractul digestiv	Meteorism	42	33,9	1	2,5	26	72,2	69	24,5±2,56
	Inapetență	70	56,5	23	57,5	36	100,0	129	45,7±2,97
	Vome	44	35,5	8	20,0	32	88,9	84	29,8±2,72
Sistemul urinar:	Tulburări micționale	7	5,6	2	5,0	7	19,4	16	17,9±4,06
	Dizurie	39	31,5	4	10,0	30	83,3	73	82,1±4,06

3.3. Studiul markerilor biochimici în evoluția și prognosticul infecției acute chirurgicale la copii

Scopul cercetării a fost de a evalua dinamica modificărilor markerilor inflamației, endotoxicozei, stresului oxidativ și antioxidant la copii cu infecție acută chirurgicală tratați clasic și combinat cu Polioxidoniu, remediu imunomodulator, antitoxic și antioxidant.

Conform cercetărilor efectuate în ultimii ani, orice infecție acută chirurgicală fiind unitate nozologică primară sau complicație postoperatorie severă, deține un potențial evolutiv grav. S-a ajuns la concluzia că sistemele umorale joacă un rol decisiv în evaluarea terenului biologic al pacientului cu infecție acută chirurgicală și în evoluția complicațiilor. În prezent majoritatea chirurgilor susțin că evoluția clinico-paraclinică a infecției acute chirurgicale este direct dependentă de agresivitatea agentului patogen, gradul de distrucție tisulară, de intoxicație endogenă a organismului, etc. În acest context, ne-am propus aprecierea cantitativă a acestor indici, pentru stabilirea pronosticului maladiei, a eficacității tratamentului antibacterian, de dezintoxicare și anticiparea dezvoltării complicațiilor.

Printre cele mai larg utilizate teste biochimice în evaluarea echilibrului fiziologic la copii care determină factorii de risc lezanți sunt markerii specifici ai inflamației, intoxicației endogene, stresului oxidativ, a sistemului de protecție antioxidantă, metabolismul proteinelor, lipidelor, statutul fermentativ și ionograma.

Explorările au fost efectuate pe un lot de 200 copii cu infecție acută chirurgicală la cele cinci etape clinico-evolutive, după patologia de bază. S-au examinat două loturi de pacienți cu infecție acută chirurgicală. Lotul-I a urmat tratament tradițional și cu administrarea preparatului imunomodulator – Polyoxidonium. Al doilea lot de pacienți cu aplicarea tratamentului clasic. Astfel am evaluat 62 pacienți cu pneumonie bacteriană distructivă acută, 20 pacienți cu osteomielită hematogenă acută și 18 cu peritonite acute de diversă genă.

Biomarkerii au fost determinați în Laboratorul Biochimic al IP USMF “Nicolae Testemițanu”, sub conducerea Dlui Profesor universitar, doctor habilitat în științe medicale, Valentin Gudumac.

Rezultatele investigațiilor biochimice au fost prelucrate compiuterizat cu ajutorul softului Stats Direct Ltd, Marea Britanie, prin prelucrare statistică cu exactitate a valorilor medii după criteriul. Semnificație discordanței statistice între loturi a fost estimat utilizând coeficientul de încredere t-Student. Probabilitatea erorii a fost calculată pentru valoarea p în funcție de valorile t. Analiza corelativă a datelor s-a efectuat cu ajutorul coeficientului r-Pearson. Metoda de analiză corelativă „pas cu pas” ne-a permis formularea regulii decisive prin analiză retrospectivă.

3.4. Rolul citokinelor proinflamatorii și antiinflamatorii în infecția acută chirurgicală la copii

Citokinele sunt substanțe biologic active, care au un rol important în declanșarea răspunsului inflamator în organism, precum și un reglator al răspunsului imun.

Rezultatele evaluării citokinelor la pacienții cu **pneumonie bacteriană distructivă acută** sunt expuse în tabelul 3.12.

Tabelul 3.12. Evaluarea citokinelor la pacienții cu pneumonie bacteriană distructivă acută

	L-I = 62					L-II = 62				
	La internare	1 zi	5 zi	La externe	Peste 1 lună	La internare	1 zi	5 zi	La externe	Peste 1 lună
IL – 1 β	57,151 ±1,99	51,494 ±7,65	46,788 ±6,14	40,916 ±2,31	33,683 ±2,62	68,566 ±2,68	63,865 ±4,56	57,999 ±3,65	50,596 ±1,13	43,398 ±2,76
IL -2	3,476 ±4,16	3,765 ±4,82	3,843 ±5,05	3,316 ±5,10	2,787 ±5,09	3,179 ±2,47	3,235 ±2,94	2,340 ±3,11	1,857 ±3,16	1,137 ±3,15
IL- 4	8,609 ±5,05	9,487 ±4,90	10,774 ±4,75	12,771 ±1,61	15,917 ±1,16	8,570 ±3,13	7,953 ±3,01	9,091 ±2,90	9,976 ±2,80	12,158 ±1,20
TNF - α	9,361 ±4,32	10,125 ±4,25	10,667 ±4,17	10,188 ±4,10	7,558 ±4,03	9,894 ±2,61	18,714 ±2,55	10,869 ±2,49	11,071 ±2,43	8,972 ±2,38
ET- 1	4,894 ±3,96	4,514 ±3,88	4,096 ±3,81	3,539 ±3,75	2,970 ±3,68	5,262 ±2,31	5,664 ±2,33	4,597 ±2,28	3,932 ±2,26	3,237 ±2,24

Rezultatele studiului efectuat denotă la pacienții cu pneumonie bacteriană distructivă acută valorile mari a **IL-1 β** în lotul de bază, la internare 57,151 (\pm 1,99), cu micșorarea în dinamică a concentrației a V-a zi postoperator 46,788 (\pm 6,14) și la externare 40,916 (\pm 5,31), cu valori aproape de cele în normă peste o lună postoperator 33,683 (\pm 4,62). În lotul de control concentrația IL-1 β la internare atinge valori înalte 68,566 (\pm 2,68) cu reducerea lentă în I-a zi postoperator 63,865 (\pm 4,56) și nesemnificativă a acestui indice la a V-a zi postoperator 57,999 (\pm 3,65) și fiind în concentrații destul de înalte chiar și peste o lună postoperator 43,398 (\pm 2,76).

Valorile **IL-2**, în lotul de bază la pacienții cu pneumonie bacteriană distructivă acută prezintă la internare valori majorate, fiind 3,476 (\pm 4.16), cu scădere nesemnificativă în I-a zi 3,765 (\pm 4,82), a V-a zi postoperator 3,843 (\pm 5,05) și cu micșorarea ei peste o lună postoperator 2,787 (\pm 5,09). În lotul de control valorile **IL-2**, variază de la concentrații mari la internare 3,179 (\pm 2,47), care scad nesemnificativ postoperator 2,340 (\pm 3,11) și la externare 1,857 (\pm 3,16), ca să fie destul de mici la o lună postoperator 1,137 (\pm 3,15).

La pacienții cu pneumonie bacteriană distructivă acută modificările concentrației **IL-4** în lotul de bază se caracterizează prin reducerea veridică la internare 8,609 ($\pm 5,05$) și I-a zi postoperator 9,487 ($\pm 4,90$), cu creșterea indicelui cercetat la a V-a zi postoperator 10,774 ($\pm 4,75$) și la externare 12,771 ($\pm 4,61$), cu valori peste o lună postoperator de 15,917 ($\pm 4,46$). Totodată s-a înregistrat un indice destul de mic și în grupul de control 8,570 ($\pm 3,13$), cu creșterea nesemnificativă în I-a zi 7,953 ($\pm 3,01$) și a V-a zi postoperator – 9,091 ($\pm 2,90$), atingând valoarea de la externare 9,976 ($\pm 2,80$) și respectiv peste o lună postoperator – 12,158 ($\pm 2,70$).

Dinamica concentrației **TNF- α** la pacienții cu pneumonie bacteriană distructivă acută în lotul de bază se caracterizează prin valori înalte la internare 9,361 ($\pm 4,32$) și care nu se măresc semnificativ la I-a zi – 10,125 ($\pm 4,25$) și a V-a zi postoperator 10,667 ($\pm 4,17$), ca mai apoi să semnalăm micșorarea indicelui, la externare 10,188 ($\pm 4,10$) peste o lună postoperator fiind 7,558 ($\pm 4,03$). În grupul de control valoarea TNF- α , la internare este 9,894 ($\pm 2,61$), ca să evidențiem o ascensiune remarcabilă în I-a zi postoperator 18,714 ($\pm 2,55$), cu o revenire la indicii 10,869 ($\pm 2,49$) la a V-a zi postoperator și peste o lună fiind 8,972 ($\pm 2,38$).

În lotul de bază la pacienții cu pneumonie distructivă acută se constată o concentrație sporită de **ET-1** la toate etapele de studiu, cu o micșorare a valorii indicelui studiat peste o lună postoperator. În lotul de control, valoarea **ET-1** rămâne ridicată chiar și la externarea pacienților (Tabelul 3.12).

Rezultatele evaluării citokinelor la pacienții cu **osteomilită hematogenă acută** sunt expuse în tabelul 3.13.

Tabelul 3.13. Dinamica clinico-evolutivă a citokinelor la pacienții cu osteomielită hematogenă acută

	L-I = 20					L-II = 20				
	La internare	1 zi	5 zi	La externare	Peste 1 lună	La internare	1 zi	5 zi	La externare	Peste 1 lună
IL - 1 β	48,395 $\pm 5,13$	40,53 $\pm 9,58$	33,422 $\pm 12,52$	26,541 $\pm 10,22$	18,717 $\pm 2,64$	38,657 $\pm 3,28$	37,076 $\pm 2,79$	33,353 $\pm 2,95$	28,033 $\pm 2,62$	24,15 $\pm 0,29$
IL - 2	3,173 $\pm 8,27$	3,073 $\pm 8,91$	2,752 $\pm 9,07$	2,378 $\pm 9,04$	1,792 $\pm 8,95$	2,806 $\pm 2,06$	2,885 $\pm 2,37$	2,327 $\pm 2,48$	1,856 $\pm 2,50$	1,410 $\pm 2,51$
IL- 4	7,526 $\pm 2,81$	9,297 $\pm 2,62$	11,151 $\pm 2,41$	14,373 $\pm 1,10$	17,335 $\pm 1,93$	7,634 $\pm 2,48$	9,119 $\pm 2,39$	10,130 $\pm 2,29$	10,619 $\pm 1,21$	12,354 $\pm 1,13$
TNF- α	9,074 $\pm 1,75$	10,10 9 $\pm 1,56$	11,226 $\pm 1,38$	10,924 $\pm 1,12$	7,090 $\pm 1,04$	8,900 $\pm 2,06$	9,476 $\pm 2,00$	10,390 $\pm 1,95$	7,411 $\pm 0,29$	7,487 $\pm 0,35$
ET -1	5,051 $\pm 6,91$	4,484 $\pm 6,79$	3,707 $\pm 6,67$	3,152 $\pm 6,57$	2,279 $\pm 6,44$	4,732 $\pm 1,81$	4,123 $\pm 1,76$	3,538 $\pm 1,72$	2,944 $\pm 1,69$	2,303 $\pm 1,66$

Dinamica clinico-evolutivă a **IL-1 β** la pacienții cu osteomieliță acută în lotul de bază, comparativ cu lotul de control se apreciază prin valori destul de mari la internare 48,395 ($\pm 5,13$), respectiv 38,657 ($\pm 3,28$) cu micșorarea ei în dinamică și o apreciere de peste o lună postoperator 18,717 ($\pm 8,94$), respectiv 23,15 ($\pm 2,29$).

Valorile **IL-2** în lotul de bază la pacienții cu osteomieliță acută prezintă la internare valori majorate, fiind 3,173 ($\pm 8,27$), cu scădere în I-a zi 3,073 ($\pm 8,91$), a V-a zi postoperator 2,752 (9,07) și cu micșorarea ei peste o lună postoperator 1,792 ($\pm 8,95$). În lotul de control valorile **IL-2**, variază la internare fiind 2,806 ($\pm 2,06$), care cresc în I-a zi postoperator 2,885 ($\pm 2,37$) și apoi sunt în scădere atingând valoarea la externare 1,856 ($\pm 2,50$), ca să fie destul de mici la o lună postoperator 1,410 ($\pm 2,51$).

La pacienții cu osteomieliță acută modificările concentrației **IL-4** în lotul de bază se caracterizează printr-o valoare destul de mică la internare 7,526 ($\pm 8,81$) cu o ascensiune în I-a zi postoperator 9,297 ($\pm 8,62$), cu creșterea indicelui cercetat la a V-a zi postoperator de 11,151 ($\pm 8,41$) și la externare 14,373 ($\pm 8,10$), cu valori peste o lună postoperator de 17,335 ($\pm 7,93$). Totodată s-a înregistrat un indice destul de mic și în grupul de control 7,634 ($\pm 2,48$), cu creșterea semnificativă la I-a zi – 9,119 ($\pm 2,39$) și a V-a zi postoperator – 10,130 ($\pm 2,29$), atingând valoarea de la externare 11,619 ($\pm 2,21$) și respectiv peste o lună postoperator – 13,354 ($\pm 2,13$).

Concentrația **TNF- α** la pacienții cu osteomieliță acută în lotul de bază se caracterizează prin valori înalte la internare 9,074 ($\pm 7,75$) și care nu se măresc în I-a zi 10,109 ($\pm 7,56$) și a V-a zi postoperator – 11,226 ($\pm 7,38$), ca mai apoi să semnalăm micșorarea indicelui, la externare – 10,524 ($\pm 7,20$) peste o lună postoperator fiind – 7,090 ($\pm 47,04$). În grupul de control valoarea **TNF- α** , la internare este 8,900 ($\pm 2,06$), ca să evidențiem o creștere a valorii în I-a zi postoperator – 9,476 ($\pm 2,00$) și la a V-a zi postoperator – 10,390 ($\pm 1,95$) și peste o lună fiind – 7,487 ($\pm 1,85$).

Concentrația **ET-1**, în lotul de bază este în valoare de 5,051 ($\pm 6,91$) la internare, în comparație cu valorile lotului de control care este de 4,732 ($\pm 1,81$). Indicii sunt în descreștere la toate etapele clinic-evolutive și în ambele grupurile de pacienți. Cele mai mici valori ale ET-1 au fost înregistrate în lotul de bază peste o lună postoperator fiind de 2,279 ($\pm 6,44$) (Tabelul 3.13).

Tabelul 3.14. Valorile citokinelor la pacienții cu peritonită acută

	L-I = 18					L-II = 18				
	La internare	1 zi	5 zi	La externare	Peste 1 lună	La internare	1 zi	5 zi	La externare	Peste 1 lună
IL - 1 β	68,234 $\pm 1,96$	65,545 $\pm 1,78$	57,608 $\pm 1,22$	48,225 $\pm 1,01$	37,061 $\pm 0,98$	64,547 $\pm 2,76$	61,376 $\pm 1,54$	57,763 $\pm 1,39$	52,668 $\pm 1,22$	45,18 $\pm 1,23$
IL- 2	2,536 $\pm 5,79$	2,21 $\pm 6,72$	2,212 $\pm 7,09$	1,315 $\pm 7,18$	0,729 $\pm 7,17$	1,348 $\pm 4,73$	1,521 $\pm 5,66$	1,482 $\pm 6,00$	1,173 $\pm 6,11$	0,887 $\pm 6,09$
IL- 4	9,634 $\pm 7,10$	10,713 $\pm 1,19$	12,755 $\pm 4,77$	15,275 $\pm 2,59$	20,937 $\pm 2,41$	6,444 $\pm 6,04$	7,146 $\pm 5,92$	7,948 $\pm 2,79$	8,057 $\pm 1,66$	10,515 $\pm 2,52$
TNF - α	10,195 $\pm 3,21$	11,036 $\pm 2,06$	11,810 $\pm 2,91$	11,471 $\pm 1,07$	9,05 $\pm 1,08$	8,335 $\pm 2,39$	9,427 $\pm 2,23$	9,883 $\pm 2,09$	8,345 $\pm 0,35$	8,730 $\pm 1,82$
ET- 1	7,623 $\pm 5,23$	6,707 $\pm 5,43$	5,656 $\pm 5,34$	4,559 $\pm 5,25$	3,268 $\pm 5,17$	5,371 $\pm 4,72$	5,179 $\pm 4,62$	4,680 $\pm 4,53$	4,083 $\pm 4,45$	3,254 $\pm 4,38$

La pacienții cu peritonită acută se atestă valori destul de mari a **IL-1 β** în lotul de bază, la internare fiind de 68,234 ($\pm 4,96$), cu micșorarea în dinamică a concentrației în prima zi postoperator 65,545 ($\pm 10,77$) și a V-a zi postoperator 57,608 ($\pm 8,88$) și la externare 48,225 ($\pm 6,50$), cu valori aproape de cele în normă peste o lună postoperator 37,061 ($\pm 6,44$). În lotul de control concentrația IL-1 β la internare atinge valori înalte 64,547 ($\pm 4,76$) cu reducerea indicilor în I-a zi postoperator 61,376 ($\pm 8,64$) și a V-a zi postoperator 57,763 ($\pm 6,88$) și fiind în concentrații destul de înalte chiar și peste o lună postoperator 45,18 ($\pm 5,23$).

În rezultatul studiului efectuat, valorile **IL-2** în lotul de bază la pacienții cu peritonită acută prezintă la internare valorile, fiind 2,536 ($\pm 5,79$), cu scădere nesemnificativă în I-a zi 2,21 ($\pm 6,72$), a V-a zi postoperator 2,212 ($\pm 7,09$) și cu micșorarea ei peste o lună postoperator 0,729 ($\pm 7,17$). În lotul de control valorile **IL-2**, variază de la concentrații la internare 1,348 ($\pm 4,73$), care cresc nesemnificativ postoperator 1,521 ($\pm 5,66$) și la externare 1,173 ($\pm 6,11$), ca să fie destul de mici la o lună postoperator 0,887 ($\pm 6,09$).

La pacienții cu peritonită acută modificările concentrației **IL-4** în lotul de bază se caracterizează printr-o valoare destul de mică la internare 9,634 ($\pm 7,10$) cu o ascensiune în I-a zi postoperator 10,713 ($\pm 1,19$), cu creșterea indicelui cercetat la V-a zi postoperator de 12,755 ($\pm 6,77$) și la externare 15,275 ($\pm 6,59$), cu valori peste o lună postoperator de 20,937 ($\pm 6,41$). Totodată s-a înregistrat un indice destul de mic și în grupul de control 6,444 ($\pm 6,04$), cu creșterea

semnificativă la I-a zi – 7,146 ($\pm 5,92$) și a V-a zi postoperator – 7,948 ($\pm 5,79$), atingând valoarea de la externare 9,057 ($\pm 5,66$) și respectiv peste o lună postoperator – 10,515 ($\pm 5,52$).

Concentrația **TNF- α** la pacienții cu peritonită acută în lotul de bază se caracterizează prin valori înalte la internare 10,195 ($\pm 6,21$) și care nu se măresc în I-a zi 11,036 ($\pm 6,06$) și a V-a zi postoperator 11,810 ($\pm 5,91$), ca mai apoi să semnalăm micșorarea indicelui, peste o lună postoperator fiind 8,05 ($\pm 5,64$). În grupul de control valoarea TNF- α , la internare este 8,335 ($\pm 5,39$), ca să evidențiem o creștere a valorii în I-a zi postoperator 9,427 ($\pm 5,23$) și la a V-a zi postoperator 9,883 ($\pm 5,09$) și peste o lună fiind 8,730 ($\pm 4,82$).

Valoarea **ET-1** la pacienții cu peritonită acută în lotul de bază se caracterizează prin valori înalte la internare 7,623 ($\pm 5,23$) și care se micșorează în I zi postoperator 6,707 ($\pm 5,43$) și V zi postoperator 5,656 ($\pm 5,34$), ca mai apoi să semnalăm micșorarea indicelui la externare 4,559 (5,25), peste o lună postoperator fiind 3,268 ($\pm 5,17$). În lotul de control valoarea ET-1, la internare este 5,371 ($\pm 4,72$), cu o descreștere a valorii în I-a zi postoperator 5,179 ($\pm 4,62$) și la a V-a zi postoperator 4,680 ($\pm 4,53$) și peste o lună fiind 3,254 ($\pm 4,38$). (Tabelul 3.14)

Concluzie: Cercetarea noastră a relevat, că la internare, la I-a și a V-a zi postoperator nu s-au remarcat diferențe statistice veridice ale nivelului citokinelor la pacienții lotului de bază și al celui de control în cele trei infecții acute chirurgicale studiate – PBDA, OHA și PA. Totodată, la externare și peste o lună valorile lor erau semnificativ mai mici la copiii din lotul de bază, ce atestă o evoluție mai favorabilă a procesului patologic și diminuarea intensității inflamației la administrarea tratamentului suplimentat cu Polioxidoniu datorită efectului imunomodulator al preparatului.

3.5. Influența asupra peptidelor cu masă moleculară medie și a substanței necrotice la copiii cu infecție acută chirurgicală

Endotoxicoza este una din cele mai informative criterii apărute la copilul cu infecție acută chirurgicală. Pentru a demonstra gradul endotoxicozei, modificările caracteristice pentru grupurile de pacienți luați în studiu s-a efectuat determinarea unor indici ai intoxicației endogene, și anume **substanțele necrotice și peptidele cu masă moleculară medie**.

Rezultatele evaluării substanțelor necrotice și peptidelor cu masă moleculară medie la pacienții cu **pneumonie bacteriană distructivă acută** sunt expuse în tabelul 3.15.

Tabelul 3.15. Rezultatele evaluării substanței necrotice și a peptidelor cu masă moleculară medie la pacienții cu pneumonie bacteriană distructivă acută

	L-I = 62					L-II = 62				
	La internare	1 zi	5 zi	La externe	Peste 1 lună	La internare	1 zi	5 zi	La externe	Peste 1 lună
SN ser u/c	4,539 ±0,12	4,373 ±0,23	4,096 ±0,28	3,861 ±0,26	3,071 ±0,29	4,174 ±0,13	4,324 ±0,25	4,504 ±0,28	4,741 ±0,27	4,328 ±0,25
t	2,0914	0,1472	1,0354	2,3477	3,2908					
p	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,001					
PMM M ser u/c	53,366 ±0,09	52,254 ±0,20	50,682 ±0,17	48,839 ±0,14	34,692 ±1,76	41,167 ±1,95	39,72 1 ±1,09	39,32 1 ±1,93	38,589 ±1,66	38,81 4 ±1,48
t	6,2498	11,3067	5,8633	6,1529	1,7916					
p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05					

Substanțele necrotice reprezintă indicatorul cel mai important al intoxicației endogene în infecția acută chirurgicală. Cea mai mare concentrație a substanțelor necrotice s-a determinat la internare în lotul de bază, fiind 4,539 (±0,12), iar în lotul de control 4,174 (±0,13). În ambele loturi concentrația substanțelor necrotice în descreștere, astfel încât la externare valorile ating cifra de 3,861 (±0,26), în lotul de bază iar în lotul de control fiind 4,741 (±0,27).

Peptidele cu masă moleculară medie sunt produșii intermediari care indică toxicitatea din plasmă. În cazul pacienților cu pneumonie distructivă cele mai înalte valori ai acestui indice se atestă la internare în lotul de bază, 53,366 (±0,09). Comparativ cu lotul de control la internare fiind de 41,167 (±1,95), cu o descreștere lentă, atingând la externare cifrele de 48,839 (±0,14) în lotul de bază și valorile de 38,859 (±1,66) (Tabelul 3.15).

Rezultatele evaluării substanțelor necrotice și a peptidelor cu masă moleculară medie la pacienții cu osteomieliță hematogenă acută sunt expuse în tabelul 3.16.

Tabelul 3.16. Rezultatele evaluării substanței necrotice și a peptidelor cu masă moleculară medie la pacienții cu osteomieliță hematogenă acută

	L-I = 20					L-II = 20				
	La internare	1 zi	5 zi	La externe	Peste 1 lună	La internare	1 zi	5 zi	La externe	Peste 1 lună
SN ser u/c	4,325 ±0,23	4,189 ±0,48	4,189 ±0,39	4,0473 ±1,22	3,73 ±1,79	4,074 ±0,23	4,202 ±1,19	4,015 ±0,58	4,918 ±0,33	4,409 ±0,29
T	0,7993	0,0078	0,2432	0,6884	03,749					
P	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05					
MMM ser u/c	37,986 ±0,27	37,177 ±3,67	35,513 ±4,43	36,001 ±4,47	25,483 ±4,60	34,115 ±0,75	33,447 ±5,34	33,037 ±6,61	31,411 ±7,52	28,384 ±8,17
t	4,8549	0,5757	0,3104	0,5247	0,3093					
p	<0,001	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05					

În cazul pacienților cu osteomieliță hematogenă acută, substanța necrotică la internare prezintă cifre destul de înalte fiind în lotul de bază de 4,325 ($\pm 0,23$), în comparație cu lotul de control, valorile la internare sunt de 4,074 ($\pm 0,23$). În lotul de bază valorile sunt în descreștere și peste o lună postoperator ating valorile aproape de normă fiind 3,73 ($\pm 1,79$), iar în lotul de control valorile rămân destul de înalte chiar și peste o lună postoperator fiind de 4,409 ($\pm 0,29$). Petidele cu masă moleculară medie la pacienții cu osteomieliță hematogenă acută la internare în grupul de bază fiind de 37,986 ($\pm 0,27$), iar în grupul de control – 34,115 ($\pm 0,75$). Valorile sunt în descreștere lentă, iar la o lună postoperator atinge cifrele – 25,483 ($\pm 4,60$), iar în lotul de control 28,384 ($\pm 8,17$) (Tabelul 3.16).

Tabelul 3.17. Rezultatele evaluării substanței necrotice și a peptidelor cu masă moleculară medie la pacienții cu peritonită acută

	L-I = 18					L-II = 18				
	La internare	1 zi	5 zi	La externare	Peste 1 lună	La internare	1 zi	5 zi	La externare	Peste 1 lună
SN ser u/c	4,671 $\pm 0,30$	4,636 $\pm 0,33$	3,651 $\pm 0,37$	3,777 $\pm 0,46$	3,803 $\pm 0,23$	6,22 $\pm 0,36$	6,215 $\pm 0,86$	5,892 $\pm 0,89$	5,7588 $\pm 0,57$	5,647 $\pm 0,50$
t	3,3076	1,7253	2,3240	2,7032	3,36174					
p	<0,01	>0,05	<0,05	<0,01	<0,01					
MM M ser u/c	32,316 $\pm 9,46$	31,399 $\pm 6,79$	32,488 $\pm 7,16$	35,875 $\pm 2,11$	35,474 $\pm 2,67$	49,044 $\pm 0,45$	41,588 $\pm 4,93$	43,716 $\pm 5,84$	44,093 $\pm 2,07$	43,006 $\pm 2,06$
t	1,7654	1,2156	1,2454	2,7742	2,2239					
p	>0,05	>0,05	>0,05	<0,01	<0,05					

La pacienții cu peritonită acută substanța necrotică cea mai mare este la internare la pacienții din lotul de control 6,22 ($\pm 0,36$), comparativ cu pacienții din lotul de bază 4,671 ($\pm 0,30$). Fiind în descreștere și atingând cele mai mici valori în grupul de bază abia peste o lună postoperator – 3,803 ($\pm 0,23$). În lotul de control și peste o lună postoperator cifrele rămân destul de mari – 5,647 ($\pm 0,50$).

Petidele cu masă moleculară medie la pacienții cu peritonită acută, valorile cele mai înalte le prezintă la internare – 32,316 ($\pm 9,46$), comparativ cu lotul de control, care la internare prezenta valorile de 49,044 ($\pm 0,45$) (Tabelul 3.17).

Concluzie: Evaluarea indicilor endotoxicozei la copiii cu infecție acută chirurgicală a atestat, o dinamică diferită a nivelului substanței necrotice la pacienții din lotul de bază și cel de control în pneumonia bacteriană distructivă acută și osteomieliță hematogenă acută. Astfel, în

lotul de control el a crescut atingând valori maxime la externare și s-a diminuat ne semnificativ peste o lună. În lotul de bază valorile substanței necrotice au scăzut progresiv de la un termen de evaluare la următorul, fiind minim la o lună. La pacienții cu peritonită acută în ambele loturi conținutul de substanței necrotice a descrescut progresiv pe parcursul studiului. Totodată, în lotul de bază nivelul substanței necrotice a fost mai mic, comparativ cu cel de control în toate cazurile, în pofida faptului că diferențele nu au fost statistic veridice la toate termenele evaluate.

În pneumonia bacteriană distructivă acută și osteomielite hematogenă acută nivelul petidelor cu masă moleculară medie a fost mai mare în lotul de bază comparativ cu cel de control la toate etapele de cercetare cu excepția, termenului de 1 lună după externare, diferențele fiind statistic veridice în pneumonia bacteriană distructivă acută. În aceste patologii s-a atestat descreșterea în timp a conținutului petidelor cu masă moleculară medie. Totodată, la pacienții cu peritonită acută valorile petidelor cu masă moleculară medie au fost mai mici și au relevat o tendință de creștere în lotul de bază, comparativ cu cel de control.

Astfel, putem conchide că tratamentul complex cu includerea în schemă a Polioxidoniului denotă un efect antitoxic mai potent comparativ cu cel clasic. Preparatul exercită efecte distincte asupra diferitor indici ai endotoxicozei și în diverse forme de infecție acută chirurgicală, totuși acțiunea antitoxică este mai puțin semnificativă, comparativ cu cea imunomodulatoare.

3.6. Valoarea prognostică a oxidului nitric în evoluția clinică a infecției acute chirurgicale

Aprecierea valorilor **oxidului nitric** ne permite aprecierea evoluției stresului oxidativ la copiii cu infecție acută chirurgicală și poate fi utilizat în complexul de metode pentru aprecierea aspectelor clinico-evolutive, aprecierii calității tratamentului aplicat. Mărirea nivelului de NO reprezintă o reacție nespecifică de apărare a organismului, care se îndreaptă spre diminuarea activității procesului inflamator, inhibă agregarea trombocitelor, astfel ameliorează circuitul sanguin. În acelaș timp în focarul inflamator este stocat superoxidul, un produs de reducere parțială a oxigenului. NO și superoxidul sunt supuși unei interacțiuni rapide cu formarea peroxinitritului, care provoacă lezarea proteinelor și lipidelor membranelor celulare, participând la lezarea endoteliului vascular. Deasemeni contribuie la creșterea agregării trombocitelor, participând la procesele de endotoxemie și lezarea țesutului pulmonar.

Rezultatele evaluării oxidului nitric la pacienții cu **pneumonie bacteriană distructivă acută** sunt expuse în tabelul 3.18.

Tabelul 3.18. Valorile oxidului nitric în pneumonia bacteriană distructivă acută

	L-I = 62					L-II = 62				
	La internare	1 zi	5 zi	La externe	Peste 1 lună	La internare	1 zi	5 zi	La externe	Peste 1 lună
NO ser $\mu\text{mol/l}$	62,797 $\pm 1,61$	59,975 $\pm 3,72$	56,970 $\pm 8,86$	53,465 $\pm 2,95$	44,351 $\pm 3,09$	69,895 $\pm 1,37$	74,439 $\pm 1,35$	58,7759 $\pm 2,57$	56,921 $\pm 3,07$	54,783 $\pm 3,17$
t	3,3586	3,6539	0,1953	0,8103	2,3561					
p	<0,001	<0,001	>0,05	>0,05	<0,05					

La pacienții cu pneumonie distructivă acută, în lotul de bază, studiul efectuat denotă cifrele **NO** la internare 62,797 ($\pm 1,61$), în prima zi postoperator 59,975 ($\pm 3,72$), cu o micșorare ne semnificativă a concentrației NO la a V-a zi postoperator, fiind 56,970 ($\pm 8,86$), la externare fiind 53,465 ($\pm 2,95$), cu o normalizare numai peste o lună postoperator, fiind 44,351 ($\pm 3,09$). În lotul de control la internare valoarea NO fiind de 69,895 ($\pm 1,37$), prima zi postoperator 74,439 ($\pm 1,35$), la a V-a zi modificată ne semnificativ, având cifrele de 58,7759 ($\pm 2,57$), la externare 56,921 ($\pm 3,07$), ca peste o lună postoperator să fie la cifra de 54,783 ($\pm 3,17$) (Tabelul 3.18).

Rezultatele evaluării oxidului nitric la pacienții cu **osteomielită hematogenă acută** sunt expuse în tabelul 3.19.

Tabelul 3.19. Valorile oxidului nitric în osteomielita hematogenă acută

	L-I = 20					L-II = 20				
	La internare	1 zi	5 zi	La externe	Peste 1 lună	La internare	1 zi	5 zi	La externe	Peste 1 lună
NO, ser $\mu\text{mol/l}$	47,729 $\pm 4,43$	49,601 $\pm 4,27$	51,685 $\pm 4,23$	44,703 $\pm 4,54$	28,289 $\pm 1,71$	46,757 $\pm 8,23$	46,921 $\pm 7,91$	49,297 $\pm 7,78$	44,902 $\pm 7,91$	44,708 $\pm 7,68$
t	0,1038	0,2981	0,2710	0,0219	1,9598					
p	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05					

La pacienții cu osteomielită hematogenă acută, în lotul de bază, studiul efectuat denotă cifrele **NO** la internare 47,729 ($\pm 4,43$), în prima zi postoperator 49,601 ($\pm 4,27$), cu o micșorare ne semnificativă a concentrației NO la a V-a zi postoperator, fiind 51,685 ($\pm 4,23$), la externare fiind 44,703 ($\pm 4,54$), cu o normalizare numai peste o lună postoperator, fiind 28,289 ($\pm 1,71$). În lotul de control la internare valoarea NO fiind de 46,757 ($\pm 8,23$), prima zi postoperator 46,921

($\pm 7,91$), la a V-a zi modificată nesemnificativ, având cifrele de 49,297 ($\pm 7,78$), la externare 44,902 ($\pm 7,91$), ca peste o lună postoperator să fie la cifra de 44,708 ($\pm 7,68$) (Tabelul 3.19).

Tabelul 3.20. Valorile oxidului nitric în peritonita acută

	L-I = 18					L-II = 18				
	La internare	1 zi	5 zi	La externare	Peste 1 lună	La internare	1 zi	5 zi	La externare	Peste 1 lună
NO, ser $\mu\text{mol/l}$	53,903 $\pm 6,29$	50,74 4 $\pm 5,66$	42,62 9 $\pm 5,38$	31,282 $\pm 5,17$	32,04 4 $\pm 6,20$	52,633 $\pm 6,04$	53,56 7 $\pm 7,89$	51,67 7 $\pm 8,43$	48,996 $\pm 8,10$	47,59 4 $\pm 7,89$
t	0,1456	0,291 4	0,904 9	1,8430	1,549 6					
p	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05					

La pacienții cu **peritonită acută**, în lotul de bază, studiul efectuat denotă cifrele **NO** la internare 59,903 ($\pm 6,29$), în prima zi postoperator 50,744 ($\pm 5,66$), cu o micșorare nesemnificativă a concentrației NO la a V-a zi postoperator, fiind 42,629 ($\pm 5,38$), la externare fiind 31,282 ($\pm 5,17$), cu o normalizare numai peste o lună postoperator, fiind 32,044 ($\pm 6,20$). În lotul de control la internare valoarea NO fiind de 52,633 ($\pm 6,04$), prima zi postoperator 53,567 ($\pm 7,89$), la a V-a zi modificată nesemnificativ, având cifrele de 51,677 ($\pm 8,43$), la externare 48,996 ($\pm 8,10$), ca peste o lună postoperator să fie la cifra de 47,594 ($\pm 7,89$) (Tabelul 3.9).

Concluzie: Intensitatea stresului oxidativ a fost apreciată prin dozarea oxidului nitric (NO). Rezultatele obținute au relevat nivele identice ale compusului în ambele loturi de studiu la internare în toate patologiiile cercetate. Ulterior, la copiii din lotul de bază cu PBDA și PA s-a constatat diminuarea progresivă a conținutului de NO, cu atingerea nivelului minim la 1 lună, pe când în lotul martor nivelul NO nu s-a modificat substanțial. La pacienții cu OHA valorile NO au rămas pe parcursul întregii perioade de spitalizare la nivelul inițial și doar la 1 lună în lotul de bază s-a înregistrat o diminuare concludentă. Astfel, putem conchide că tratamentul combinat micșorează intensitatea stresului oxidativ în IAC, efectul fiind mai rapid în PBDA și PA, iar în OHA – puțin întârziat în timp.

3.7. Rolul Ceruloplasminei și a Carnosinei în etiopatogenia și fiziopatologia infecției acute chirurgicale

Ceruloplasmina este glicoproteina polifuncțională ce transportă cuprul în plasmă, posedă proprietăți antioxidante. Această proteină este sintetizată în ficat (în hepatocite) și apoi secretată

în sânge. Nivelul acestei proteine în plasmă rămâne stabil pe parcursul vieții, cu excepția perioadei neonatale (la nou-născut și sugar nivelurile de ceruloplasmină sunt cu aproximativ 50% mai mici). Deficiență congenitală de Ceruloplasmină duce la modificări patologice ale creierului, ficatului, etc.

La pacienții cu infecție chirurgicală acută semnalăm o serie de modificări cu caracter toxic al ficatului. Dificultățile de diagnostic prin metodele de rutină ne-au impus elaborarea de noi criterii pentru aprecierea gradului de implicare în proces al acestui organ.

Carnosina (beta-alanil-L-histidină) este un dipeptid endogen cu funcție de creștere a contractilității miocardului.

Tabelul 3.21. Valorile ceruloplasminei și carnosinei la pacienții cu pneumonie bacteriană distructivă acută

	L-I = 62					L-II = 62				
	La internare	1 zi	5 zi	La externare	Peste 1 lună	La internare	1 zi	5 zi	La externare	Peste 1 lună
CR ser mg/l	431,541 ±19,92	423,156 ±19,37	152,725 ±20,83	391,656 ±3,73	329,580 ±7,34	419,592 ±2,57	414,670 ±2,52	413,406 ±2,48	400,919 ±2,44	376,506 ±2,41
t	0,5949	0,4346	3,4770	2,0782	6,0708					
p	>0,05	>0,05	<0,001	<0,05	<0,001					
CN ser μmol/l	289,563 ±13,89	285,605 ±13,92	288,932 ±13,69	283,686 ±12,11	256,031 ±12,39	236,100 ±2,77	240,081 ±2,74	242,93 ±2,70	241,161 ±2,66	246,568 ±2,61
t	3,7745	3,2093	3,2966	3,4302	0,7471					
p	<0,001	<0,01	<0,001	<0,001	>0,05					

La pacienții cu **pneumonie distructivă acută**, în lotul de bază, studiul efectuat denotă concentrația ceruloplasminei de 431,541 (±19,92), în prima zi postoperator de 423,156 (±19,37), cu o majorare semnificativă a concentrației ceruloplasminei la a V-a zi postoperator, fiind 152,725 (±20,83), la externare fiind 391,656 (±20,83), cu o normalizare numai peste o lună postoperator, fiind 329,580 (±27,34). În lotul de control la internare cifrele Ceruloplasminei fiind de 419,592 (±2,57), prima zi postoperator 414,670 (±2,52), la a V-a zi modificată nesemnificativ, având cifrele de 413,406 (±2,48), la externare 400,919 (±2,44), ca peste o lună postoperator să fie la cifra de 376,506 (±2,41).

Iar valorile **Carnosinei** în lotul de bază la internare fiind de 289,563 (±13,89), iar în lotul de control la internare fiind 236,100 (±2,77). Prima zi postoperator fiind 285,605 (±13,92), iar în

lotul de control 240,081 ($\pm 2,74$). În a V-a zi postoperator în lotul de bază valoarea atingând 288,932 ($\pm 13,69$), iar în lotul de control 242,93 ($\pm 2,70$). La externare valorile Carnosinei în lotul de bază constituia 283,686 ($\pm 12,11$), iar în lotul de control 241,161 ($\pm 2,66$). Peste o lună de la externare valorile Carnosinei în lotul de bază constituia 256,031 ($\pm 12,39$), iar în lotul de control 246,568 ($\pm 2,61$) (Tabelul 3.21).

Tabelul 3.22. Valorile ceruloplasminei și carnosinei în osteomieliita hematogenă acută

	L-I = 20					L-II = 20				
	La internare	1 zi	5 zi	La externare	Peste 1 lună	La internare	1 zi	5 zi	La externare	Peste 1 lună
CR, ser mg/l	463,52 $\pm 25,18$	446,36 $\pm 31,51$	422,21 $\pm 29,65$	369,161 $\pm 36,24$	327,061 $\pm 34,88$	483,019 $\pm 39,56$	472,425 $\pm 38,65$	501,176 $\pm 37,78$	518,537 $\pm 36,97$	475,478 $\pm 36,19$
t	0,4158	0,5228	1,6443	3,1521	2,9529					
p	>0,05	>0,05	>0,05	<0,01	<0,01					
CN, ser $\mu\text{mol/l}$	172,037 $\pm 4,23$	178,11 $\pm 7,79$	187,53 $\pm 13,52$	222,5 $\pm 19,56$	241,564 $\pm 3,71$	249,655 $\pm 7,45$	239,65 $\pm 22,64$	239,398 $\pm 29,63$	241,774 $\pm 4,59$	262,500 $\pm 8,28$
t	9,0602	2,5703	1,5923	2,6769	2,3035					
p	<0,001	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05					

La pacienții cu **osteomieliită hematogenă acută**, în lotul de bază, studiul efectuat denotă cifrele Ceruloplasminei la internare 463,52 ($\pm 25,18$), în prima zi postoperator 446,36 ($\pm 31,51$), cu o diminuare nesemnificativă a concentrației ceruloplasminei la a V-a zi postoperator, fiind 422,21 ($\pm 29,65$), la externare fiind 369,161 ($\pm 36,24$), ca peste o lună postoperator, fiind 327,061 ($\pm 34,88$). În lotul de control la internare cifrele Ceruloplasminei fiind de 483,019 ($\pm 39,56$), prima zi postoperator 472,425 ($\pm 38,65$), la a V-a zi modificată semnificativ, având cifrele de 501,176 ($\pm 37,78$), la externare cu o creștere până la 518,537 ($\pm 36,97$), ca peste o lună postoperator să fie cifra destul de mare 475,478 ($\pm 36,19$).

În osteomieliita hematogenă acută valorile **Carnosinei** în lotul de bază la internare fiind de 172,037 ($\pm 4,23$), iar în lotul de control la internare fiind 249,655 ($\pm 7,45$). Prima zi postoperator fiind 178,11 ($\pm 7,79$), iar în lotul de control 239,65 ($\pm 22,64$). În a V-a zi postoperator în lotul de bază valoarea atingând 187,53 ($\pm 13,52$), iar în lotul de control 239,398 ($\pm 29,63$). La externare valorile Carnosinei în lotul de bază constituia 222,5 ($\pm 19,56$), iar în lotul de control 241,774

($\pm 34,59$). Peste o lună de la externare valorile Carnosinei în lotul de bază constituia 241,564($\pm 23,71$), iar în lotul de control 262,500 ($\pm 38,28$) (Tabelul 3.22).

Tabelul 3.23. Valorile ceruloplasminei și carnosinei în peritonita acută

	L-I = 18					L-II = 18				
	La internare	1 zi	5 zi	La externare	Peste 1 lună	La internare	1 zi	5 zi	La externare	Peste 1 lună
CR, ser mg/l	419,25 2 $\pm 30,19$	422,74 2 $\pm 32,19$	384,65 8 $\pm 26,06$	372,403 $\pm 23,41$	338,47 2 $\pm 18,01$	459,52 9 $\pm 32,73$	429,3 3 $\pm 34,59$	453,89 7 $\pm 35,84$	448,864 $\pm 36,67$	415,95 $\pm 36,90$
t	0,9046	0,1395	1,5623	1,7575	1,8869					
p	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05					
CN, ser $\mu\text{mol/l}$	285,84 3 $\pm 15,46$	271,43 5 $\pm 14,03$	247,71 0 $\pm 15,21$	220,597 $\pm 2,29$	216,28 2 $\pm 2,42$	208,26 8 $\pm 7,67$	200,4 7 $\pm 16,39$	205,30 9 $\pm 2,55$	210,812 $\pm 2,59$	212,48 7 $\pm 8,37$
t	4,9447	3,2895	1,6584	2,8347	0,4361					
p	<0,001	<0,01	>0,05	<0,01	>0,05					

La pacienții cu **peritonită acută**, în lotul de bază, valorile ceruloplasminei chiar la internare sunt destul de înalte fiind 419,252 ($\pm 30,19$), în prima zi postoperator 422,742 ($\pm 32,19$), cu o majorare semnificativă a concentrației ceruloplasminei la a V-a zi postoperator, fiind 384,658 ($\pm 26,06$), la externare fiind 372,403 ($\pm 23,41$), cu o normalizare peste o lună postoperator, fiind 338,472 ($\pm 18,01$). În lotul de control la internare valorile Ceruloplasminei fiind de 459,529 ($\pm 32,73$), prima zi postoperator 429,33 ($\pm 34,59$), la a V-a zi având cifrele de 453,897 ($\pm 35,84$), la externare 448,864 ($\pm 36,67$), ca peste o lună postoperator să fie înregistrate valori destul de înalte 415,95 ($\pm 36,90$).

Iar valorile **Carnosinei** în lotul de bază la internare fiind de 285,843 ($\pm 15,46$), iar în lotul de control la internare fiind 208,268 ($\pm 7,67$). Prima zi postoperator fiind 271,435 ($\pm 14,03$), iar în lotul de control 200,47 ($\pm 16,39$). În a V-a zi postoperator în lotul de bază valoarea atingând 247,710 ($\pm 15,21$), iar în lotul de control 205,309 ($\pm 20,55$). La externare valorile Carnosinei în lotul de bază constituia 220,597 ($\pm 20,29$), iar în lotul de control 210,812 ($\pm 21,59$). Peste o lună de la externare valorile Carnosinei în lotul de bază constituia 216,282 ($\pm 20,42$), iar în lotul de control 212,487 ($\pm 28,37$) (Tabelul 3.23).

Deci, constatăm că modificările concentrației ceruloplasminei sunt condiționate de implicarea în proces al ficatului și de intensitatea proceselor inflamatorii, dat fiind, că ceruloplasmina este considerată drept “reactant al fazei acute”.

Rolul carnozinei în evoluția clinică a infecției acute chirurgicale la copil, prin diminuarea accentuată indică la un catabolism proteic și deficit proteino-energetic avansat ceea ce duce la o endotoxemie avansată.

În cazul dat, mărirea concentrației ceruloplasminei are un caracter compensator și de protecție a organismului la acțiunea factorului microbial și inflamator. Diminuarea nivelului ceruloplasminei este determinată de insolubilitatea sistemului enzimatic respirator și a terenului imunobiologic compromis al organismului la pacienții investigați. Din studiul efectuat rezultă, că în mecanismele patogenice la pacienții investigați cu infecție acută chirurgicală o importanță majoră au dereglările circulatorii sangvine, care sunt condiționate de acțiunea toxinelor asupra vaselor sanguine, modificările de agregare intravasculară, asocierea anemiei, hipoxiei, care la rândul lor determină modificările metabolice ale celulelor hepatice cu reducerea funcției lor.

Concluzie: Capacitatea de protecție antioxidantă a fost evaluată prin determinarea nivelului de ceruloplasmină și carnozină. Valorile CP s-au micșorat progresiv în timp la copiii din lotul de bază în toate stările patologice cercetate, pe când în lotul control – doar în PBDA. Conținutul de carnozină în serul copiilor din lotul de bază nu s-a modificat semnificat în perioada de tratament în staționar în PBDA, a crescut progresiv în timp în OHA și s-a micșorat în PA. Indiferent de dinamică valorle absolute au fost în acest lot mai mari comparativ cu lotul de control, cu excepția OHA. Astfel, tratamentul combinat a exercitat un efect de potențare a capacității de protecție antioxidantă a organismului la copii cu IAC.

3.8. Relația între principalii germeni decelați și clinica la copii cu infecție acută chirurgicală

În ultimele două decenii, opinia medicală este unanimă, în ce privește rolul spectrului microbial în patogenia și evoluția infecțiilor chirurgicale acute la copil. Spectrul microbial s-a confirmat ca principalul declanșator al răspunsului inflamator sistemic. În această studiu, am analizat prezența infecțiilor Gram pozitive și Gram negative, subliniind importanța acestora în luarea deciziilor terapeutice. Rolul germenilor Gram pozitivi și Gram negativi în patogenia infecției chirurgicale acute la copil este cunoscut. Dar există criterii specifice care ar permite stabilirea diagnosticului de infecție chirurgicală acută, cât și markerii biochimici, care au o

valoare diagnostică și prognostică în funcție de localizarea, complicațiile asociate, vârsta pacientului, ș.a.

În dependență de tip, microorganismul patogen elimină endotoxina sau exotoxina inițiind principalul trigger al activării în cascadă a mediatorilor proinflamatorii, care își exercită acțiunea la început locală apoi sistemică. Gradul de manifestare al răspunsului inflamator sistemic depinde în mare măsură de agentul patogen, capacitatea lui de multiplicare și eliminare a endo- sau exotoxinei. Deci, pentru inițierea unui tratament etiopatogenetic adecvat, este absolut necesară cunoașterea peisajului microbial al infecției chirurgicale acute, precum și a rezistenței la antibiotice a culturilor depistate. Reieșind din cele menționate a fost efectuat studiul bacteriologic la 200 pacienți cu **infecție acută chirurgicală**. Materiale de studiu a servit sângele, punctatul pulmonar, exudatul pleural, peritoneal și osos. Rezultatele obținute a spectrului microbial în dependență de infecția chirurgicală acută este prezentat în tabelele de mai jos.

Tabelul 3.24. Spectrul microbial la pacienții cu pneumonie bacteriană distructivă acută (exudat pleural)

Agentul microbial	L-I = 62		L-II = 62		t	p
	Abs.	$P_1 \pm ES_1 \%$	Abs.	$P_2 \pm ES_2\%$		
<i>Str.viridans</i> (monocultură)	39	62,9±6,14	35	56,5±6,29	0,7280	>0,05
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (monocultură)	24	38,7±6,19	22	35,5±6,08	0,3690	>0,05
<i>Staphylococcus spp.</i> + <i>Proteus vulgaris</i>	13	20,9±5,16	10	16,1±4,67	0,6896	>0,05
<i>Staphylococcus epidermitidis</i> (monocultură)	14	22,6±5,31	16	25,8±5,563	0,4163	>0,05
<i>Staphylococcus aureus</i> + <i>Staphylococcus epidermitidis</i>	2	3,2±2,24	3	4,8±2,71	0,4549	>0,05
<i>Staphylococcus spp.</i> + <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4	6,5±3,13	5	8,1±3,47	0,3426	>0,05
Fără de creștere	28	45,2±6,32	33	53,2±6,34	0,8938	>0,05

Pneumoniile bacteriene distructive acute, din lotul cu tratament modificat sunt determinate de germeni *Str.viridans* – 39 (62,9±6,14%), *Pseudomonas aeruginosa* – 24 (38,7±6,19%), *Staphylococcus epidermitidis* – 14 (22,6±5,31%), asocieri microbiene (*Staphylococcus spp.* + *Proteus vulgaris* – 13 (20,9±5,16%), *Staphylococcus spp.* + *Pseudomonas aeruginosa* – 4 (6,5±3,13%) (Tabelul 3.24).

Tabelul 3.25. Spectrul microbian la pacienții cu osteomieliță hematogenă acută (exudat osos)

Agentul microbian	L-I = 20		L-II = 20		t	p
	Abs.	$P_1 \pm ES_1$ %	Abs.	$P_2 \pm ES_2$ %		
<i>Staphylococcus aureus</i> (monocultură)	5	25,0±9,93	6	30,0±10,51	0,3457	>0,05
<i>Staphylococcus epidermitidis</i> (monocultură)	3	15,0±8,19	3	15,0±8,19	0,0000	>0,05
<i>Str. Viridans</i> (monocultură)	4	20,0±9,18	2	10,0±6,88	0,8718	>0,05
<i>Staphylococcus aureus</i> + <i>A. baumannii</i>	3	15,0±8,19	4	20,0±9,18	0,04065	>0,05
<i>Staphylococcus aureus</i> + <i>Staphylococcus epidermitidis</i>	3	15,0±8,19	4	20,0±9,18	0,04065	>0,05
Fără de creștere	2	10,0±6,88	1	5,0±4,98	0,5878	>0,05

După cum reiese din studiul efectuat, osteomielitele în L-I sunt provocate de următorii agenți microbieni în monocultură: *Staphylococcus aureus* 5 (25,0±9,93%) cazuri, pe locul doi s-a plasat *Str. Viridans* (monocultură) 4 (20,0±9,18%) cazuri și *Staphylococcus epidermitidis* (monocultură) 4 (15,0±8,19%). Menționăm că la 2 (10,0±6,88%) din pacienți cu osteomielite hematogene acute nu s-a obținut creștere, iar la 6 pacienți s-au depistat asocieri microbiana (*Staphylococcus aureus* + *A. Baumannii* și *Staphylococcus aureus* + *Staphylococcus epidermitidis*). În L-II deasemeni prevalează monoculturile microbiene *Staphylococcus aureus*, cu 6 cazuri (30,0±10,51%) și *Staphylococcus epidermitidis* în 3 cazuri (15,0±8,19%). Asocierile microbiene fiind prezente în 8 cazuri. Un caz de osteomieliță, din lotul de control nu s-a obținut creștere (Tabelul 3.25).

Tabelul 3.26. Spectrul microbian la pacienții cu peritonită acută (exudat peritoneal) (%)

	L-I = 18		L-II = 18		t	p
	Abs.	$P_1 \pm ES_1$ %	Abs.	$P_2 \pm ES_2$ %		
<i>Staphylococcus aureus</i> (monocultură)	2	11,1±7,62	3	16,7±9,05	0,4734	>0,05
<i>Escherichia coli</i> (monocultură)	3	16,7±9,05	2	11,1±7,62	0,4734	>0,05
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (monocultură)	1	5,6±5,58	2	11,1±7,62	0,5825	>0,05
<i>E. coli</i> + <i>Ps. Aeruginosa</i>	4	22,2±10,08	4	22,2±10,08	0,000	>0,05
<i>E. coli</i> + <i>S. aureus</i>	8	44,4±12,05	7	38,9±11,82	0,3258	>0,005

După cum reiese din tabelul peritonite acute generalizate în lotul L-I sunt provocate de asocieri microbiene, ca *E. coli* + *S. aureus* 8 (44,4±12,05%) cazuri, pe locul doi s-a plasat *E. coli* + *Ps. Aeruginosa* 4 (22,2±10,08%) cazuri. Menționăm că la 2 (11,1±7,62%) din pacienți cu peritonite acute s-au depistat monocultură microbiană – *Staphylococcus aureus*, la 3 copii (16,7±9,05) – *Escherichia coli*, și *Klebsiella pneumoniae* într-un singur caz, ce constituie (5,6±5,58). În lotul de control deasemeni prevalează asocierile microbiene *E. coli* + *Ps. Aeruginosa*, cu 4 cazuri (22,2±10,08%) și *E. coli* + *S. Aureus* în 7 (38,9±11,82%) cazuri. Monocultura fiind prezentă *Staphylococcus aureus* 3(16,7±9,05%), *Escherichia coli* 2 (11,1±7,62%) cazuri și *Klebsiella pneumoniae* în 2 cazuri (11,1±7,62 %) (Tabelul 3.30).

Studiul microbiologic a demonstrat prezența florei mixte aerobe-anaerobe la toți pacienții din grupul de studiu. Prezența florei mixte atestă potențialul sporit de afectare de către setul de germeni, care pot funcționa activ, atât în condiții aerobe, cât și în cele de hipoxie, specifică stărilor patologice studiate. De asemenea, microorganismele anaerobe prin metabolismul specific crează un teren favorabil pentru dezvoltarea acidozei locale, ce va aprofunda dereglările metabolice, va induce stresul oxidativ și va accentua deteriorarea tisulară.

Rezultatele antibiogramelor au avut importanță clinică la pacienții cu complicații postoperatorii, care au necesitat intervenții repetate. În aceste cazuri s-au depistat germeni rezistenți la preparatele utilizate în tratamentul antibacterian, ales empiric (Cefalosporine de generația I, II, ș.a.).

Conform rezultatelor examenului microbiologic s-a impus aplicarea antibioterapiei raționale. Totodată remarcăm că gravitatea endotoxicozei la copiii cu infecție chirurgicală acută (200 pacienți luați în studiu), anemia, leucopenia, eozinofilia, creșterea VSH-ului, a proteinei C reactive, asocierea precoce a SCID-ului, rezistența infecției la preparatele antimicrobiene au constituit semne indirecte de etiologie anaerobă, ceea ce a servit ca premiză indicarea unei terapii antimicrobiene eficiente și corecte.

3.9. Aspecte morfologice intraoperatorii, histomorfologice în infecția acută chirurgicală la copii

Analiza rezultatelor examinărilor preoperatorii și intraoperatorii a fost utilizată în timp oportun și au fost hotărâtoare în diagnosticarea certă a topicului patologiei septice inclusiv și a unor particularități macroscopice lezionale inflamatorii. O altă latură a diagnosticului intraoperator a constituit posibilitatea certă de evaluare focarului inflamator septic în coraport systemic cu organele, țesuturile, pachetele neuro-vasculare învecinate cu elaborarea planului intraoperator de tratament a focarului septic reieșind din particularitățile anatomo-chirurgicale ale organului/ segmentului de organ în fiecare caz individual.

În cadrul examinărilor proceselor pleurale în ambele loturi în 100% cazuri s-a atestat prezența pleureziilor cu predilecție a celor purulente și purulente-fibrinoase, în 75% din cazuri fiind în structuri de plăci fibrinoase fragile sau dense de divers aspect color. În cadrul proceselor osteogene acestea s-au caracterizat prin leziuni distructive cu aspect de magmă fibrino-purulentă ușor sangvinolentă cu implicarea periostului și țesuturilor moi adiacente, din care în 83,3% cazuri cu prezența fragmentelor osteogene fragile. În peritonitele acute la nivelul structurilor apendiculare, diverticulare, invaginate și segmente intestinale torsionate, în ambele loturi, ansele intestinale, segmental, s-au caracterizat prin diverse variații deformative de volum, consistență și elasticitate, aspecte edematoase, discirculatorii, opacități ale tunicii viscerale (fig.3.14.A). În segmentele intestinale fiind prezente și aspectele liniare de demarcare dintre zonele inflamator-lezionare și normă în special în torsiuni și invaginate intestinale. În 77,8% s-au atestat depuneri fibrinoase în plăci laxe, fragile sau dense exprimate moderat sau excesiv, uneori fiind intim adezive cu aspect color albicios, albicios-gălbui și cenușiu-roșiatic (fig.3.14. B,C). În 19,4% din cazuri fiind prezente aspecte microperforative (fig.3.14. B,D). iar în 13,9% (5) cazuri au fost observate micro-exulcerații ale tunicii viscerale.

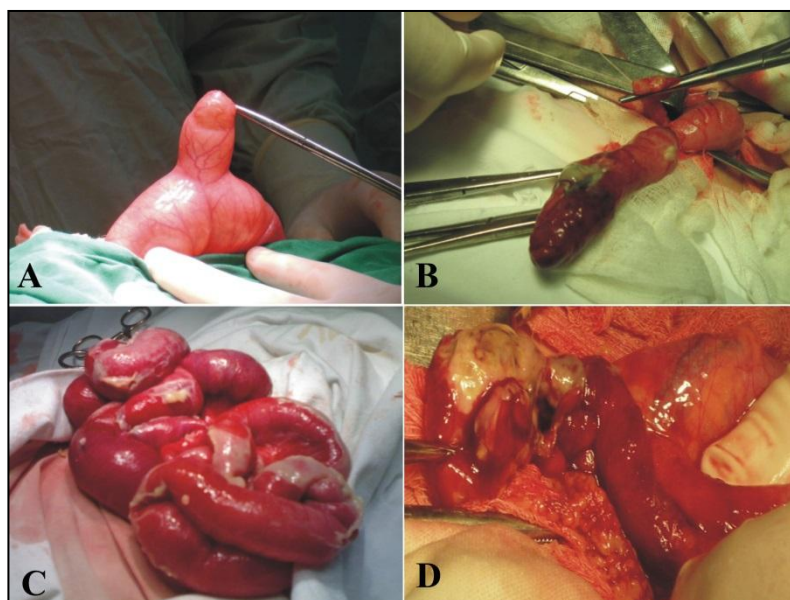


Fig.3.14. Aspecte morfopatologice intestinale în infecția acută chirurgicală abdominal peritoneală.

Reieșind din rezultatele examinărilor macroscopice intraoperatorii și retrospective ale pieselor anatomo-chirurgicale ale ambelei loturi în majoritatea pieselor s-a constatat prezența aspectelor inflamatorii caracteristice unui proces inflamator general cu expresie de la ușoară edematoasă-discirculatorie la moderată și excesivă, inclusiv leziuni microperforative ale

peretelui unor segmente intestinale și structurilor apendicular-diverticular în peritonite (fig.3.14). Leziunile semnalate s-au atestat cu predilecție la pacienții incluși în Lotul-II.

Este de menționat că prin examinarea histologică în toate cazurile a ambelor loturi s-a exclus prezența unor procese displazice vicioase structurale, inclusiv în structurile diverticuloase, parazitare, pre/sau canceroase. Modificările lezionare atestate histologic s-au caracterizat prin manifestări inflamatorii acute nespecifice cu caracter predominant *exsudativ* și *alterativ* de diversă intensitate în ambele loturi. Procesele exsudative, histologic marcau particularități seroase, fibrinoase, purulente și micro-macroabcedante. Cele alterative fiind marcante prin particularități necrotice și gangrenoase. Ambele particularități s-au luat drept criterii morfologice ale caracterului procesului inflamator. De asemenea menționăm că particularitățile inflamatorii exsudative n-au manifestat o oarecare consecutivitate clasică, mai frecvent fiind mixte cu devieri de la caz la caz.

În funcție de topicul procesului lezionat-inflamator s-a constatat că în pneumoniile distructive, în conținuturile tisular-magmatice pleural-cavitare examinate în 17,5% (7) din cazuri s-a atestat prezența exsudatului preponderent seros cu o componentă seroasă și discreție celulară și de fibrină. Cu o frecvență de 92,5% (37) s-a atestat o componentă mixtă fibrino-celulară laxă și densificată, uneori cu coaguli de fibrină. Componentul celular fiind de asemenea polimorf cu predominarea granulocitelor și elementelor macrofagale (fig.3.15 A).

De asemenea s-a observat condensarea componentului celular în aglomerări granulocitare sau macrofagal-granulocitare mici și excesive cu activitate de fagocitoză. În paralel, prin condensarea fibrinei s-a atestat demarcare dintre exsudatul fibrinos și componenta celulară granulocitară (fig.3.15 B), reflectând o tendință de reorganizare în pseudoabcese acute (fig.3.15 C). Remarcăm faptul că particularități inflamatorii necrotice sau aspecte gangrenoase în ambele loturi au fost ne semnificative, în mare parte fiind absente.

În 37,5% (15) din cazuri, cu predilecție a celor incluse în lotul-I s-au atestat reacții celulare locale marcate prin proliferarea componentului fibocitar tisular, prin activarea fibroblastelor, fiind observate fenomene de migrațiune a elementelor limfocitare din zona pleurei, direcționate spre exsudatul fibrinos care prelua un aspect coagulant stratificat polimorfocelular (fig.3.15 D).

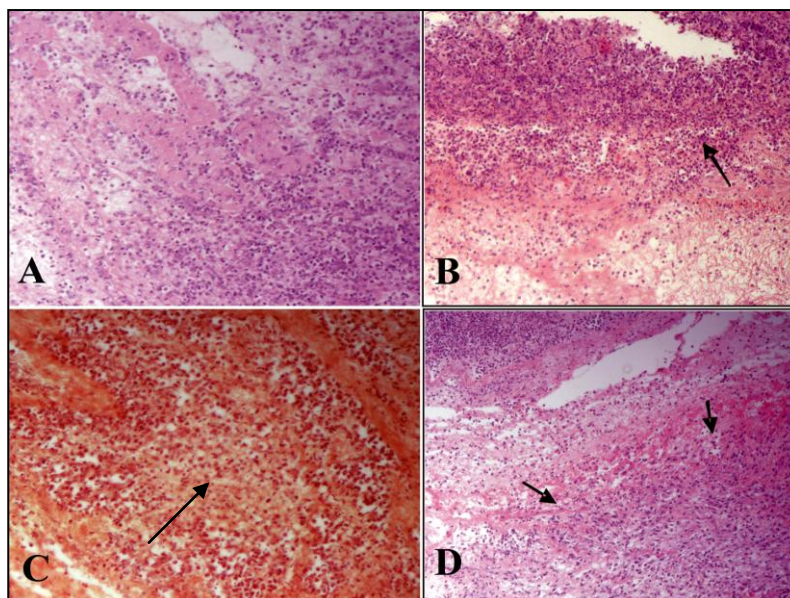


Fig.3.15. Aspecte ale caracterului inflamator în pleurezii septice $\times 200$.
 Colorația H&E(A,B,D) și VG(C)

Astfel, ținem să conchidem că examenul histologic în cadrul pneumoniilor distructive a atestat frecvența pleuriziei exudative fibrino-celulare cu activitate fagocitară, mai accentuată în Lot-I comparativ cu Lotul-II.

În cadrul osteomielitei hematogene acute examenul histologic în 63,3% (19) din cazuri în ambele loturi a stabilit predominarea procesului inflamator exsudativ fibrinos-purulent lax osteogen cu implicarea măduvei osteogene. În 36,7% (11) cazuri componenta fibrino-celulară a fost mai densă cu conținut celulară mixtă prin prezența componente discrete macrofagal-limfocitare sau polimorfocelulare. Este de menționat că în 56,7% (17), în paralel, în prezența ambelor tipuri de exsudat s-au atestat sechestre osteogene necrotizate, cu margini erodate, acelularizate (fig.3.16 A,B).

Remarcăm faptul, că aspectul sechestrelor este o particularitate a proceselor inflamatori alterative necrotice distructive, care s-au caracterizat prin dispariția osteocitelor, eroziuni alterativ-necrolitice marginale. De asemenea în 43,3% (13) din cazuri totuși predominau procesele exsudative fibrino-polimorfocelulare cu predilecție în Lotul-I, iar procesele necrolitice și erozante osteogene erau mai atenuate.

Examinările țesuturilor periostale au relevat prezența unui proces inflamator difuz cu predominarea elementelor granulocitare, și/sau în aspect infiltrativ micro-macrofocal, inclusiv cu tendință spre microabscedare sau abscesive. În 26,7 (8) cazuri din Lotul-I componenta celulară a fost mai mult mixtă cu prezența și a elementelor limfocitare, în diver raport fiind observate reacții celulare tisulare interstițiale precum și a rețelei vasculare prin aspecte fiind aspecte celulare infiltrative și endodelial proliferative (fig.3.16 C). Leziunile inflamator-distrofice sau

atestat și la nivelul componentului fibro-muscular fiind edemat cu infiltrații limfo-leucocitare sau leucocitare, miocitele voluminoase intumescențe (fig.3.16 D).

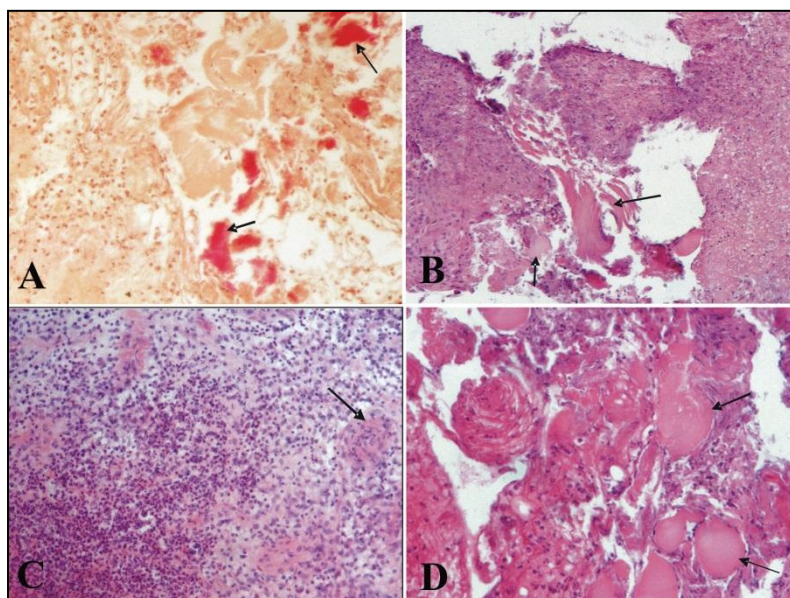


Fig.3.16. Aspecte ale caracterului inflamator în procesele septice osteogene $\times 200$. Colorația VG(A) H&E(B,C,D)

Evaluarea histomorologică în infecția chirurgicală peritoneală – peritonita acută s-a bazat pe particularitățile inflamatorii ale tunicii viscerale/peritoneale determinate de afecțiunile inflamatorii evolute în majoritate primar în tubul digestiv abdominal. Examenul microscopic efectuat în ambele loturi a relevat prezența preponderentă a procesului inflamator exsudativ seros și sero-hemoragic (A,B), sero-fibrinos și fibrinos (fig.3.17 C), purulent și mixte (fig. 3.17 D). Cu o frecvență de 16,9% (18) sau atestat prezența proceselor lezionale alterative.

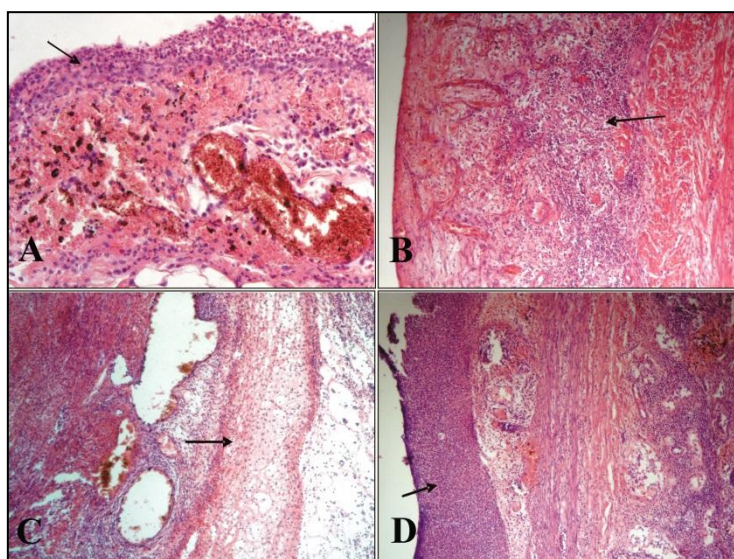


Fig.3.17. Aspecte histologice ale caracterului inflamator a tunicii viscerale peritoneale ale intestinului $\times 200$. Colorația H&E

O altă particularitate atestată a procesului inflamator exsudativ în evoluția afecțiunilor septice peritoneale, cu predilecție fiind în cazurile incluse în Lotul-I – 60% (12) cazuri comparativ cu cele din Lotul-II a constituit prezența densității accentuate celulare granulocitare de neutrofile în aria exsudatului cu formarea abceselor micro-macrofocale (fig.3.18 A). În cazurile respective în rețeaua vasculară se relevau și elemente limfocitare, care de asemenea în aspect dispers se atestau și în aria peretelui intestinal-ependicular la nivelul tunicii peritoneale și musculare (fig. 3.18 B).

Remarcăm faptul că în 30% (6) din cazuri structurile acute abcesive s-au atestat și în aria peretelui intestinal apendicular sau diverticular, frecvent la frontiera anatomică dintre tunicile musculare externe și tunica peritoneală (fig.3.18 C).

Prin examinările microscopice de asemenea s-a constatat că cele mai evidente procese inflamator exsudative ale tunicii peritoneale de caracter fibrinos-purulent, purulent și abcedant s-au relevat în cadrul apendicitei flegmonoase, ulcero-flegmonoase și gangrenoase.

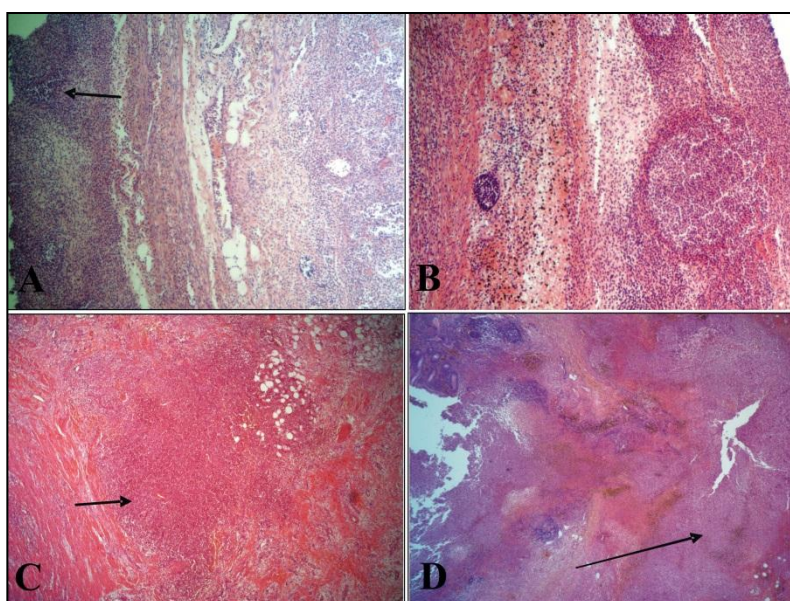


Fig.3.18. Aspecte histologice ale procesului inflamator intramural intestinal și complicațiilor × 200. Colorația H&E

În 40% (8) cazuri s-au atestat ulcerații perforative cu neformare de abcese în segmentul mezenterial adiacent (fig.3.18 D).

De asemenea menționăm că în 9 cazuri cu predilecție în Lotul-II s-au atestat procese alterativ-necrotice și necrotico-purulente ulcerative cu particularități seroase sau sero-fibrinoase la nivelul tunicii peritoneale (fig.3.19 A,B).

Leziunile necrotice și necrotico-purulente în formele peritoneale s-au atestat cu mult mai frecvent comparativ cu formele precedente fiind caracterizate și de prezența microcolonizației

bacteriene atât ca focar inițial la nivelul mucosei intestinului precum și la nivel peritoneal (fig. 3.19 C). O altă particularitate atestată cu predilecție în Lotul-II a fost diminuarea, uneori accentuată a structurilor limfocitare foliculare intestinale, inclusiv mezenteriale.

Un alt moment atestat în studiul dat l-au constituit particularitățile lezionale a structurilor ganglio-nervoase mienterice ale plexurilor Auerbach, care marcau procese distrofice de caracter granular și microvacuolar (fig.3.19 D), uneori cu prezența infiltrației celulare granulocitare frecvent întâlnite în procesele perforative, invaginații, torsiuni de anse intestinale.

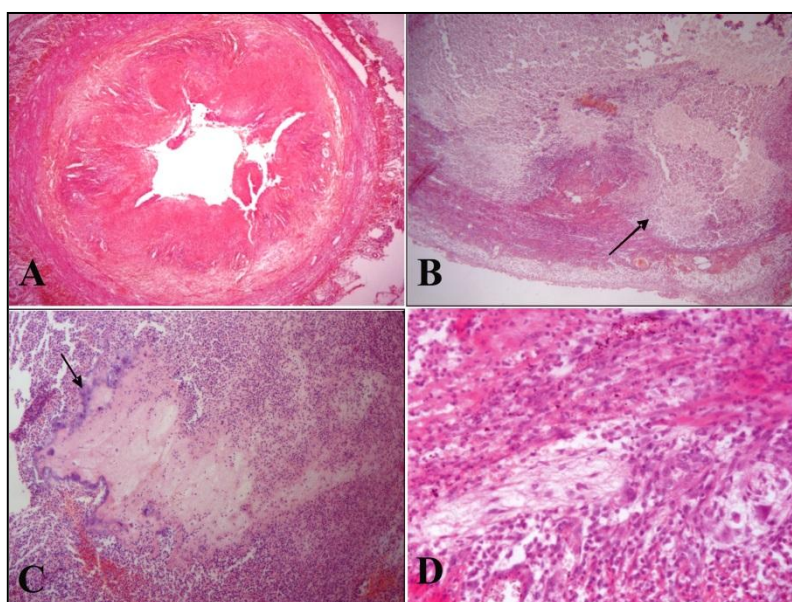


Fig.3.19. Aspecte histologice ale proceselor alterative și ale structurilor nervoase $\times 75$ (A,B,C), $\times 250$ (D) Colorația H&E

O altă particularitate a constituit-o prezența sindromului discirculator atestat mai exprimat în 28% (5) cazuri, caracterizat prin aspecte vaso-dilatative parietale, vasculite și trombo-vasculite fiind cu predilecție în cazurile de enterită acută catarală sau alterativ-leucocitară erozivă cu predominarea componentului celular granulocitar și particularități sero-flegmonoase limitante la submucoasă sau generalizate (fig.3.20). În cazurile complicate prin invaginare și/sau torsiuni intestinale s-au atestat alterări grave în aria segmentelor implicate caracterizate prin manifestările de permeabilizare avansată cu extravazarea componentului eritocitar cu evoluția exsudatului sero-hemoragic fibrino-hemoragic la nivelul tunicii peritoneale (fig.3.21)

Astfel, ținem să menționăm că rezultatele examinărilor efectuate în piesele anatomio-chirurgicale a stabilit în ambele loturi de studiu (lotul-I și lotul-II) cu deviații nesemnificative

caracteristicile unui proces inflamator general cu expresie de la ușor edematoase -discirculatorie la moderată și excesivă de caracter purulent și fibrinoasă.

Prin explorările histomorfologice s-a stabilit importanța și oportunitatea diagnosticului morfopatologic în stabilirea unui diagnostic complet prin excluderea leziunilor preexistente cu potențial de transformare malignă. Datele obținute au permis determinarea certă și în timp oportuni ale originii și a particularităților patogenetice și activității procesului inflamator cu semnificație în monitorizarea corectă a pacienților în perioada postoperatorie, inclusiv la distanță.

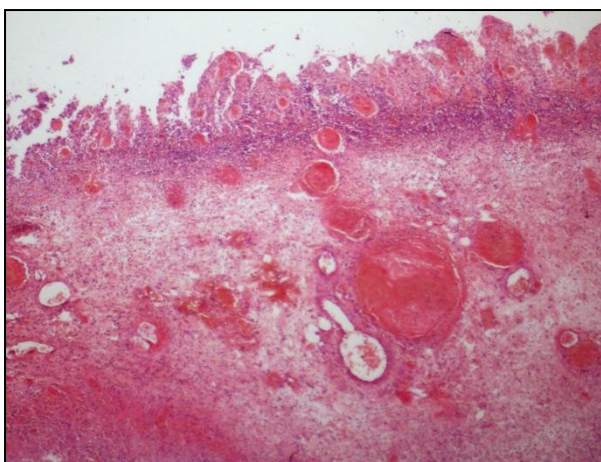


Fig.3.20. Sindrom trombotic limitant acut în enterita acută erozivă asociată cu particularități sero-flegmonoase $\times 200$. Colorația H&E

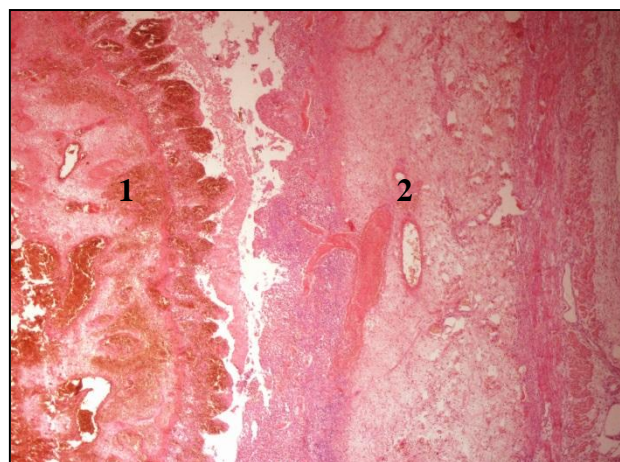


Fig.3.21. Sindromul hemoragic acut cu predominarea aspectului hemoragic generalizat (1) și trombotic în zona enteritei erozive (2) $\times 200$. Colorația H&E

În conformitate cu datele atestate în cadrul explorărilor histomorfopatologice și rezultatelor evaluate în funcție de loturi, s-a stabilit predominarea în cadrul leziunilor viscerale pulmonopleurală, osteogene și peritoneale a originii infecțioase bacteriene cu predominarea proceselor inflamatorii exsudative și alterative corespunzătoare unei etape acute a inflamației cu potențial septic.

Leziunile inflamatorii exsudative sau caracterizat prin diverse variații de la seroase la fibrinoase, purulente și/sau mixte la nivelul țesuturilor ostio-fibro-musculare, adipoase, tunicilor seroase pleurale, peritoneale și cele alterative prin procese necrotice și gangrenoase, ultimile servind drept un indice a caracterului și activității procesului inflamator.

Estimarea statistică comparativă a proceselor inflamatorii în teritoriu lezional (fig.3.22) în funcție de indici inflamatorii în coraport cu loturile incluse în studiu a marcat în Lotul-I procesul inflamator seros (1) cu $0,08 \pm 0,04$, procesului inflamator fibrinos (2) $0,15 \pm 0,05$, proces

inflamator purulent (3) $0,28\pm 0,02$, proces inflamator mixt (4) $0,36\pm 0,07$, proces inflamator necrotic (5) $0,06\pm 0,03$ și proces inflamator gangrenos (6) $0,02\pm 0,02$.

Comparativ cu Lotul-I (L-I), în Lotul II (L-II) de studiu procesul inflamator seros (1) a constituit $0,06\pm 0,03$, cel inflamator fibrinos (2) $0,19\pm 0,05$, și inflamator purulent (3) $0,3\pm 0,06$, urmat de procesul inflamator mixt (4) cu $0,3\pm 0,06$, Procesele alterative caracterizate prin leziunile inflamator necrotice (5) constituind $0,19\pm 0,05$ și cel inflamator gangrenos (6) $0,08\pm 0,04$.

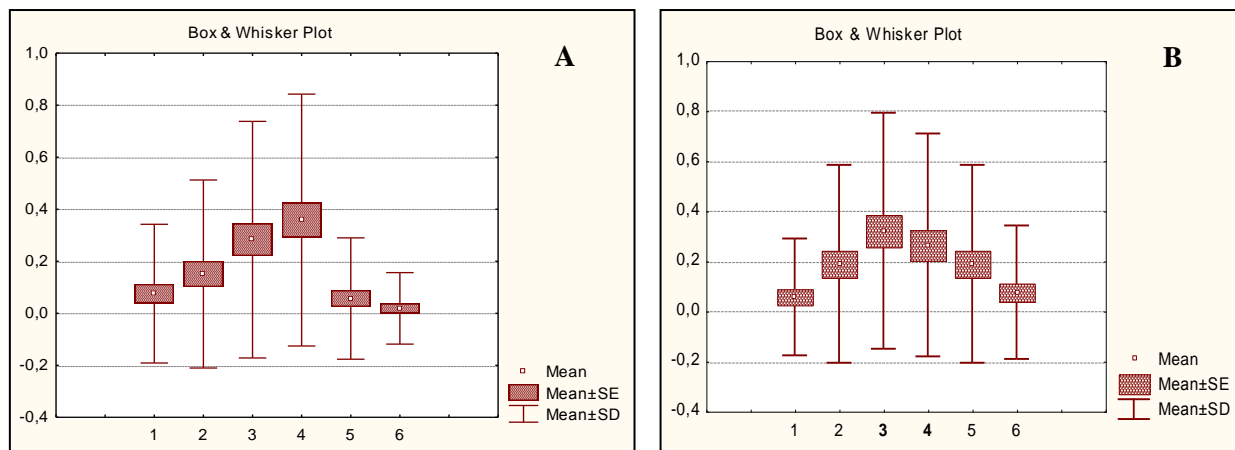


Fig. 3.22. Date comparative ale indicilor procesului inflamator acut în lotul L-I (A) și L-II (B), unde 1 – proces inflamator seros, 2 – proces inflamator fibrinos, 3 – proces inflamator purulent, 4 – proces inflamator mixt, 5 – proces inflamator necrotic și 6 – proces inflamator gangrenos.

Așa dar conform evaluării statistice prin metoda variațională procesele inflamatorii cu potențial septic la pacienții incluși în Lotul-I sa caracterizat prin predominarea cu predilecție a proceselor exudative comparativ cu procesele atestate la pacienții din Lotul-II, unde au predominat cele alterative, astfel marcând un risc major a complicațiilor distructive și perforative.

Ținem să remarcăm faptul că prin examinările histomorfologice s-au constatat prezența activă a proceselor de fagocitoză a componentului macrofagal-leucocitar, limfocitozei intravasculare, migrarea intra-tisulară a componentului limfocitar, activarea fibroblastelor, ceea ce semnaleză în opinia noastră prezența și activarea reacțiilor imunocompetente în teritoriul lezionat

În cadrul estimării comparative a particularităților procesului lezional inflamator exudativ, alterativ și ale proceselor imunocompetente în funcție de loturi incluse în studiu (fig.3.23) s-a stabilit că în lotul cu utilizarea terapei imunomodulatoare au predominat procesele inflamatorii exudative (1) constituind $0,7\pm 0,06$ comparativ cu cele alterative (3) – $0,08$ însoțite de procese reactive imunocompetente semnificative (5) – $0,9\pm 0,04$. Comparativ cu Lotul-I în Lotul-II cu

utilizarea tratamentului medico-chirurgical și terapeutic tradițional, procesele exudative au constituit (2) $0,8 \pm 0,05$, iar cele alterative (4) $0,3 \pm 0,06$ fiind marcate de un impact substanțial ale celor imunocompetente (6) - $0,08 \pm 0,04$.

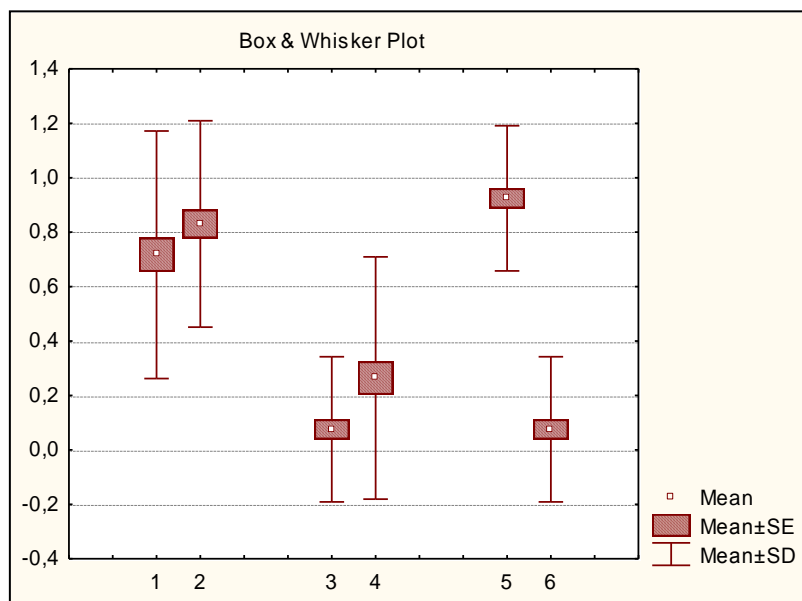


Fig.3.23. Analiza variațională în funcție de loturi unde Lotul - I (1 – proces inflamator exsudativ, 3 – proces inflamator alterativ, 5 – proces reactiv imunomodulator), iar 2, 4 și 6 reprezintă lotul Lotul -II (2 – proces inflamator exsudativ, 4 – proces inflamator alterativ, 6 – proces reactiv imunomodulator).

Așadar rezultatele studiului a relevă faptul că identificarea profilului morfologic al leziunilor în infecțiile septică chirurgical este obligator în stabilirea diagnosticului complet morfofuncțional diferențiat în excluderea prezenței leziunilor displazice, pre - și canceroase, determinarea caracterului patogenetic și ale activității proceselor inflamatorii și reacțiilor imunocompetente nemijlocit în organul, teritoriul lezionat.

Astfel ținem să menționăm că în studiul realizat de noi la problema abordată sa constatat că rolul principal în evoluția septică a proceselor inflamatorii îl deține atât vulnerabilitatea agentului patogen infecțios cât și reactivitatea particulară imună locală. Un alt element de valoare a prezentului studiu îl constituie evaluarea și estimarea evoluției și caracterului proceselor inflamatorii în funcție de complexitatea tratamentului medico-chirurgical și terapeutic cu utilizarea imunomodulatorilor rezultatele având o importanță în pronosticul postoperator și la distanță.

3.10. Concluzii la capitolul 3

1. Studiul efectuat a relevat valori înalte pentru majoritatea biomarkerilor apreciați, chiar și după înlăturarea factorului cauzal din infecția acută chirurgicală, cu o dinamică progresivă a endotoxicozei și cu o normalizare a indicilor la externare sau peste o lună postoperator.
2. Rezultatele cercetării atestă o corelare a gradului de afectare a țesutului și a capacității de compensare cu intensitatea proceselor distructive reflectate de markerii endotoxicozei (PMMM, SN).
3. Rezultatele examenului microbiologic efectuat la copii cu infecție acută chirurgicală confirmă că infecțiile cu germenii Gram negativi se caracterizează printr-o generalizare mai precoce a procesului inflamator în comparație cu cele provocate de germenii Gram pozitivi. Este cert determinat mecanismul diferit de declanșare a răspunsului inflamator sistemic de către acești germeni, și de ținut cont în luarea deciziilor terapeutice.
4. Estimarea histomorfologică comparativă în funcție de utilizarea tratamentului medico-chirurgical și terapeutic preoperator a stabilit că la copiii cu infecție chirurgicală acută persistă o disfuncție imună generală și locală ce determină frecvența proceselor inflamatorii alterative cu risc înalt al complicațiilor inflamatorii distructive și perforative.
5. Rezultatul explorărilor histologice ne-a demonstrat prezența proceselor inflamatorii marcate acute predominante de cele infiltrative leucocitare, leucocitar-fibrinoase exudative și distructiv necrotice și abcedante viscerocavitare și a țesuturilor moi în ostiomielite. O particularitate atestată în evoluția piogenă și distructivă în infecția intestinal-peritoneală în special în cele apendiculare l-a servit prezența aspectelor imunologice locale caracterizate prin deminuarea sistemului limfocitar folicular.
6. Utilizarea unui tratament complex cu aplicarea preparatelor imunomodulatoare semnificativ mărește reactivitate imunocompetentă a organismului în creștere, inclusiv în fondalul lezional cu localizarea procesului inflamator septic comparativ cu tratamentul tradițional.

4. MANAGEMENTUL MEDICO-CHIRURGICAL LA COPIII CU INFECȚIE ACUTĂ CHIRURGICALĂ GENERALIZATĂ

4.1. Tratatamentul chirurgical în infecțiile acute chirurgicale la copii

În prezent, infecția acută chirurgicală la copii cunoaște o multitudine de abordări a problemei date, atât conservativ, cât și chirurgical. Ținând cont de particularitățile anatomo-fiziologice ale organismului în creștere, în dependență de terenul biologic al pacientului evaluarea clinică a factorilor de risc s-a efectuat în mod individual. S-a elaborat o tactică de tratament etiologic și patogenetic etapizat în dependență de gradul de intoxicație endogenă, gradul de septicemie, șocului septic, reacției de răspuns inflamator sistemic, a dereglărilor homeostazice și metabolice, sindromului de insuficiență multiplă de organe. Atitudinea medico-chirurgicală a fost adaptată în toate cazurile individual ținând cont de vârsta fragedă, terenul biologic precar, patologiile concomitente, forma clinică a procesului acut, complicațiile asociate precum și a modificărilor paraclinice.

Literatura de specialitate recunoaște faptul că numai un examen clinic al infecției acute chirurgicale în parte asociat cu metodele paraclinice și minim invazive permit un diagnostic pozitiv al acestor afecțiuni.

Având în vedere că examenul fizic al afecțiunilor chirurgicale acute nu este întocmai elocvent, în special, la pacienții cu complicații, pentru stabilirea unui diagnostic cert, au fost utilizate scintigrafia pulmonară, hepatică, USG pulmonară, a cavității abdominale, a oaselor afectate, precum și markerii biochimici specifici unui proces inflamator. În scopul evitării complicațiilor majore cum ar fi insuficiența multiplă de organe, a fost elaborat un algoritm de tratament la copii cu suspjecție la infecție acută chirurgicală.

Conform datelor de ultimă oră, etiologia infecției chirurgicale acute suferă în continuu schimbări condiționate de creșterea numărului microbilor patogeni, a modificării proprietăților, înainte de toate a virulenței și a rezistenței la preparatele antimicrobiene. Luând în considerare acest fapt s-a efectuat un studiu bazat pe aplicarea în tratament a preparatului imunomodulator Polyoxidoniu. Studiul s-a bazat pe un lot de 200 copii în vârstă de 0-7 ani cu infecții acute chirurgicale: pneumonii bacteriene distructive acute, osteomielite hematogene acute și peritonite acute, internați în Clinica Centrului Științifico-Practic de Chirurgie pediatrică „Natalia Gheorghiu” a IMSP IM și C.

Tabelul 4.1.Repartizarea bolnavilor cu pneumonie bacteriană distructivă acută, osteomielită hematogenă acută și peritonită acută după gravitatea procesului patologic la internare

	PBDA				OHA				PA			
	L-I = 62		L-II = 62		L-I = 20		L-II = 20		L-I = 18		L-II = 18	
	Abs	P±ES (%)	Abs	P±ES (%)	Abs	P±ES (%)	Abs	P±ES (%)	Abs	P±ES (%)	Abs	P±ES (%)
Foarte gravă	29	46,8±6,34	26	41,9±6,27*	6	30,0±10,51	4	20,0±9,18*	9	50,0±12,13*	11	61,1±11,82
Gravă	21	33,9±6,01	22	35,5±6,08*	12	60,0±11,24	11	55,0±11,41*	5	27,8±10,87	6	33,3±11,43*
Grav-medie	12	19,4±5,02	14	22,6±5,31*	2	10,0±6,88	5	25,0±9,93*	2	11,1±7,62	3	16,7±9,05*

Analiza stării generale a pacienților cu PBDA la internare în L-I, ponderea cea mai mare au constituit-o pacienții internați în stare generală foarte gravă – 29 (46,8±6,34) cazuri și stare generală gravă 21 (33,9±6,01). În L-II, în stare foarte gravă au fost 26 (41,9±6,27) pacienți și în stare gravă 22 (35,5±6,08) pacienți (*p>0,05) (Tabelul 4.1).

Analiza stării generale a pacienților cu OHA la internare în L-I ponderea cea mai mare au constituit-o pacienții internați în stare generală foarte gravă – 6 (30,0±10,51) cazuri și stare generală gravă 12 (60,0±11,24). În L-II în stare foarte gravă au fost 4 (20,0±9,18) pacienți și în stare gravă 11 (55,0±11,41) pacienți (*p>0,05) (Tabelul 4.1).

Analiza stării generale a pacienților cu PA la internare în L-I ponderea cea mai mare au constituit-o pacienții internați în stare generală foarte gravă – 9 (50,0±12,13) cazuri și stare generală gravă 5 (27,8±10,87). În L-II, internați în stare foarte gravă au fost 11 (61,1±11,82) pacienți și în stare gravă 6 (33,3±11,43) pacienți (*p>0,05) (Tabelul 4.1).

Conform datelor anamnestice, putem concluziona, că pacienții internați în stare gravă și foarte gravă au fost din următoarele motive:

- ✓ adresarea tardivă la medic (13%) și statutul social nefavorabil al părinților;
- ✓ diagnosticarea tardivă a infecției sau tratament medical necorespunzător în cazurile când infecția se ascunde în spatele unei maladii cronice (bronhopneumonie acută, infecție respiratorie virală acută, artrită acută, artrită reumatoidă acută, gastrită acută, pancreatită acută, colică intestinală, anemie etc.), internarea pacienților în diverse staționare (gastrologie, pulmonologie, hematologie, reumatologie, etc.) (34%);
- ✓ ineficacitatea tratamentului conservator.

Tabelul 4.2. Durata spitalizării la pacienții cu pneumonie bacteriană distructivă acută

Perioada (zile)	L-I = 62		L-II = 62		t	p
	Abs.	P±ES(%)	Abs.	P±ES(%)		
10-15	52	83,9±4,67	35	56,5±6,29	3,4959	<0,001
16-25	9	14,5±4,47	19	30,6±5,85	2,1859	<0,05
26>	1	1,6±1,59	8	12,9±4,26	2,4859	<0,05

Durata spitalizării copiilor cu PBDA în L-I este în mediu 10-15 zile – 52 (83,9±4,67%), iar în L-II – 35 (56,5±6,29%), (t=3,4959; p<0,001); 16-25 zile – 9 (14,5±4,47%) pacienți în L-I și 19 (30,6±5,85%) în L-II, (t=2,1859, p<0,05) iar mai mult de 26 zile de tratament au necesitat 1 (1,6±1,59%) pacienți din L-I și 8 (12,9±4,26%) din L-II (t=2,4859, p<0,05) (Tabelul 4.2).

Tabelul 4.3. Durata spitalizării la pacienții cu osteomielită hematogenă acută

Perioada (zile)	L-I = 20		L-II = 20		t	p
	Abs.	P±ES(%)	Abs.	P±ES(%)		
10-15	13	65,0±10,94	8	40,0±11,24	1,5938	>0,05
16-25	6	30,0±10,51	9	45,0±11,41	0,9667	>0,05
26>	1	5,0±4,98	3	15,0±8,19	1,0419	>0,05

Durata spitalizării copiilor cu OHA

1. în L-I este 10-15 zile – 13 (65,0±10,94%), iar în L-II este – 8 (40,0±11,24%), (t=1,5938, p>0,05)
2. 16-25 zile – 6 (30,0±10,51%) pacienți în L-I este și 9 (45,0±11,41%) în L-II este, (t=0,9667, p>0,05);
3. mai mult de 26 zile de tratament au necesitat 1 (5,0±4,98%) pacienți din L-I este și 3 (15,0±8,19%) din L-II (t=1,0419, p>0,05) (Tabelul 4.3).

Tabelul 4.4. Durata spitalizării la pacienții cu peritonită acută

Perioada (zile)	L-I=18		L-II =18		t	p
	Abs.	P±ES(%)	Abs.	P±ES(%)		
10-15	12	66,7±11,43	3	16,7±9,05	3,4301	<0,01
16-25	4	22,2±10,08	8	44,4±12,05	1,4131	>0,05
26>	2	11,1±7,62	7	38,9±11,82	1,9764	>0,05

Durata spitalizării copiilor cu peritonită acută

1. în L-I este 10-15 zile – 12 (66,7±11,43%), iar L-II – 3 (16,7±9,05%), (t=3,4301, p<0,01).
2. 16-25 zile – 4 (22,2±10,08%) pacienți în L-I și 8 (44,4±12,05%) în L-II (t=1,4131, p>0,05).

3. mai mult de 26 zile de tratament au necesitat 2 (11,1±7,62%) pacienți din L-I și 7 (38,9±11,82%) din L-II ($t=1,9764$, $p>0,05$) (Tabelul 4.4).

Este bine cunoscut faptul că infecția acută chirurgicală reprezintă forme variate, generalizate ale proceselor inflamatorii, ce necesită utilizarea unei terapii intensive imediate deoarece aceste entități nozologice se disting prin persistența unui focar inflamator de diversă localizare și prin dereglări homeostazice, a microcirculației, dezechilibrul imun, care duc în ultimă instanță la hipoxia și insuficiența celulară, tisulară și organică, ceea ce agravează pronosticul bolnavului chirurgical. Este necesar selectarea unui spectru microbial conform examenului microbiologic, germenii posedând o rezistență naturală la multiplele remedii antibacteriene contemporane, ceea ce face dificil tratamentul. În acest context de rând cu metodele chirurgicale, în tratamentul acestor pacienți, se plasează măsurile de terapie intensivă:

1. Terapia intensivă trebuie inițiată imediat după internarea copilului cu infecție acută chirurgicală în staționar.
2. Este necesar de efectuat examinarea urgentă a copilului pentru determinarea diagnosticului.
3. Tratamentul inițiat la început este simptomatic, ca mai apoi să înceapă terapia patogenetică și etiotropă.
4. Terapia intensivă se va baza pe: acțiunea asupra focarului inflamator, acțiunea asupra microorganismului patogen și lichidarea florei patogene.

În dependență de forma și stadiul clinico-evolutiv al procesului, vârsta, statutul bio-umoral al pacientului, obiectivele de atac sunt următoarele:

- Lichidarea focarului inflamator;
- Tratamentul infecției cu antibiotice concomitent cu administrarea preparatelor imunomodulatoare;

Scopul intervenției constă în eliminarea focarului septic, drenarea cavităților pleurale, abdominale sau canalului osos pentru prevenirea șocului septic, asigurarea condițiilor optime de regenerare a țesuturilor.

Pacienții cu infecție acută chirurgicală generalizată au beneficiat de un tratament preoperator, care a inclus următoarele măsuri de terapie:

- Stabilizarea hemodinamicii pacientului, care include instalarea cateterului venos periferic, corecția deficitului volemic, preântâmpinarea șocului septic.
- Antibioticoterapia empirică parenterală de spectru larg, cu predilecție antianaerobă.
- Administrarea preparatelor imunomodulatorii.
- Corecția anemiei, deficitului proteic și dereglărilor de coagulare.
- Analgezie adecvată.

După efectuarea primelor măsuri, o importanță primordială este aprecierea stării copilului în ceea ce privește intervenția chirurgicală. Intervențiile chirurgicale la pacienții luați în studiu au fost efectuate după pregătire preoperatorie cu stabilizarea indicilor hemodinamici și a stării generale.

Tactica chirurgicală la copiii cu IAC s-a efectuat în funcție de forma și caracterul maladiei, complicațiile asociate și patologia concomitentă:

În pneumonia bacteriană distructivă acută, după forma afectării pulmonare în L-I au fost:

1. stadiul de predistrucție – 8 (12,9±4,26%)
2. forma pulmonară – 39 (62,9±6,14%)
3. forma pleuro-pulmonară – 15 (24,19±5,44%), complicată cu:
 - pneumotorace – 7 (11,3±4,02%)
 - piotorace – 5 (8,1±3,47%)
 - piopneumotorace – 3 (4,8±2,71%).

În L-II, după forma afectării pulmonare s-au înregistrat:

1. stadiul de predistrucție – 5 (8,1±3,47%)
2. forma pulmonară – 37 (59,7±6,23%)
3. forma pleuro-pulmonară 20 (32,3±5,94%)
 - pneumotorace - 7 (11,3±4,02%)
 - piotorace – 8 (12,9±4,26%),
 - piopneumotorace – 5 (8,1±3,47%).

Tratamentul în PBDA a fost conservativ,

- în L-I – 29 (46,8±6,34%) pacienți, iar
- în L-II – 21 (33,9±6,01%), (t=1,4768, p>0,05).

Tratament chirurgical a fost aplicat

- în L-I – la 33 (53,2±6,34%) pacienți
- din L-II – 41 (66,13±6,01%), (t=1,4768, p>0,05).

Tactica chirurgicală la copiii cu PBDA s-a efectuat în funcție de forma afectării pulmonare, complicațiile asociate, patologia concomitentă. Scopul intervenției a constat în eliminarea focarului septic, drenarea cavităților pleurale, pentru prevenirea șocului septic, asigurarea condițiilor optime de regenerare a țesutului pulmonar.

Eficacitatea maximă a fost obținută:

1. prin aplicarea complexului de puncții pleurale transcutane repetate ale plămânului sau cavității pleurale:
 - L-I – 18 (54,5±6,32%) pacienți,

- L-II – 16 (39,0±6,19%) pacienți (t=1,7509, p>0,05);
- 2. în formele încordate ale pneumotoracelui, piotoracelui sau piopneumotoracelui s-a aplicat toracocenteza cu drenarea cavității pleurale și montarea sistemului de aspirație pasivă tip Bülau:
 - L-I – 15 (45,5±6,32%) pacienți,
 - L-II – 25 (61±6,19%) pacienți, (t=1,7509, p>0,05).

Caz clinic 1: Copilul C.A., (fișa medicală nr.2-1698), pe 04.03.2013, în mod urgent pe linia Aviației Sanitare, a fost internat în Centrul Național Științifico-practic de Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu”, a IMSP IM și C, din spitalul raional Cantemir, în stare foarte gravă, cu diagnosticul de trimitere: Pneumonie distructivă bilaterală? Pleurezie? Pneumotorace?

Obiectiv, la internare starea generală extrem de gravă, hipodinamic, apatic, somnolent. Acuze la internare: prezența dispneei cu polipnee, frisoane. Tegumentele palide-surii cu acrocianoză, mucoasele cu nuanță cianotice-violacee, uscate. Tiraj intercostal, suprasternal cu bătăi preinspiratorii ale arpiilor nazale. Hemitoracele pe stânga bombat, fără excursie, cu evazarea spațiilor intercostale. Palparea cu diminuarea vibrațiilor vocale și evazarea spațiilor intercostale. La percuție – matitate pe hemitoracele stâng, timpanism subclavicular. Auscultativ respirația abolită pe stânga, pe dreapta atenuată, cu raluri umede și crepitante pe dreapta. Zgomotele cardiace se auscultă pe dreapta sternului atenuate și aritmice. Țesutul subcutanat dezvoltat satisfăcător (m-8 kg). Sistemul limfatic fără particularități. Istmul faringian hiperemiat, amigdalele hipertrofiate. Frecvența respirației–45 respirații pe minut. Ps – 136/min., tensiunea arterială – 85/65 mm/Hg, tonurile cardiace tahicardice. Cavitatea bucală fără patologie, limba saburală, cu depuneri de culoare albă, uscată; abdomenul la palpare moale, ușor balonat. Ficatul proiemină de sub rebordul costal drept cu aproximativ 3,0 cm, splina nu se aprecia palpator. Scaunul regulat, bine oformat. Palparea bimanuală a rinichilor indoloră. Organele genitale externe dezvoltate corect conform vârstei și sexului. Abdomenul moderat distensiat.

Din anamneză desprindem că copilul este bolnav de 2 săptămâni, când a apărut tuse, subfebrilitate. Apoi s-a asociat tusea uscată, dispneea și inapetența. S-au adresat la medicul de familie și au urmat tratament antibacterian ambulator. Evolutiv la copil s-a asociat febră pînă la 39 grade Celsius. Tratamentul a fost completat cu antibiotice enteral și terapie simptomatică. În pofida tratamentului efectuat, starea copilului s-a agravat, fiind internat în spitalul raional Cantemir. Starea generală a avut o alterare majoră, la copil a crescut insuficiența respiratorie, după o criză de tuse puternică a devenit agitat, neliniștit, cu insuficiență respiratorie progresivă.

La radiografia toracică - mediastinul deplasat evident spre dreapta, cu epanșament lichidian pleural și aer în sinusul costo-diafragmal stâng.(Fig.4.1., a)

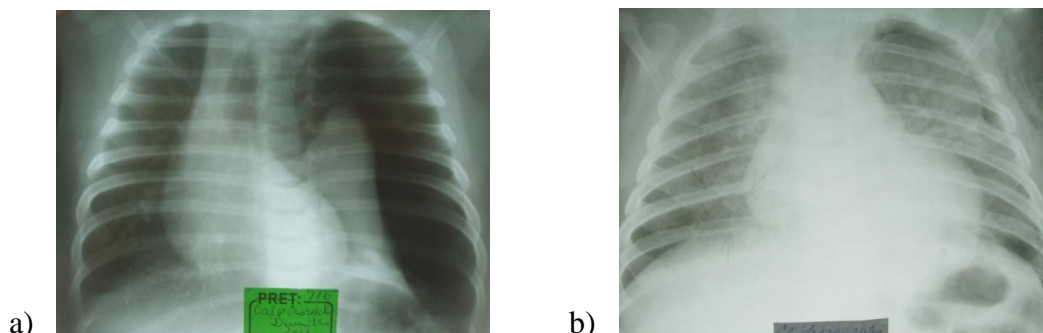


Fig.4.1. Radiografia cutiei toracice a) la internare; b) după drenarea cavității pleurale

Biologic prezintă:

Tabelul 4.5. Analiza generală a sângelui:

	04.03.13	10.03.13	17.03.13
Hb, g/l	84	108	124
Eritrocite, $10^{12}/l$	2,6	3,5	4,3
IC	0,8	0,92	1,0
Leucocite, $10^9/l$,	3,5	12,4	7,5
Trombocite, $10^9/l$,	195,0	220,0	240,0
Nesegmentate,%	12	14	11
Segmentate,%	30	34	34
Eozinofile,%	0	2	5
Limfocite,%	55	46	44
Monocite,%	3	4	6
VSH, mm/oră	20	13	6

Tabelul 4.6. Analiza biochimică a sângelui:

Data	04.03.013	10.03.13	17.03.13
Proteina generală, g/l	61,3,0	71,0	70,0
Protrombina, %	84	80	81
Fibrinogen, mg/l	4,5	3,9	2,8
Ureea, mmol/l	4,4	4,9	4,0
Creatinina, mmol/l	0,041	0,048	0,036
Bilirubina gen.,mkmol/l	21,8	14,5	9,5
ALAT	1,69	1,03	0,98
ASAT	1,0	0,92	0,79
Kaliu, mmol/l	5,66	4,4	4,5
Natriu, mmol/l	132	145	147
Calciu, mmol/l	1,8	2,1	2,52

Tabelul 4.7. Markeri biochimici specifici

Data	04.03.13	05.03.13	10.03.13	17.03.2013
ET 1	4.894	4.514	4.096	3,539
IL - 1 β	57.151	51.494	46.788	40.916
IL 2	3,476	3,765	3.843	3.316
IL 4	8.609	9,487	10.774	12.771
TNF- α	9,361	10,125	10.667	10,188
SN ser, u/c	4,539	4,373	4,096	3,861
PMMM ser, u/c	53,366	52,254	50,682	48,839
NO ser, μ mol/l	62,797	59,975	56,970	53,465
Carnozina ser, μ mol/l	289,563	285,605	288,932	283,686
Ceruloplasmina serică, mg/l	431,541	423,156	1052,725	391,656

Tabelul 4.8. Analiza generală a urinei:

Data	30.03.09	15.04.09
Culoarea	Galbenă	galbenă
Transparența	Transparent	transparentă
Densitatea relativă	1012	1014
Reacția	Acidă	acidă
Proteina, g/l	Negative	negativ
Epiteliu, c/v	1-2	1-2
Leucocite, c/v	2-4	3-4
Eritrocite, c/v	-	-
Mucozitate	-	-
Săruri	-	-
Bacterii	+	-

Echografia abdominală: Ficatul LD-71 mm; LS-34 mm; pancreas 6x7x6 mm, splina 61 mm, rinichi dr. - 61 x 26mm; st. - 61 x 25 mm, parenchimul 9 mm.

Diagnosticul clinic: Pneumonie distructivă pe stânga. Pionemotorax pe stânga. Insuficiență respiratorie gr. II.

Intervenția chirurgicală După pregătire preoperatorie s-a efectuat în spațiul intercostal VII pe linia medioclaviculară - Microtoracotomia cu drenarea cavității pleurale pe stânga, s-a eliminat sub presiune aer și puroi, în volum de 30,0 ml. Lichidul a fost prelevat pentru examen bacteriologic, la care s-a depistat:

1. Str. B haemoliticus, sensibil – Cefazolină, Haginat, Cefatoxim, Trikaxon, Prepenem. Rezistent – Benzylpenicilină, Ampicilină, Clindamicină.
2. Kl. Pneumonia, sensibil la Trikaxon, Levomicetină. Rezistent- Amoxicilină, Haginat, Cefotaxim, Ceftazidim, Ciprofloxacina, Prepenem.
3. St. Epidermidis, sensibil la Trikaxon, Cefotaxim. Rezistent - Amoxicilină, Haginat, Cefotaxim, Ceftazidim, Ciprofloxacina, Prepenem

Tratamentul efectuat: antibioterapie (Cefatoxim 450 mg x 3 ori/zi,i/v; Metrogyl 60,0 ml i/v), Dexametazoni 0,4 ml x 2 ori/zi; spasmolitice (No-șpa 0,3 ml x ori/zi); antihistaminice (Suprastini 1/2 pastilă x 2 ori/zi); probiotice (Subtyl); terapia de infuzie (Sol.Glucoză 10%, Sol.Vit C 5 %, Sol.NaCl 0,9%, Sol. Riboxini 2% , Sol. Dicinoni), operații de plasmafereză. Concomitent pacientul a urmat tratament imunomodulator cu Polyoxidoniu, fiind administrat, câte 0,15mg (o picătură) la kg, respectiv copilul cu masa de 8 kg a primit câte 4 picături în fiecare nară de 2 ori pe zi, preoperator, apoi o dată în zi până la externare.

În stare satisfăcătoare copilul a fost externat la tratament de recuperare, peste 14 zile de la internare.

În cazul **osteomielitei hematogene acute** tactica chirurgicală a inclus:

1. Deschiderea și drenarea flegmonului subperiostal:
 - L-I– 17 (85%)
 - L- II – 15 (75%)
2. Osteoperforații multiple a osului implicat în proces prin incizii cutanate:
 - L-I– 2 (10%)
 - L-II – 4 (20%)
3. Osteoperforații multiple cu introducerea unor irigatoare cu diametru mare în lumenul canalului osos, prin care se introduce antibiotic și se efectuează un drenaj mai adecvat al canalului osos.
 - L-I – 1 (5%)
 - L-II – 1 (5%)
4. Trepanația canalului osos cu drenarea permanent a canalului osos. La moment nu se practică și deci nu s-a efectuat în clinică, deci nu a fost luat în studiu.

Imobilizarea membrului afectat s-a efectuat în ambele grupe 40 pacienți (100%), care s-a instituit imediat ce a fost evacuate puroiul și a fost menținut până la vindecare.

Caz clinic 1. Copilul B. S., (fișa medical nr.3112), a fost internat IMSP IM și C, în secția reumatologie, fiind îndreptat din SR Ialoveni în stare gravă, pe 30.03.2009, cu diagnosticul de trimitere: Artropatie de reacție pe fonul IRVA? După evaluare copilul a fost transferat în

serviciul de reanimare chirurgicală cu diagnosticul: Osteomieliță hematogenă acută a femurului drept.

Din anamneză copilul se consideră bolnav de pe 29.03.09, când a fost semnalată febra, dureri în regiunea membrului inferior drept.

La internare pacientul prezenta tegumente palide, curate, țesutul subcutanat dezvoltat satisfăcător (m=13,0 kg). Sistemul limfatic fără particularități. Istmul faringian hiperemiat, amigdalele hipertrofiate, FR – 24 pe min., tuse uscată, periodică, în plămâni auscultativ raluri umede bilateral. Ps – 136 băt/min., tensiunea arterială – 85/65 mm/Hg, tonurile cardiace tahicardice, suflu se percepe în regiunea apexului. Cavitatea bucală fără patologie, limba saburală, cu depuneri de culoare albă, uscată; abdomenul la palpare moale, ușor sensibil în regiunea epigastrică. Ficatul proiemină de sub rebordul costal drept cu aproximativ 2,0 cm, splina nu se simte la palpare. Scaunul regulat, bine oformat. Palparea bimanuală a rinichilor indoloră. Organele genitale externe dezvoltate corect conform vârstei și sexului.

Obiectiv, starea generală gravă. Acuză la febră până la 39,5 grade Celsius, frisoane, durere violentă în regiunea membrului drept. Status localis membrul inferior drept tumefiat, edemat, cu hiperemie și ascensiune termică locală. Circulația venoasă proieminentă. Membrul – în poziție antalgică, flectat, deasemeni dureri violente în articulația genunchiului drept chiar și în stare de repaos.

Biologic prezintă:

Tabelul 4.9. Analiza generală a sângelui:

	30.03.09	04.04.09	15.04.09
Hb, g/l	89	91	104
Eritrocite, $10^{12}/l$	2,6	3,0	3,3
IC	0,8	0,91	0,94
Leucocite, $10^9/l$,	14,5	11,2	7,2
Trombocite, $10^9/l$,	198,0	210,0	235,0
Nesegmentate,%	4	12	6
Segmentate,%	29	60	36
Eozinofile,%	2	2	6
Limfocite,%	59	22	50
Monocite,%	6	4	2
VSH, mm/oră	20	12	3

Tabelul 4.10. Analiza biochimică a sângelui:

Data	30.03.09	04.04.09	15.04.09
Proteina generală, g/l	72,0	71,0	70,0
Protrombina, %	84	80	81
Fibrinogen, mg/l	3,30	3,0	3,0
Ureea, mmol/l	5,1	4,9	4,8
Creatinina, mmol/l	0,052	0,048	0,04
Bilirubina gen.,mkmol/l	6,0	7,5	7,2
ALAT	1,36	1,54	1,12
ASAT	0,80	0,96	0,9
Kaliu, mmol/l	4,99	4,8	4,4
Natriu, mmol/l	142	144	145
Calciu, mmol/l	2,14	2,1	2,12

Tabelul 4.11. Markeri biochimici specifici

Data	30.03.09	02.04.09	04.04.09	15.04.09
ET -1	5,051	4,484	3,707	3,152
IL - 1 β	48,395	40,53	33,422	26,541
IL- 2	3,173	3,073	2,752	2,378
IL -4	7,526	9,297	11,151	14,373
TNF- α	9,074	10,109	11,226	10,524
SN ser, u/c	4,325	4,189	4,189	4,0473
PMMM ser, u/c	37,986	37,177	35,513	36,001
NO ser, μ mol/l	47,729	49,601	51,685	44,703
Carnozina ser, μ mol/l	172,037	178,11	187,53	222,5
Ceruloplasmina serică, mg/l	463,52	446,36	422,21	369,161

Tabelul 4.12. Analiza generală a urinei:

Data	30.03.09	15.04.09
Culoarea	galbenă	Galbenă
Transparența	transparentă	Transparent
Densitatea relativă	1012	1014
Reacția	acidă	Acidă
Proteina, g/l	negativ	Negative
Epiteliu, c/v	2-3	1-2
Leucocite, c/v	10-12	4-6
Eritrocite, c/v	1-2	–
Mucozitate	+	–
Săruri	Oxalați	–
Bacterii	++	–

Ro-grafia membrului drept: osteomielite femurului drept, cu periostită liniară la nivelul femurului drept.

Ro-grafia cutiei toracice: Pneumonie bilaterală.

Echografia femurului drept se vizualizează edem a țesuturilor moi din regiunea femurului drept, modificări ale periostului, cu acumulări lichidiene între periost și stratul cortical. Deasemeni dilatarea cavității articulației genunchiului drept, cu acumulare de lichid în articulație.

Echografia abdominală: ficatul LD-102 mm; LS-40 mm; pancreas 8 x 7 x 9 mm, splina 71 mm, rinichi dr. - 70 x 31mm; st. - 69 x 29 mm.

ECG: AE-verticală. Tahicardie. Dereglări de repolarizare.

Echocardiografie: Cavitățile cordului nu sunt dilatate. Funcția de pompă a miocardului ventricolului stâng norma. Cordaj fals în cavitatea ventricolului stâng.

Diagnosticul clinic: Osteomielite hematogenă acută a femurului drept. Flegmon paraarticular. Amigdalită cronică, în acutizare. Pneumonie bilaterală.

Intervenția chirurgicală După pregătire preoperatorie s-a efectuat Deschiderea și drenarea flegmonului subperiostal al femurului drept. Osteoperforația femurului. Drenarea flegmonului paraarticular din regiunea articulației genunchiului drept.

Din cavitatea articulației fost colectat puroi pentru examen bacteriologic la care s-a depistat:

1. Str. Viridians, sensibil – Cefazolină, Haginat, Triaxon, Prepenem. Rezistent– Benzylpenicilină, Ampicilină, Clindamicină.

2. Haemophilus influenzae, sensibil la Triaxon, Levomicetină. Rezistent- Amoxicilină, Haginat, Cefotazim, Ceftazidim, Ciprofloxacina, Prepenem.

Tratamentul efectuat: antibioterapie (W-Intas 300.000 x 3 ori/zi,i/v; Metrogyl 60,0ml i/v), Dexametazoni 0,4 ml x 2 ori/zi; spasmolitice (No-șpa 0,3 ml x ori/zi); antihistaminice (Suprastini 1/2 pastilă x 2 ori/zi); probiotice (Subtyl); terapia de infuzie (Sol.Glucoza 10%, Sol.Vit C 5 %, Sol.NaCL 0,9%, Sol. Riboxini 2% , Sol. Dicinoni), operații de plasmofereză. Concomitent pacientul a urmat tratament imunomodulator cu Polyoxidoniu, fiind administrat, respectiv câte 26 picături zilnic pe parcursul a 10 zile, m = 13,0 kg, apoi peste o zi până la externarea din staționar. Într-un mecat nazal am introdus nu mai mult de 5 picături la intervale de 10-15 minute. Cu evoluție postoperatorie pozitivă, la a 16-a zi de spitalizare, în coalescență copilul a fost externat ambulator cu recomandății la medicul de familie.

În **peritonita acută** intervenția chirurgicală s-a efectuat după o pregătire preoperatorie cu o durată de aproximativ 2-4 ore, care consta în:

- decompresia nazo-gastrică și intestinală pentru combaterea distenției abdominale și facilitarea ventilației pulmonare;
- terapia antipiretică, antibacteriană și imunomodulatorie;
- măsuri de reechilibrare hidro-electrolitică;
- corecția anemiei;
- terapia de dezintoxicare etc.

Calea de acces operatoriu era adaptată pentru fiecare caz în parte cu scop de asigurare a unui abord cât mai direct și eficient la organul care a generat complicația.

Tabelul 4.13. Intervenții chirurgicale pe abdomen

Nr.	Denumirea interv.	L-I=18		L-II=18		t	p
		Abs	P±ES(%)	Abs	P±ES(%)		
1.	Apendicectomii	12	66,7±11,43	7	38,9±11,82	1,6904	>0,05
2.	Lichidarea ocluziei intestinale: ✓ prin adezioliză ✓ prin dezinvaginare rea intestinului	3	16,7±9,05	4	22,2±10,08	0,4061	>0,05
		1	5,6±5,58	2	11,1±7,62		
3.	Laparatomii cu deschiderea și drenarea abceselor interintestinale	1	5,6±5,58	2	11,1±7,62	0,5825	>0,05
4.	Laparatomii cu rezecția intestinului și enteroenteroanastomoză	1	5,6±5,58	3	16,7±9,05	1,0445	>0,05

Caz clinic nr 1. Copilul Jurja Daniela, (nr.fisei 7199), a. n. 12.02.2005 (5 ani) a fost transportat de către serviciul Asistență Medicală de Urgență, la data de 30.09.2010 cu diagnosticul preventiv de Apendicita acută? Peritonită?

La internare, starea generală de gravitate medie, prezenta acuze: la dureri abdominale, vome repetate, inapetență, grețuri, subfebrilitate.

Din anamneză se cunoaște că copilul e bolnav de 48 ore, când s-au semnalat dureri abdominale, grețuri, lipsa scaunului, meteorism abdominal. Luând în considerație progresarea durerilor abdominale, apariția vomelor repetate, copilul a fost transportat în Clinica de Chirurgie pediatrică.

La internare pacientul prezenta tegumente roz-palide, curate, țesutul subcutanat dezvoltat satisfăcător (m=15,0 kg). Sistemul limfatic fără particularități. Cavitatea bucală fără patologie, limba și mucoasele uscate; Istmul faringian liniștit. FR – 26 resp./min. Respirația nazală liberă, în plămâni auscultativ respirație aspră, fără raluri. Ps – 120 băt/min., tensiunea arterială – 85/65, tonurile cardiace ritmice, sonore.

Status localis: abdomenul de formă obișnuită, vizual fără semne de formațiuni. La palparea dolor pe tot parcursul, dar mai pronunțat pe flancul drept abdominal. Defans muscular local cu semne pozitive de iritare a peritoneului. Ficatul la nivelul rebordului costal drept, splina nu se palpează. Scaunul absent de 24 ore. Organele genitale externe dezvoltate conform vârstei și sexului.

Biologic prezintă:

Tabelul 4.14. Analiza generală a sângelui:

	30.09.10	01.10.10	05.10.10	11.10.10
Hb, g/l	108	111	114	118
Eritrocite, $10^{12}/l$	3,4	3,5	3,6	3,8
IC	0,9	0,9	0,94	1,0
Leucocite, $10^9/l$,	10,2	11,2	7,2	6,4
Trombocite, $10^9/l$,	300	280	240	240
Nesegmentate,%	21	17	16	15
Segmentate,%	60	40	39	34
Eozinofile,%	1	4	5	4
Limfocite,%	27	36	35	41
Monocite,%	1	3	5	6
VSH, mm/oră	12	14	10	7

Tabelul 4.15. Analiza biochimică a sângelui:

Data	30.09.10	05.10.10	11.10.10
Proteina generală, g/l	60,2	71,0	70,0
Protrombina, %	84	80	81
Fibrinogen, mg/l	3,30	3,0	3,0
Ureea, mmol/l	3,6	4,9	4,8
Creatinina, mmol/l	0,053	0,048	0,03
Bilirubina gen.,mkmol/l	7,6	7,5	6,8
ALAT	0,53	0,94	0,72
ASAT	0,4	0,66	0,89
Kaliu, mmol/l	4,6	4,8	4,4
Natriu, mmol/l	145	144	143
Calciu, mmol/l	1,9	2,12	2,52

Tabelul 4.16. Markeri biochimici specifici:

Data	30.09.10	01.10.10	05.10.10	11.10.10
ET 1	7,623	6,707	5,656	4,559
IL - 1 β	68,234	65,545	57,608	48,225
IL 2	2,536	2,21	2,212	1,315
IL 4	9,634	10,713	12,755	15,275
TNF- α	10,195	11,036	11,810	8,05
SN ser, u/c	4,671	4,636	3,651	3,777
PMMM ser, u/c	32,316	31,399	32,488	35,875
NO ser, μ mol/l	53,903	50,744	42,629	31,282
Carnozina ser, μ mol/l	285,843	271,435	247,710	220,597
Ceruloplasmina serică, mg/l	419,252	422,742	384,658	372,403

Tabelul 4.17. Analiza generală a urinei:

Data	30.09.10	11.10.10
Culoarea	galbenă	Galbenă
Transparența	transparentă	Transparent
Densitatea relativă	1012	1014
Reacția	acidă	Acidă
Proteina, g/l	Negativ	Negativ
Epiteliu, c/v	1-2	1-2
Leucocite, c/v	2-4	1-2
Eritrocite, c/v	–	–
Mucozitate	–	–
Săruri	–	–
Bacterii	++	–

Echografia abdominală: Ficatul LD- 81 mm; LS-36 mm; V.portă 4 mm, ecogenitate medie, vezica biliară cu inflexiune la gât, pancreasul 9x9x9 mm, splina 64 mm, omogenă, rinichi dr. - 78 x 30 mm; st. - 75 x 31 mm. Parenchimul dr=st=10 mm.

Intervenția chirurgicală După pregătire preoperatorie s-a efectuat Laparatomie după procedeul McBurney. Apendicectomie. Drenarea cavității abdominale.

Diagnosticul clinic: Apendicită acută gangrenoasă. Peritonită purulentă generalizată.

Din cavitatea abdominală a fost colectat puroi pentru examen bacteriologic la care s-a depistat:

1. *E.Coli* sensibilă - Triaxon, cefoperazon, gentamicina, tobramicina, prepenem; rezistent - amoxicilina, haginat, ceftazidim.
2. *Ps.aeruginosa*, sensibil la - cefoperazon, gentamicină, tobramicină, ciprofloxacina, prepenem; rezistent- amoxicilină, haginat, cefotazim, ceftazidim.
3. *C.Greundi*, senzitiv - trikazon, cefoperazon, gentamicină, tobramicină, ciprofloxacina, prepenem; rezistent - amoxicilină, haginat, cefotaxim, ceftazidim.

Examen histopatologic al apendicelui înlăturat: apendicita acută necrotico-gangrenoasă. Perioada postoperatorie cu evoluție favorabilă.

Tratamentul efectuat: antibioticoterapie (Orzid 1,0ml x 3ori/zi), Dexametazoni 1,0 ml x 1 dată/zi; spasmolitice (No-șpa); probiotice (Subtyl); terapia de infuzie (Sol.Glucoza 10%, Sol.Vit C 5%, Sol.NaCl 0,9%, Sol. Riboxini 2%, Sol. Dicinoni), terapie simptomatică, fizioterapie. Concomitent pacientul a urmat tratament imunomodulator cu Polyoxidoniu, fiind administrat, respectiv câte 30 picături zilnic pe parcursul a 5 zile, m-15 kg, apoi peste o zi până la externarea

din staționar. Într-un meaz nazal am introdus nu mai mult de 5 picături la intervale de 10-15 minute.

Externat la domiciliu la 11 zi postoperator cu recomandații: evidență la medic de familie, tratament antiaderențial.

4.2. Terapia imunomodulatoare cu Polioxidoniu în infecția acută chirurgicală la copil

Polioxidoniu (Azoximer bromid, N-oxi-1,4-etilenpiperazin și (N-carboxi)-1,4-etilenpiperazinbromid) – este un preparat imunomodulator, polimolecular, chimic curat, obținut prin intermediul sintezei chimice țintite. El reprezintă un derivat al polietilenpiperazinei N-oxidazei cu masă moleculară aproximativ 100 kDa. După componența sa chimică Polioxidoniul este apropiat de substanțe cu componență naturală. Preparatul are acțiune imunomodulatoare, dezintoxicantă și antioxidantă cu acțiune membranoprotectoare. Crește rezistența organismului la diverse boli infecțioase. Acționează asupra celulelor N-killer și fagocite din sânge, astfel crește producția de anticorpi. Acesta este capabil de a normaliza statutul imun, cu imunodeficiență severă, inclusiv imunodeficiențele secundare (radiații ionizante, terapie cu hormoni, citostatice, perioada postoperatorie, traumă severă, arsuri și tumori maligne). Reduce efectele toxice ale medicamentelor îmbunătățind stabilitatea membranelor celulare la acțiunea citotoxică a acestor substanțe. Imunomodulatorul cel mai eficient funcționează în asociere cu terapia etiopatogenă a maladiei. Polioxidoniul este utilizat în conjuncție cu terapia primară pentru tratamentul infecțiilor recurente cronice, care nu reacționează la tratament convențional.

Polioxidoniul administrat intramuscular și intravenos câte 6-12 grame, o dată pe zi, la fiecare două zile, sau de 1-2 ori pe săptămână, în funcție de severitatea și etiologia bolii. Pentru administrarea intramusculară flaconul sau fiolă se dizolvă în 2-3ml de apă distilată sau soluție izotonică de clorură de sodiu. Soluția injectabilă de polioxidoniu nu poate fi stocată. Pentru administrare intravenoasă conținutul unui flacon sau fiolă se dizolvă în 3-2ml soluție izotonică sau soluție dextran și introdus aseptice într- un volum adecvat de 200-400ml. În boli cronice câte 6 mg la fiecare 24 ore 5 injecții, apoi de 2 ori pe săptămână pentru un curs de 10 injecții. În boli infecțioase acute, la copii, medicamentul este injectat intramuscular sau intravenos la 0,1-0,15 mg/kg a copilului o data pe zi, la fiecare 12 ore. Pentru ciclu complet de tratament – 5-7 injecții. De asemenea, copiilor pot fi administrat sublingual sau intranasal (în fiecare nară, 3-5 picături o dată pe zi). Efecte secundare: Polioxidoniul, de obicei este bine tolerat, dar uneori prezintă durere în locul de injectare. Polioxidoniul nu este alergic, teratogen sau cancerogen.

În studiul nostru ne-am propus administrarea preparatului intranasal câte 0,15 mg/kg de două ori pe zi preoperator și o dată pe zi timp de 10 zile postoperator. Flaconul de 6 mg a fost

dizolvat cu 2 ml soluție fiziologică. Într-un meat nazal am picurat nu mai mult de 5 picături. Dacă doza calculată a fost mai mare, atunci am picurat în ambele meaturi, dacă a depășit 10 picături, atunci am administrat la intervale de 10-15 minute.

Gradul de severitate al durerii locale la nivelul mucoasei nazale a fost apreciat în puncte:

- lipsei durerii – 0 puncte.
- durere și hiperemie locală ușoară – 1 punct.
- durere și hiperemie locală medie – 2 puncte.
- durere și hiperemie locală, care a necesitat administrare de alte medicamente (preparate analgetice, antihistaminice) – 3 puncte.

Tabelul 4.18. Prezența hiperemiei și a durerii locale, apreciate în puncte, în dependență de zilele administrării Polioxidoniului intranazal (n=100)

Simptoame/puncte		Zile de administrare intranazală a preparatului, Polioxidoniu					
		1	2	3	4	5	>5
Hiperemie Durere locală	usoara	0/0	8/1	10/1	12/1	4/1	0
Hiperemie Durere locală	medie	0/0	0/0	2/2	4/2	1/2	0
Hiperemie, edem, durere locală	gravă	0	0	0	1/3	0	0

În prima zi de administrare a preparatului pacienții nu au prezentat, careva acuze din partea mucoasei locale nazale, fiind apreciați cu 0 puncte. În a II-a zi de administrare 8 (8,0%) pacienți au prezentat hiperemie și durere locală ușoară, ce a fost exprimată cu 1 punct. În ziua a III-a de administrare numărul pacienților cu acuze la durere locală ușoară și hiperemie a crescut până la 10 (10,0%) și s-a manifestat apariția durerii și hiperemiei locale medii la 2 (2,0%) pacienți, care fost apreciată cu 2 puncte. În a IV-a zi de administrare a Polioxidoniului intranazal au fost apreciați cu 1 punct 12 pacienți, cu 2 puncte – 4 pacienți, iar la un pacient a apărut hiperemie, edem și durere locală, care a necesitat administrare de antihistaminice, fiind apreciat cu 3 puncte. În ziua a V-a de administrare a preparatului numărul de pacienți apreciați cu 1 punct s-a limitat la 4 (4,0%) și cu 2 puncte la 1 pacient. Ulterior acuze la careva modificări din partea mucoase nazale nu au fost semnalate.

Astfel, reieșind din datele tabelului 4.7, administrarea Polioxidoniului intranasal cauzează reacții locale slabe la nivelul mucoasei, care nu necesită aplicarea măsurilor terapeutice, exceptând un singur caz.

4.3. Evaluarea eficienței tratamentului medico-chirurgical în infecția acută chirurgicală

Aici au fost prevăzute numărul de relaparatomii, redrenări ale supurațiilor pleuro-pulmonare, perforații repetate ale oaselor, rata de abcese intraabdominale, durata medie de spitalizare. Acestea au fost criterii secundare luate în studiu. În grupul de studiu abcese postoperatorii intraabdominale au fost depistate la 2 pacienți, dintre care unul a suportat relaparatomie, iar al doilea pacient a fost tratat conservativ. Iar din grupul de studiu cu tratament standard au fost depistați 4 copii cu abcese postoperatorii intraabdominale, dintre care toți au suportat relaparatomii. Tot din acest grup 3 copii au suportat relaparatomii din cauza ocluziei intestinale aderențiale precoce.

O problemă majoră este utilizarea imunomodulatorilor în infecțiile acute bacteriene și virale. De regulă, nu sunt recomandate în procesele acute, așa cum ar putea agrava starea. De exemplu, dacă în infecția acută are loc activarea a celulelor T-killer care provoacă distrugerii masive a țesuturilor infectate, atunci nu se recomandă administrarea preparatelor imunomodulatorii. Excepția fiind Polyoxidoniul. Din practica clinică este demonstrată eficacitatea și siguranța administrare a acesteia și în infecțiile acute, îndeosebi la copiii cu simptome de deficit imun secundar. Aceasta se datorează acțiunii sale imunomodulatoare pronunțate, antioxidante și de detoxifiere.

Principiile de utilizare a imunomodulatorului Polyoxidoniu:

1. Preparatele imunomodulatorii se administrează concomitent cu antibioticele, antifungicele, sau agenți antivirali.
2. Oportun este administrarea imediată a preparatelor imunomodulatorii odată cu chimioterapia etiotropă.
3. Imunomodulatorii care acționează în veriga imunității fagocitare, pot fi administrați la copii cu dereglări a sistemului imun, precum și după datele tabloului clinic.
4. Administrarea imunomodulatorilor este realizată în mod avantajos în contextul monitorizării imunologice. Această monitorizare trebuie efectuată indiferent dacă este sau nu sursa identificată a dereglărilor în sistemul imunitar.
5. Imunomodulatorii pot fi utilizați și ca monoterapie după finisarea administrării preparatelor antibacteriene, în timpul reabilitării după infecția acută suportată.

4.4. Concluzii la capitolul 4

1. Pentru micșorarea morbidității la copiii cu infecție chirurgicală acută, există rezerve în aplicarea intervențiilor chirurgicale, precum și tratamentul conservativ administrat. Scăderea sarcinii bacteriene la nivel de statut imunobiologic compromis, poate inversa starea nefavorabilă a bolii. De aceea invocarea în tratament a preparatului imunostimulator, ne-au plasat cazurile pe o treaptă net superioară.
2. În rezultatul studiului s-a constatat o ameliorare a stării generale a pacientului, s-a micșorat necesitatea efectuării intervențiilor repetate, micșorarea zilelor de staționar, se observă o tendință clară spre o evoluție mai favorabilă a bolii.
3. Rata mai mică de intervenții repetate demonstrează sanarea mai rapidă a focarului infecțios, la nivelul țesutului pulmonar, osos sau a peritoneului. Aceste date sunt confirmate și prin rezultatele investigațiilor biochimice speciale de laborator, precum și rezultatele investigațiilor microbiologice ale exudatului pleural, din țesutul osos sau peritoneal.
4. Considerăm că, în toate cazurile în care medicul prescrie preparate antimicrobiene în tratamentul proceselor infecțioase trebuie indicată și terapia imunomodulatoare, indiferent dacă au fost depistate dereglări în statutul imunologic al pacientului. În acest caz, asupra agentului patogen se aplică atacul "dublu": antibioticul reduce activitatea funcțională a microbului și imunomodulatorul crește activitatea funcțională a celulelor fagocitare, obținându-se astfel o eliminare mai eficientă a agentului patogen din organism. Polyoxidoniul este imunomodulatorul de elecție.

CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI PRACTICE

CONCLUZII

1. Rezultatele cercetărilor epidemiologice, de laborator și clinice efectuate atestă că infecția acută chirurgicală prin incidența sa înaltă, a complicațiilor asociate, etiopatogenia variată, particularitățile clinic paraclinice, de diagnostic și tratament, prezintă în continuare o problemă majoră medico chirurgicală la copiii de până la 7 ani.
2. Studiul dat denotă că insuficiența mecanismelor adaptiv-compensatorii pe fondalul imaturității tisulare și imune la copiii de până la 7 ani au fost factorii ce au cauzat adresarea tardivă la medicul specialist ($30,9 \pm 2,59$), erorile de diagnostic ($17,7 \pm 2,14$), de conduită post-operatorie ($5,9 \pm 1,32$) și a determinat o incidență înaltă a complicațiilor (43,8%), a sindromului de intoxicație endogenă (90-95%), a insuficienței multiorganice (2%).
3. Conform datelor obținute în etiopatogenia infecției chirurgicale acute un rol decisiv îl deține factorul microbial, în particular, endotoxinele – principalul trigger al eliberării mediatorilor inflamatorii, activarea sistemelor umorale și celulare, generatoare de leziuni celulare organice, cât și cele de intensificare și de extindere a procesului inflamator.
4. Elaborarea și utilizarea algoritmului de diagnostic a permis estimarea continuă a modificărilor clinico-paraclinice, a adus informații importante pentru ameliorarea managementului medical și a evoluției în timp a bolii la copiii de până la 7 ani, cât și preântâmpinarea complicațiilor prin optimizarea tacticii medico-chirurgicale, selectarea noilor criterii de apreciere a eficacității tratamentului conservativ postoperator. Includerea în schema de tratament a preparatelor imunomodulatoare a permis reducerea ratei complicațiilor cu 15% și duratei tratamentului în staționarul chirurgical în medie cu 20%.
5. Indiferent de caracterul patologiei (pneumonie, osteomielită, peritonită), faza clinico-evolutivă, terenul biologic, vârsta fragedă sau asocierea complicațiilor, infecția acută chirurgicală rămâne a fi o indicație absolută a tratamentului de staționarul chirurgical. Intervenția chirurgicală se va efectua în dependență de topografia anatomică a afecțiunii, răspândirea procesului acut, complicațiile asociate și este orientată spre rezolvarea imperativelor terapeutice posibile. Rezultatele postoperatorii obținute confirmă eficacitatea exploarărilor de diagnostic și a atitudinii medico-chirurgicale ceea ce a permis de a ameliora statistic indicii morbidității.
6. Problema științifică soluționată constă în stabilirea informativității metodelor de laborator, imagistice, instrumentale în infecția acută chirurgicală la copiii de până la 7 ani, iar elaborarea și argumentarea algoritmului de diagnostic și tratament a permis optimizarea diagnosticului și tratamentului precoce și a redus complicațiile în medie cu 15%.

RECOMANDĂRI PRACTICE

1. Se recomandă de a efectua chestionarea conform anchetei special elaborate „Fișa de examinare a copilului”, la etapa primară de diagnostic al infecției acute chirurgicale la copil, pentru o evaluare clinico-paraclinică mai amplă, în care sunt incluse datele anamnestice, motivele adresării la medic, antecedentele fiziologice, maladiile suportate anterior, datele clinice, de laborator, imagistice (ecografic, radiologic și scintigrafic), bacteriologice, morfopatologice, cu scopul de a stabili adecvat diagnosticul și a preîntâmpina complicațiile.
2. Pentru obiectivizarea gradului de intoxicație endogenă, distrucție tisulară, gravitatea procesului inflamator și estimarea eficacității tratamentului medico-chirurgical la toate etapele clinico-evolutive al infecției acute chirurgicale la copii se recomandă evaluarea în dinamică a indicilor inflamației, intoxicației endogene a organismului, citokinelor proinflamatorii și antiinflamatorii, în corelare cu datele imagistice.
3. Se recomandă studiul modificărilor macroscopice anatomo-structurale, de morfometrie în procesele acute de origine inflamatorie, ce servesc ca markeri de bază în dezvoltarea sechelelor, pentru optimizarea managementului medico-chirurgical la copiii de până la 7 ani.
4. În tratamentul pneumoniei distructive acute, osteomielitei acute, peritonitei acute este necesară utilizarea precoce a preparatelor imunomodulatoare, de rând cu antibioticoterapia precoce în dependență de terenul biologic al pacientului cu infecție acută chirurgicală.
5. Tratamentul chirurgical trebuie individualizat în funcție de caracterul infecției chirurgicale acute, localizarea, complicațiile asociate, terenul biologic al pacientului, precum și de rezultatele clinico- paraclinice, clinico-biochimice, imagistice, etc.
6. Pacienții cu infecție acută chirurgicală în perioada postoperatorie trebuie testați biologic, imagistic, în I-a și a V-a zi postoperator pentru evaluarea complicațiile care se pot asocia în evoluția postoperatorie.
7. Dispensarizarea copiilor care au suportat infecții acute chirurgicale, va avea o durată de 3-4 ani pe parcursul cărora se vor corija dereglările clinico-paraclinice, inclusiv se va efectua imunoprofilaxia o dată la 6 luni, pentru preîntâmpinarea sechelelor la distanță și ameliorarea calității vieții viitorului adult.

BIBLIOGRAFIE

1. Angelescu N. Tratat de patologie chirurgicală. București. Ed. Medicală. 2001. p.2116-2153
2. Aprodu G. Chirurgie pediatrică. Iași: Editura "Gr.T.Popa", U.M.F., 2010, p.123-131
3. Băicuș C. Medicina bazată pe dovezi: cum înțelegem studiile. București: Editura medicală, 2007.143 p.
4. Chiotan N. ș.a. Probleme actuale ale infecțiilor chirurgicale. București: Editura Național, 2000. 807 p.
5. Cotulbea R.M. ș.a. Chirurgie toracică. București, 1999. p.147-157
6. Dobrița V. P. ș.a. Imunomodulatorii moderni în practica clinică medicală. În: Indicații metodice pentru medici. Politehnica. 2001. 251 p.
7. Fufezan V. Orientări diagnostice în patologia chirurgicală a sugarului.Timișoara. Editura de Vest. 1993.186 p.
8. Fufezan V., Țepeneu P. Chirurgie pediatrică. Timișoara. Editura de Vest. 1996. 219 p.
9. Funariu Gh. Chirurgia abdominală. Cluj Napoca. Editura Dacia. 2002. p.235-24
10. Gagauz I., Ghidirim Gh. Tactica chirurgicală și profilaxia complicațiilor postoperatorii în pancreatita acută distructivă. În: Culegere de lucrări științifice a Congresului IX al Chirurgilor din Republica Moldova, 17-19 septembrie, Chișinău, 2003, p. 42-43
11. Ghelase F. Complicații septice perioperatorii în apendicita acută. Probleme de diagnostic și tratament. În: Chirurgia. 2007, Nr. 1, p. 43-49.
12. Goția D. Osteoartrita acută septică coxo-femurală. Patologia ortopedică a șoldului la copil. Iași. 2005. p.130-150
13. Goția D. și coaut. Îndrumator de stagiu clinic în chirurgia si ortopedia pediatrica. Monografie. Ed. "Gr. T. Popa", Iasi, 2002. 130 p.
14. Gudumac E., **Revenco I.** Infecția chirurgicală acută la copil. Aspecte etiopatogenice și tabloul clinic (revista literaturii). În: Analele științifice. Asociația Chirurgilor Pediatri Universitari. Chișinău. 2009. p.17-20.
15. Gudumac E., Andronic N. Conținutul ceruloplasminei în serul sangvin la copiii cu sepsis. În: Tezele conferinței științifice anuale (25-27 mai 1993), Chișinău, 1993, 400 p.
16. Gudumac E., Andronic N., ș.a. Corelația dereglărilor microcirculatorii și hemotaxisul macrofagilor la copiii cu intoxicație endogenă. În: Deschideri științifice și culturale spre vest. Congresul XVIII. Chișinău, 1993, 72 p.
17. Gudumac E., Bernic J. Dismicrobismul intestinal în patologia chirurgicală a copilului. Opțiuni terapeutice. Recomandări metodice, Chișinău, 2000, 23 p.

18. Gudumac E.M., Babuci V. Boli chirurgicale ale copilului. Chișinău. 2004. 271 p.
19. Gudumac E.M., Babuci V., ș.a. Pneumoniile bacteriene distructive acute la
20. Maloman E., Gladun N., Apendicita acută. Ghid practic bazat pe evidență clinică (I). În: Jurnalul de Chirurgie, Iasi, 2006, Vol. II, Nr. 3, p. 305-315
21. Gudumac E., **Revenco I.**, Rolul modificărilor Ceruloplasminei în evoluția clinică a infecției chirurgicale acute la copil, În: Buletinul Academiei de științe a Moldovei. Științe Medicale, Chișinău, 2014, 2(43), p.99-102.
22. Malașencova I.K., Didkovschi N. A., Levco A.A. Rolul alegerii individuale ale preparatului imunocorector. În: Farmateca. 2004. p. 118–122.
23. Malașencova I.K., Didkovschi N.A., Tanasova A.N.ș.a. Principiile terapiei ale infecției virale. În: Doctor.Ru № 4. 2004. p.26–30.
24. Mihaescu G. Imunologie și imunochimie. București : Editura Universității. 2001, 68 p.
25. Nepaliuc Iu., Seu M., **Revenco I.**, Argatu R., Bragarciuc I., Diverticolul Meckel la copil. Strategia de prevenire a complicațiilor, În: Analele științifice. Asociația Chirurgilor Pediatri Universitari. Chișinău, 2014, p.51-54.
26. Olinescu A. Imunologie. București. 1995; 505 p.
27. Păunescu V. Peritonitele acute. În: N. Angelescu editor. Tratat de Patologie copii. Chișinău. 2001, p.20
28. Jecu A. Patologia chirurgicală a apendicelui. În: N. Angelescu, editor. Tratat de Patologie Chirurgicală. București: Ed. Medicală, 2001. p. 1595-1615.
29. Hotineanu V., Caragaț Z. Funcția ficatului în peritonitele grave. Chișinău, 2000, 153 p.
30. Iliadi A.C. Diagnosticul și corecția sindromului de intoxicație în peritonitele postoperatorii grave. Autoreferatul tezei de doctor în științe medicale, Chișinău, 1999. 30 p.
31. Lebedev V. Problemele patogenezei și terapiei dereglărilor ale sistemului imun. 2002. vol.1. p. 6-35.
32. Prisacari V. Problema infecțiilor nosocomiale. Curierul medical. 2005. Nr 3, p. 47-52
33. Popovici A.M. Interleukina-2. Experiența utilizării clinice în Rusia. Vol I, 2005. 53 p.
34. Purcaru F., Georgescu S., Sepsis. Șoc septic. Disfuncții multiorganice (MODS). Craiova. 2000. 314 p.
35. Radilov V.I. Particularitățile clinico-imunologice ale peritonitei la copii. Autoreferatul tezei de doctor în științe medicale, Chișinău, 1998, 18 p.
36. **Revenco I.** Infecția chirurgicală acută la copil. Aspecte de diagnostic și tratament (revista literaturii). În: Analele științifice. Asociația Chirurgilor Pediatri Universitari. Chișinău. 2010. p.9-11

37. **Revenco I.** Rolul germenilor Gram-pozitivi și Gram negativi în patogenia infecției chirurgicale acute la copil. În: Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Chișinău. 2010. vol.V. ediția XI-a. p. 210-213.
38. **Revenco I.**, Preparatele imunomodulatorii în terapia complexă a pneumoniilor acute distructive la copil, În: Analele științifice. Asociația Chirurgilor Pediatri Universitari. Chișinău, 2014, p.55-59.
39. Sabetay C. Chirurgie pediatrică. Craiova. 1997. 406 p.
40. Sinițina N., **Revenco I.**, Maniuc A., Invaginația intestinală la nou-născut. În: Analele științifice. Asociația Chirurgilor Pediatri Universitari. Chișinău. 2011. p.39-40
41. Spânu A. Chirurgie. Chișinău, 2000, 736 p.
42. Spinei L. ș.a. Noțiuni de bază de epidemiologie și metode de cercetare. Chișinău: Casa editorială poligrafică Bons Offices, 2006, p.180-181
43. Zamfir T. Chirurgie viscerală, urologie și ortopedia pediatrică. București. Editura Științifică. 1996. 460 p.
44. Lebedev V. Problemele patogenezei și terapiei dereglărilor ale sistemului imun , Chișinău. 2002. vol.1. p.6–35
45. Абаев Ю.К. Клиническая оценка периферического кровообращения у новорожденных при остеомиелите и артритах, В: Детская хирургия. 2004. №1. с. 10-13.
46. Абушкин Ч.А. Ранняя неинвазивная диагностика острого гематогенного остеомиелита у детей , В: Детская хирургия. 2001. - № 1. - с. 31 -34.
47. Акжигитов Г.Н. Гематогенный остеомиелит. В: Медицина. 1998. 288с.
48. Альхимович В.Н. Класификация перитонита: Семантическое и патогенетическое обоснование. В: Дет. Хир. 2001. № 3. 21-23 с.
49. Альхимович В.Н. Классификация остеомиелита: методологические ошибки. В: Н. Альхимович. БМЖ. 2002. № 2. 1-8 с.
50. Альхимович В.Н. Оперативное лечение больных молодого возраста с хроническим гематогенным остеомиелитом длинных трубчатых костей. Автореф. дис. докт. мед. наук.Хабаровск.2009.20с.
51. Баиров Г.А., Рошаль К.М. Гнойная хирургия детей, М.мед 1991.113-114 с.
52. Богомоллов С. В., Жирова С. Н., Костинов М.П. Цитокиновый профиль и содержание антител у взрослых после введения сплит-вакцины против гриппа. В: Журн. микробиол. 2008. №5. 57-61 с.

53. Булгакова В.А., Балаболкин И.И., **Ревенко И. М.** Современное состояние проблемы рекуррентных респираторных инфекций. В: VI научно-практической конференции „Актуальные вопросы респираторной медицины”: Москва. 2014. с.11-12.
54. Венгеровский И.С. Остеомиелит у детей. Москва: Медицина, 1964. 271с.
55. Венчиков А., Венчиков В. Основные приемы статистической обработки результатов наблюдений в области физиологии. Москва: Медицина, 1974. 151с.
56. Гельфанд Б.Р., Гологорский В.А. и соавт. О тактике антибактериальной терапии при абдоминальном сепсисе у хирургических больных. Антибиотики и химиотерапия, 1999. N5, 3-6 с.
57. Гельфанд Е.Б. и соавт. Эффективность меропенема в лечении сепсиса у хирургических больных. В: Антибиотики и химиотерапия, 2000, 45-50 с.
58. Гисак С. Н. и соавт. Острая гнойная деструкция легких при септикопиемической форме острого гематогенного остеомиелита у детей. Хирургическая коррекция и восстановительное лечение повреждений и заболеваний опорно-двигательного аппарата у детей. В: Материалы Всерос.науч.-практ.конф.дет. ортопедов-травматологов, 28-30 мая 1996 г., Казань.178-180 с.
59. Гришина Т.Ю. и соавт. Лечение гнойно-септических осложнений у больных диабетом. В: Аллергия, астма и клиническая иммунология. 2000, N1, с.47-48
60. Гудумак Е.М., **Ревенко И.М.** Иммуностропные препараты в комплексной терапии бактериальных деструктивных пневмоний у детей. В: XXI Российский Национальный Конгрес „Человек и лекарство”. Москва. 2014. с.32-33.
61. Гудумак Е., Радилов В., и соавт. Клиническое значение исследования системы иммунитета у детей с гнойными перитонитами. В: Акт. вопр. теоретич. и клинич. мед. Кишинёв, 1989, 240-245 с.
62. Гумеров А. А., Миронов П. И. Изменения метаболизма и иммунологической реактивности при хирургическом сепсисе у детей. Пробл. здоровья женщин и детей Сибири, 1996, N 1, 38 с.
63. Дегтерева М. В. Комплексное исследование провоспалительных иммуноцитоклинов и функционального состояния лимфоцитов у новорожденных детей в норме и при патологии. Диссертация канд. мед. наук 1995
64. Зайцев А.А., Карпов О.И. Итоги 15-летнего опыта применения карбапенемов. Клиническая фармакология и терапия, 1999; 8: 14.
65. Завадовская В.Д. Ультразвуковая диагностика остеомиелита. В: Визуализ. в клинике. 2000. вып. 17. с.29-32.

66. Иванов В.Т., Хаитов Р.М. и др. Ликопид – новый отечественный иммуномодулятор. В: Иммунология. 1996; 2:4–6.
67. Исаков Ю.Ф. Хирургические болезни у детей. В: М.мед 1998. 296-298 с.
68. Исаков Ю.Ф., Степанов Э.А., Красовская Т.В. Абдоминальная хирургия у детей. В: М. Мед. 1988. 60-83 с.
69. Караулов А.В. Влияние рулида и модивида на иммунную систему. В: Russian J.Immunol. 1997, N2, 88-91
70. Карсонова М.И., Пинегин Б.В., Хаитов Р.М. Иммунопрофилактика и иммунотерапия хирургических инфекций. Практикующ. врач. 1998, N12, 5-8
71. Кириллов В.И. Клиническая практика и перспективы иммунокорректирующей терапии (обзорный материал). Практикующий врач. 1998, N 12, 9-12
72. Коваль А. Н. Оперативное лечение больных молодого возраста с хроническим гематогенным остеомиелитом длинных трубчатых костей. Автореф. дис. докт. мед. наук. Хабаровск. 2009. 19 с.
73. Коваль А.Н. Радикальное оперативное лечение хронического гематогенного остеомиелита длинных трубчатых костей у лиц молодого возраста. В: Материалы VIII конгресса молодых ученых и специалистов «Науки о человеке». Томск. 2007. с. 114–115.
74. Коваль А.Н. Гематогенный остеомиелит длинных трубчатых костей у лиц молодого возраста В: Вестник хирургии имени И.И. Грекова. 2008. №5. с.114–120.
75. Ланг Т.А., Сесик М. Как описывать статистику в медицине. Руководство для авторов, редакторов и рецензентов. Москва: Практическая медицина, 2011. 477с.
76. Латышева Т.В. Сетдикова Н.Х. Эффективность полиоксидония при некоторых формах первичных иммунодефицитов (ОВИН) и вторичных иммунодефицитных состояниях. В: Аллергия, астма и клиническая иммунология. 2000, N1, с. 41-43
77. Лесков В.П. Иммуностимуляторы. В: Аллергия, астма и клиническая иммунология. 1999, N4, с. 12-25
78. Лусс Л.В. Полиоксидоний в общеклинической практике. В: Аллергия, астма и клиническая иммунология. 2000. с. 21-41.
79. Маркелова Е.В. и др. Динамика провоспалительных цитокинов у больных с патологией легких. В: Журнал им. Н.И. Пирогова. 2003. №7. с. 22- 28.
80. Мацкевич Б. И., Губарь В. В., и др. Трудности диагностики и лечения септикопиемической формы острого гематогенного остеомиелита у ребенка. В: Здравоохр. Орган МЗ Респ. Беларусь, 1998, N 8, 53-54 с.

81. Миронов П. И., Викторов В. В., и др. Особенности иммуномодулирующего эффекта плазмафереза у детей с гнойно-септическими заболеваниями. В: Эфферентная терапия. N 2. 1995. 53-55 с.
82. Миронов П.И., Мардганиева Э.А., и др. Тяжелая внебольничная пневмония у детей. В: Вестник интенсивной терапии. №4. 2004. 34 – 35 с.
83. Михайлова А.А. Индивидуальные миелопептиды – лекарства «нового поколения», используемые для иммунореабилитации. В: Int.J.Immunoreabil. 1996, N2, 27-31с.
84. Мицкевич Б.И. К дискуссии о классификации перитонитов. В: Дет. Хир. 2000. 157 с.
85. Найхин А.Н., Петухова Г.Д., и др. Системный гуморальный и клеточный иммунный ответ при экспериментальной гриппозной инфекции и вакцинации. В: Медицинская иммунология. Т. 8. 2006. 31-36 с.
86. Насонов Е. Л. Перспективы лабораторной диагностики хронических воспалительных и аутоиммунных болезней человека. В: Рос. мед. вести. 2001. № 3. 20-26 с.
87. Некрасов А.В., Пучкова Н.Ф. Химические аспекты создания полиоксидония. Отечественный иммуномодулятор «Полиоксидоний»: механизм действия и клиническое применение (в помощь практическому врачу), Москва. 2000, 4-6 с.
88. Нестирова И.В., Сепиашвили Р.И. Иммуотропные препараты и современная иммунотерапия в клинической иммунологии и медицине. В: Аллерг. иммунолог. 2000. № 1. 18-28 с.
89. Никитин Г.Д. Хирургическое лечение остеомиелита. Санкт-Петербург. ООО ИКФ «Русская графика». 2000. 288 с.
90. Петров Р.В., Хаитов Р.М., Некрасов А.В. и др. Полиоксидоний – иммуномодулятор последнего поколения: итоги трехлетнего клинического применения. В: Аллергия, астма и клиническая иммунология. 1999. N3. 3-6 с.
91. Петров Р.В. Иммунореабилитация и стратегия медицины. В: Int.J.Immunoreabil. 1994, 1 Sup. 5-6 с.
92. Пинегин Б. В., Андропова Т. М., Юдина Т. И., Иммунодиагностика и иммунотерапия хирургических инфекций. Int.J.Immunorebil, 1998, №10, 86-97 с.
93. Пинегин Б.В. Полиоксидоний – новое поколение иммуномодуляторов с известной структурой и механизмом действия. В: Аллергия, астма и клиническая иммунология. 2000, N1, 27-28 с.
94. Подкаменев В. В., Павленок К. Н. Септический шок у детей. В: Сиб. мед. журн., 1996, N 3-4, 37-39 с.
95. Покровский А.А. Биохимические методы в клинике. Москва. Медицина. 1979. 386 с.

96. Покровский В.И., Лебедев В.В., Шелепова Т.М. и др. Имунофан – пептидный препарат нового поколения в лечение инфекционных и онкологических заболеваний: свойства, область применения. В: Практикующий врач. 1998, N 12, 14-15 с.
97. Полосин А.В. Иммуномодулятор полиоксидоний перспектива в лечении хронических урогенитальных инфекций. В: Аллергия, астма и клиническая иммунология. 2000, N1, 45-46 с.
98. Притуло Л.Ф. Клиническое использование комбинации хирургического лечения и специфической иммунотерапии у детей с острой гнойно-деструктивной пневмонией на фоне грамотрицательного септического процесса. В: Клінічна анатомія та оперативна хірургія. Т.9, №6. с.32-39.
99. Притуло Л.Ф. Иммунологический статус детей с гнойно-деструктивными пневмониями с учетом тинкториальных свойств возбудителя В: Клінічна анатомія та оперативна хірургія. Т.7, №4. с.20-27
100. Притуло Л.Ф. Содержание провоспалительных медиаторов и цитокинов Т-хелперов 1, 2 типов как иммуно-регуляторный критерий у детей с гнойно-деструктивными пневмониями с учетом тинкториальных свойств возбудителя на этапе госпитализации В: Клінічна хірургія. 209. № 2. с.56-60.
101. Притуло Л.Ф. Антиэндоксинный иммунитет у детей с гнойно-деструктивными пневмониями с учетом тинкториальных свойств возбудителя на этапе госпитализации. В: Здоровье ребенка. 208. №6 (15). с.97-102.
102. Притуло Л. Ф., Бисюк Ю. А., и др. Состояние гуморального иммунитета у детей с гнойно-септическими заболеваниями на этапе госпитализации, В: Таврический медико-биологический вестник. 2012, том 15, № 2, ч. 2 (58) с.174-176.
103. Пулатов А. Т., Кадушкина Н. Р. Определение степени эндогенной интоксикации у детей с гнойно-септическими заболеваниями. В: Материалы III науч.-практ. конф. дет. хирургов Таджикистана, 30 лет детской хирургии Таджикистана. Душанбе, 1994. 54-58 с.
104. Радиллов В.И. Клинико – иммунологические особенности аппендикулярного перитонита у детей. Диссертация канд. мед. наук. 1998. с.30
105. **Ревенко И.М.** Применение Полиоксидония в лечении деструктивной пневмонии у детей. В: Десятой Ежегодной всероссийской конференции с международным участием „Проблема инфекции при критических состояниях”. Москва. 2014. с.109-110.
106. Руднев В. И. Ранняя диагностика и комплексное этиопатогенетическое лечение септикопиемической формы острого гематогенного остеомиелита у детей: Дис. канд. мед. наук. Москва. 1998, 267 с.

107. Рудик А.А. Отдаленные результаты лечения больных с хроническим гематогенным остеомиелитом длинных трубчатых костей. В: Материалы IV Всероссийской конференции общих хирургов РФ с международным участием «Раны и раневая инфекция» Ярославль. 2007.
108. Савельев В.С., Петухов В.А., Савчук Б.Д. Острый аппендицит. Руководство по неотложной хирургии. Под ред. Савельева В.С., изд. «Триада-Х», Москва, 2004, с.153-208.
109. Скляр Л.Ф., Иванис В.А., Маркелова Е.В. Иммуноterapia Ронколейкином хронического вирусного гепатита С. В: Методические рекомендации. Владивосток, 2003. 36 с.
110. Степанов С. А. Патоморфоз сепсиса у детей раннего возраста. В: Труды 1-го съезда Российского общества патологоанатомов. Москва, 1996. с. 211-212.
111. Тугуз А.Р., Громова Е.Г., и др. Динамика цитокинов (TNF α , IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8) у онкологических больных при применении экстракорпоральных методов детоксикации в раннем послеоперационном периоде. В: Иммунология. 2001. №5. 56-58 с.
112. Фрейдлин И.С. Паракринные и аутокринные механизмы цитокиновой иммуноregуляции. В: Иммунология. 2001. №5. 4-7 с.
113. Хайруллина Р.М., Хасанов Р.Ш., Коценко Т.М. Опыт применения ронколейкина (рекомбинантного интерлейкина-2) в педиатрической хирургической практике. В: Иммунология, 1999, № 3, 55-59 с.
114. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Современные представления о защите организма от инфекций. В: Иммунология, 2000, №1, 61-64 с.
115. Хаитов Р.М., Гуцин И.С., Пинегин Б.В., Зебрев А.И. Экспериментальное изучение иммуностропной активности фармакологических препаратов. В: Ведомости фармакологического комитета. 1999, 1, 31-36 с.
116. Хаитов Р.В., Пинегин Б.В. Вторичные иммунодефициты: клиника, диагностика, лечение. В: Иммунология. 1999. №1. 14-17 с.
117. Хаитов Р.В., Пинегин Б.В. Основные представления об иммуно-тропных лекарственных средствах. В: Иммунология. 1996. № 6. 4-9 с.
118. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Андропова Т.М. Отечественные иммуностропные лекарственные средства последнего поколения и стратегия их применения. В: Лечащий врач. 1998, 4, 46-51 с.
119. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Основные принципы иммуномодулирующей терапии. В: Аллергия, астма и клиническая иммунология. 2000. N1. 9-16 с.

120. Хаитов Р. М., Пинегин Б. В. Иммуномодуляторы и некоторые аспекты их клинического применения. Клиническая медицина. 1996. N8. 7-12 с.
121. Цуман В. Г., Щербина В. И., Машков А. Е., и др. Детоксикационная терапия в борьбе с эндотоксикозом при гнойно-септических заболеваниях у детей. В: Дет. хирургия, 1997. N 1. 23-26 с.
122. Чхаидзе М. Г., Кутубидзе Р. А., и др. Ингаляционная терапия оксидом азота. В: Детская хирургия. 2003. № 1. 31-33 с.
123. Шалыгин В.А. О классификации остеомиелита. В: Детская хирургия. 2002. № 4. с. 15
124. Щитинин В. Е. Лечение острого гематогенного остеомиелита у детей. В: Детская хирургия. 2000. №5. с. 8-11.
125. Шичкин В. П. Патогенетическое значение цитокинов и перспективы цитокиновой антицитокиновой терапии. В: Иммунология, 1998, №2, с. 9-13.
126. Шоу К. А., Майкл С. П. Инъекции гидроксида алюминия ведут к моторному дефициту и дегенерации моторных нейронов. В: Journal of Inorganic Biochemistry. 2009. № 103. с.1555–1562.
127. Шульженко А. Е. Иммунофармакологическая и клиническая эффективность применения полиоксидония у больных HSV-2, резистентных к противовирусной монотерапии. В: Аллергия, астма и клиническая иммунология. 2000, N1, с. 44-45.
128. Abraham E., Laterre P. Lenercept (p55 tumor necrosis factor receptor fusion protein) in severe sepsis and early septic shock: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase III trial with 1,342 patients. In: Crit. Care Med., 2001. 29(3):503-510 p.
129. Alonso de Vega J.M., Diaz J., Serrano E., Carbonell L.F. Oxidative stress in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome. In: Crit. Care Med., 2002 Aug., 30(8):1782-1786 p.
130. Andersen B.R., Kallehave F.L., Andersen H.K. Antibiotics versus placebo for prevention of postoperative infection after appendicectomy. In: Cochrane Database Syst. Rev., 2003, 13-43 p.
131. Arai K., Lee F., Miyajima A. Cytokines coordinators of immune and inflammatory responses. Annu. In: Rev. Biochem, 1990, vol.59, p. 783-836.
132. Baker E.A., Williams L. et al. Profiles of inflammatory cytokines following colorectal surgery: relationship with wound healing and outcome, In: Crit. Care Med. 2006, 14(5), p. 566-572.

133. Barbary M., Khabar K.S. Soluble tumor necrosis factor receptor p55 predicts cytokinemia and systemic inflammatory response after cardiopulmonary bypass. In: *Crit. Care Med.*, 2002. 30(8) p.1712-1716.
134. Becmeur F. Methods of surgical management of community-acquired peritonitis in children. In: *Ann. Fr. Anesth. Reanim.*, 2000. p. 403-410.
135. Becmeur F., Bientz J. Surgical management of community-acquired peritonitis in children. Analysis of a survey. In: *J. Chir. (Paris)*. 137(6):349-354.
136. Blyth D.F. Pneumonectomy for inflammatory lung disease. In: *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, 2000. 18(4):429-434.
137. Bone R.C. Let's agree on terminology: definitions of sepsis. In: *Critical Care Medicine*, 2001, 19:973-976.
138. Caksen H., Osturk M.K., et al. Pulmonary complications in patients with staphylococcal sepsis. In: *Pediatr.int.* 2000. 42 (3) p. 268- 271
139. Chao H.C., Lin S.J., et al. Color Doppler ultrasonographic evaluation of osteomyelitis in children. In: *J. Ultrasound Med.*, 2009. 18(11):729-734.
140. Cochran J.B., Tecklenburg F.W., et al. Intrapleural instillation of fibrinolytic agents for treatment of pleural empyema. In: *Pediatr. Crit. Care Med.*, 2003 Jan., 4(1):39-43.
141. Dietz H.G. Osteomyelitis in children. In: *Orthopade.* 2004. 33(3). p.287-296.
- Gamblin S.J., Haire L.F., Russell R.J. et al. The structure and receptor binding properties of a 1918 influenza hemagglutinin. In: *Sciences.* 2004. Vol. 303. p. 1838-1842.
142. Gonzalez-Lopez J.L., Soleto-Martin F.J., et al. Subacute osteomyelitis in children. In: *J. Pediatr. Orthop.*, 2001 Apr. 10(2). p.101-104.
143. Grobmyer S.R., Barie P.S., Nathan C.F., Fuortes M., et al. Secretory leukocyte protease inhibitor, an inhibitor of neutrophil activation, is elevated in serum in human sepsis and experimental endotoxemia. In: *Crit. Care Med.*, 2000 May., 28(5). p.1276-1282.
144. Gupta M., et al. Relation of early pleural effusion after pediatric open heart surgery to cardiopulmonary bypass time and systemic inflammation as measured by serum interleukin-6. In: *Am.J Cardiol.* 2001. 87(10). p.1220- 1223.
145. Hadden J.W. Immunostimulants. In: *Immunol Today.* 1993, nr.14, p.275-280.
146. Hempfing A., Placzek R., et al. Primary subacute epiphyseal and metaepiphyseal osteomyelitis in children. Diagnosis and treatment guided by MRI. In: *J. Bone Joint Surg. Br.*, 2003, 85(4). p.559-564.
147. Kumar J., Ramachandran M., Little D., Zenios M.. Pelvic osteomyelitis in children In: *Pediatr Orthop.* 2010 Jan. 19(1). p. 38-41.

148. Majcen M.E., Wilfinger C.C., Interpretation of radiologic abnormalities in patients with chronically infected ingrown toenails with regard to a possible exogenic osteomyelitis. In: *J Pediatr Surg.* 2009 Nov. 44(11):2179-83.
149. Khachatourians A.G., Patzakis M.J., et al. Laboratory monitoring in pediatric acute osteomyelitis and septic arthritis. In: *Clin. Orthop.*, 2003 Apr., (409):186-194.
150. Khvatov V.B., Bitkova U.U. et al. Comparative population study of the etiological role of causative agents of purulent inflammatory diseases and serum antibodies to antigens of opportunistic microorganisms. In: *Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol.*, 2002 Sep.-Oct., (5):35-40.
151. Kilic N., Celebi S., Gurpinar A., et al. Management of thoracic empyema in children. In: *Pediatr. Surg. Int.*, 2002 Jan., 18(1):21-23
152. Klimenko V.N., Tugushev A.S. Criteria of immunotherapy application and its efficacy control in postoperative purulent-inflammatory complications. In: *Klin. Khir.*, 2000 Aug., (8):39-40.
153. Pritulo L.F. The content of T-helper antiinflammatory mediators and cytokins of type 1,2 as the immunoregulatory criterion in children with purulent-destructive pneumonia, taking in account tinctorial properties of the pathogen during the hospitalization stage. In: *Klin Khir.* 2009 Feb;(2):56-60.
154. Korzhenevskii A.A. Use of immunological parameters in the prediction of abdominal sepsis outcomes. In: *Khirurgia (Mosk)*, 2009, (2): 12-40
155. Lehmann L.E., Novender U., et al. Plasma levels of macrophage migration inhibitory factor are elevated in patients with severe sepsis. In: *Intensive Care Med.*, 2001 Aug., 27(8):1412-1415.
156. Leone M., Bourgoin A., Cambon S., et al. Empirical antimicrobial therapy of septic shock patients: adequacy and impact on the outcome. In: *Crit. Care Med.*, 2003 Feb., 31(2):462-467.
157. Lewis R.A., Feigin R.D. Current issues in the diagnosis and management of pediatric empyema. In: *Semin. Pediatr. Infect. Dis.*, 2002 Oct., 13(4):280-288.
158. Majcen M.E. Pelvic osteomyelitis in children. In: *J Pediatr Orthop.* 2010 Jan. 19(1): 38 - 41.
159. Wilfinger C., Pilhatsch A. Interpretation of radiologic abnormalities in patients with chronically infected ingrown toenails with regard to a possible exogenic osteomyelitis. In: *J Pediatr Surg.* 2009 Nov; 44(11): 2179-2187.

160. Makushkin V.V., Mamleev I.A., Mironov P.I. Anesthesiologic support of videothoroscopic operations in children with pleural empyema. In: *Anesteziol. Reanimatol.*, 2002 Jan.-Feb., (1): 9-11.
161. Napolitano L.M., Ferrer T. et al. Systemic inflammatory response syndrome score at admission independently predicts mortality and length of stay in trauma patients. In: *J. Trauma*, 2000 Oct., 49(4):647-652.
162. Newman A.P., Reisdorf E., Beinemann J. et al. Human case of swine influenza A(H1N1) triple reassortant virus infection, Wisconsin. In: *Emerg. Infect. Dis.* 2008. Vol. 14. № 9. p. 1470-1472.
163. Nozoe T., Matsumata T., Sugimachi K. Significance of SIRS score in therapeutic strategy for acute appendicitis. In: *Hepatogastroenterology*, 2002 Mar.-Apr., 49(44):444-446.
164. Oberhoffer M., Karzai W., Meier-Hellmann A., et al. Sensitivity and specificity of various markers of inflammation for the prediction of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in patients with sepsis. In: *Crit. Care Med.*, 1999 Sep., 27(9):1814-1818.
165. Okamoto I., Abe M., Shibata K. Evaluating the role of inducible nitric oxide synthase using a novel and selective inducible nitric oxide synthase inhibitor in septic lung injury produced by cecal ligation and puncture. In: *Crit. Care Med.*, Vol.162, Nr. 2, 2000 Aug., 716-722.
166. Ostanin A.A., Zainutdinov Iu.G., Streltsova E.I. et al. Surgical sepsis. Effectiveness of immune therapy with recombinant interleukin-2. In: *Vestn. Khir. Im. I. I. Grek.*, 2002, 161(4):79-84.
167. Paltsev A.V., Ovechkin A.V., Zakharova N.F., et al.. Cytokines in the treatment of a generalized surgical infection. In: *Anesteziol. Reanimatol.*, 2000 Mar.-Apr., (2):27-30.
168. Pellegrini M., Nicolay U., Lindert K. et al. MF59-adjuvanted versus non-adjuvanted influenza vaccines: integrated analysis from a large safety database. In: *Vaccine*. 2009. Vol. 27. № 49. p. 6959-6965.
169. Plotkin L.L., Konashev A.G., Kirshenshtein A.S., Fain V.E. An evaluation of the circulatory indices and of the blood oxygen-transport function in relation to the level of endogenous intoxication in patients with abdominal sepsis. In: *Anesteziol.Reanimatol.*, 2000Mar.-Apr., (2):35-36
170. Pritulo L.F. The content of T-helper antiinflammatory mediators and cytokines of type 1,2 as the immunoregulatory criterion in children with purulent- destructive pneumonia taking in account tinctorial proprieties of the pathogen during the hospitalisation stage. In: *Klin.Khir.* 2009 (2): 55-60

171. Ron Kohen, Yorihiro Yamamoto, et al. Medical Sciences Antioxidant activity of carnosine, homocarnosine, and anserine present in muscle and brain (histidine/lipid peroxidation/8-hydroxydeoxyvuanosline). In: Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 2007. Vol. 85, p. 3175-3179.
172. Reshetnikov E.A., Chuvanov M.V., et al. Extracorporeal detoxication in combined treatment of surgical sepsis. In: Khirurgiia (Mosk.), 2001, (1):71-73.
173. Saigal G. Imaging of osteomyelitis with special reference to children. In: Semin Musculoskelet Radiol. 2004, Sep. 8(3). p.255-265.
174. Schmit P. Osteomyelitis in infants and children. In: Eur Radiol. 2004. Mar.14 Suppl 4. p.44-54.
175. Spatenkova V., Suchomel P. et al. Prevention of infectious complications by reducing prophylactic administration of antibiotics and observing the hygienic and epidemiologic policies of the intensive care unit. In: Rozhl. Chir., 2002 Nov., 81(11):577-581.
176. Steer A.C. Acute hematogenous osteomyelitis in children: recognition and management. In: Paediatr Drugs. 2004. V.6(6). p.333-346.
177. Tsuman V.G., Mashkov A.E. et al. Intracavitary laser therapy and its effect on the kallikrein-kinin system of blood in children with pneumothorax. In: Vestn Ross Akad Med Nauk. 2005; (9):20-6.
178. Viktorov V.V. Polymorphism of glutathione-S transferase M1 gene in patients with generalized forms of surgical infection. In: Khirurgiia (Mosk.), 2001, (12):30-33.
179. Viktorov V.V., Viktorova T.V. et al. Significance of hereditary factors in multiple organ dysfunction syndrome in children with infections. In: Anesteziol. Reanimatol., 2000 Jan.-Feb., (1):32-34.
180. Vincente Aymat A., Martinez de Azagra A. et al. Toxic shock syndrome in children. Report of four cases. In: Esp. Pediatr., 2000 Mar., 52(3):263-266.
181. Vinod M.B., Matussek J., Curtis N. et al. Duration of antibiotics in children with osteomyelitis and septic arthritis. In: J.Paediatr. Child Health. 2002 Aug. 38(4):363-367.
182. Werner G., Jolles P. Immunostimulating agents: what next? A review of their present and potential medical applications. In: Eur.J.Immunol. 1996, 24, 1-19
183. Zimmerli W. Classification and microbiology of osteomyelitis. In: Orthopade. 2004, Mar. 33(3). p.267-272.
184. Zinkin A.N., Sergeev M.M. et al. Syndrome of systemic inflammatory response in children with septic pyogenic complications of rhinosinusitis. In: Anestziol. Reanimatol. 2003 Jan.- Feb. (1). p. 48-51.

Anexe

Anexa 3. Chestionarul medical al pacientului

Chestionar medical № _____

**Examinarea clinico-paraclinică complexă a copilului în vârstă de 0-7 ani cu infecție
chirurgicală acută:**

N.P. copilului _____

Vârsta: 0-1 an; 1-3ani; 3-7ani;

Sexul: Masculin Feminin

Data, luna, anul nașterii: _____

Adresa la domiciliu: _____

Data internării: _____

Data externării: _____

Zile-pat spitalizate: _____

Internări repetate: _____

Locul spitalizării: _____

Grupa sanguină și Rh factor: _____

Diagnosticul la îndreptare: _____

Diagnosticul la internare: _____

Diagnosticul clinic: de bază _____

complicații: _____

patologii concomitente: _____

Concluzie patomorfologică: _____

Anamneza social-igienică:

1. Informație despre mama:

• **Vârsta la momentul nașterii copilului:** 18 ani; 18-30 ani;

30-50 ani;

• **Proviniența socială:** muncitori; țărani; intelectuali;

• **Vicii:** alcoolism; tabacism; narcomanie;

• **Maladii de care suferă mama:** _____

2. Informație despre tata:

• **Vârsta la momentul nașterii copilului:** <18 ani; 18-30 ani; 30-50 ani;

• **Proviniența socială:** muncitori; țărani; intelectuali;

• **Vicii:** alcoolism; tabacism; narcomanie;

• **Maladii de care suferă tata:** _____

Acuzele copilului la spitalizare: _____

Anamnesis morbi: _____

Starea generală la internare: _____

Examenul obiectiv:

Tegumentele: _____

Țesutul subcutan: _____

Sistemul limfatic: _____

Sistemul respirator: istmul faringian _____ **;** **respirația nazală** _____

FR _____ **;** **tuse** _____ **;** **auscultativ** _____

Sistemul cardio-vascular: Ps _____ **;** **TA** _____ **;** **Zgomotele cordului**

Sistemul digestiv : cavitatea bucală, limba _____

Abdomenul _____

Ficatul _____

Splina _____

Scaunul _____

Sistemul uro-genital: _____

Status localis: _____

Analiza generală a sîngelui:

Data			
Hemoglobina, g/l			
Hematocrit			
Eritrocite, $\cdot 10^{12}/l$			
Leucocite, $\cdot 10^9/l$			
Trombocite, $\cdot 10^9/l$			
Nesegmentate, % $\cdot 10^9/l$			
Segmentate, % $\cdot 10^9/l$			
Eozinofile, % $\cdot 10^9/l$			
Limfocite, % $\cdot 10^9/l$			
Monocite, % $\cdot 10^9/l$			
VSH, mm/oră			
Timpul coagulării:			
Începutul			
Sfârșitul			

Analiza biochimică a sângelui:

Data				
Proteina generală, g/l				
Protrombina, %				
Fibrinogen, mg/l				
Ureea, mmol/l				
Creatinina, mmol/l				
Bilirubina gen.,mkmol/l				
ALAT				
ASAT				
Kaliu, mmol/l				
Natriu, mmol/l				
Calciu, mmol/l				
Glucosa				

Analiza generală a urinei:

Data		
Culoarea		
Transparența		
Densitatea relativă		
Reacția		
Proteina, g/l		
Epiteliu, c/v		
Leucocite, c/v		
Eritrocite, c/v		
Mucozitate		
Săruri		
Bacterii		

Echografia cavității abdominale: _____

Fibroesofagogastroduodenoscopia: _____

Examen scintigrafic: _____

ECG _____

Echocardiografia: _____

Radiografia : cavității abdominale; cutiei toracice; sistemului osos;

Anestezia: _____

Intervenția chirurgicală: _____

Evoluția perioadei postoperatorii: _____

Tratamentul: _____

Rezultatul tratamentului: convalescență; ameliorare; deces;

Recomandări la externare: _____

Anexa 4.

Tabelul 1. Numărul de cazuri cu infecții chirurgicale acute la copiii de până la 7 ani pe parcursul anilor 2007-2013 tratați în Clinica de Chirurgie Pediatrică a Centrului Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu”, IMSP IM și C

Anii	Peritonite acute	Osteomielite hematogene acute	Pneumonii bacteriene distructive acute	Total cazuri infecții chirurgicale/ an	% din numărul total de cazuri
2005	24	25	110	159	14.9±1,09
2006	19	27	100	146	13.7±1,05
2007	29	26	72	127	11.9±0.99
2008	15	24	69	108	10.2±0.93
2009	18	23	62	103	9.7±0.91
2010	28	24	60	112	10.5±1,15
2011	19	21	58	98	9.2±0.94
2012	23	18	63	104	9.8±0.91
2013	21	15	71	107	10.1±0.92
Total	196	203	665	1064	100.0±0.00

Anexa 5

ALGORITMUL DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT AL PBDA LA COPII

A. Acuzele

- Tuse (dureroasă, seacă, slab productivă)
- Dispnee (polipnee, tiraj suprasternal, băți ale aripilor nazale)
- Durere în regiunea hemitoracelui (sub formă de junghi toracic)
- Febră (oscilantă, în platou)
- Agravarea stării generale (inapetență, fatigabilitate)

B. Examenul obiectiv

- Semne de endotoxicoză (tegumente și mucoase uscate, limba saburală, facies suferind)
- Frecvența respirației (tahipnoe)
- Pulsul (tahicardic)
- Inspecția (poziția forțată a bolnavului, în decubit lateral pe partea afectată, bombarea hemitoracelui, evazarea spațiilor intercostale)
- Palpația (diminuarea vibrațiilor vocale)
- Percuția (submatitate sau matitate, timpanism subclavicular)
- Auscultația (diminuarea sau abolirea murmurului vezicular)

C. Examenul paraclinic

- Hemoleucograma (anemie, deviere spre stânga a formulei leucocitare, VSH sporit)
- Echilibrul acido – bazic
- Biochimia sângelui (ionograma, enzimele hepatice, produșii metabolismului tisular, cascada coagulării)
- Markerii specifici ai inflamației (ET-1, IL-1 β , IL-2, IL-4, TNF- α), intoxicației endogene (SN, PMMM), ai stresului oxidativ (NO), ai sistemului de protecție antioxidantă (CR, CN)

C.1. Radiografia cutiei toracice

- Edem și infiltrat interstițial
- Congestie omogenă (segmentară, lobară, solitare sau multiple)
- Semne de atelectazie sau emfizem segmentar sau lobar
- Hipertransparență
- Opacitate omogenă de tip lichidian (abcese)
- Acumulări hidroaerice (pneumotorax)
- Epansament lichidian pleural în sinusul costo-diafragmal și aer (piopneumotorax)

C.2. Echografia cutiei toracice

- Edem și infiltrat interstițial în jurul bronșiilor
- Hipertransparență
- Prezența lichidului în cavitatea plerală

C.3. Scintigrafia pulmonară

- Aprecierea perfuziei pulmonare

D.1. Tratamentul medical

- Terapie antibacteriană (Cefalosporine de gen III-IV, Carbapeneme, etc)
- Terapie dezintoxicantă (Plasmafereză)
- Imunoterapia (Polioxidoniu – intranasal 0,1-0,15 mg/kg, de 2 ori pe zi preoperator și o dată pe zi postoperator pe parcurs de 10 zile) Terapie simptomatică (cuparea sindromului algic, febrei, eubiotice, desensibilizante, hepatoprotectoare, etc.)

D.2. Tratamentul chirurgical

- Metoda miniinvazivă prin puncții pleurale
- Plerotomie cu drenaj pleural după Biulau sau drenaj pleural activ prin aparat de aspirație
- Decorticarea pleuro-pulmonară (în pleurizii purulente, cavități reziduale, fistule bronho-pulmonare, etc.)

Anexa 6

ALGORITMUL DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT AL OHA LA COPII

A. Acuzele

- Durere în segmentul de membru afectat
- Dispnee, insuficiență cardio – respiratorie
- Insuficiență cardiacă
- Febră (oscilantă, în platou)
- Alterarea stării generale (inapetență, fatigabilitate).

B. Examenul obiectiv

- Semne de endotoxicoză (tegumente și mucoase uscate, limba saburală, facies suferind)
- Frecvența respirației (tahipnoe)
- Pulsul (tahicardic)
- Inspecția (poziție antalgică a membrului sau porțiunii afectate)
- Palpația (dureroasă)
- Percuția (durerea se accentuează)
- Auscultația pulmonilor (diminuarea murmurului vezicular)

C. Examenul paraclinic

- Hemoleucograma (anemie, deviere spre stânga a form. leucocit., VSH sporit)
- Echilibrul acido – bazic
- Biochimia sângelui (ionograma, enzimele hepatice, produșii metabolismului tisular, cascada cuagulării)
- Markerii specifici ai inflamației (ET-1, IL-1 β , IL-2, IL-4, TNF- α), intoxicației endogene (SN, PMMM), ai stresului oxidativ(NO), ai sistemului de protecție antioxidantă(CR, CN)
- Puncția canalului osos în regiunea focarului patologic – determinarea presiunii intraosoase (determinată cu ap. Valdman, se mărește de 2 – 10 ori), microscopia, bacteriologia punctatului obținut (mărirea numărului de neutrofile, determinarea florei G+ sau G-), ph-metria (devine alcalină, 5,8 – 7,0)

C.1. Radiografia membrului – este informativ la 10-14 zi de la debutul bolii

- Periostită liniară, periostită difuză neomogenă, cu formarea cavității intraosoase
- Osteoporoza (19-21 zi)
- Formarea cutiei sechestrare cu sechestre de diferite localizări și forme
- Fracturi patologice (în caz de afectare circulară a osului)

C.2. Echografia țesutului osos, este informativă la a 3-5 zi de la debutul bolii

- Edem a țesuturilor moi în jurul osului
- Dilatarea fisurii articulare
- Acumulare a unei cantități mari de lichid în articulație
- Modificări ale periostului
- Acumulări lichidiene între periost și stratul cortical

C.3. Scintigrafia osoasă – se efectuează pentru aprecierea în perioada de stare a bolii, la etapele de recuperare și oste mielita cronică. D.1.

Tratamentul medical

- Terapie antibacteriană (Cefalosporine de gen III-IV, Carbapeneme, etc)
- Terapie dezintoxicantă (Plasmafereză)
- Imunoterapia (Polioxidoniu – intranasal 0,1-0,15 mg/kg, de 2 ori pe zi preoperator și) o dată pe zi postoperator pe parcurs de 10 zile)
- Terapie simptomatică (cuparea sindromului algic, febrei, eubiotice, etc.)

D.2. Tratamentul chirurgical – trebuie efectuat în primele 24-48 ore de la debutul bolii

- Deschiderea și drenarea flegonului periostal
- Osteoperforații multiple pe parcursul diafizei sau a oaselor plate
- Osteoperforații multiple, cu irigatoare
- Trepanația canalului osos, cu drenaj permanent

Anexa 7

ALGORITMUL DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT AL PA LA COPII

A. Acuzele

- Durere în regiunea abdomenului (acută, cu exacerbări în timpul mișcării)
- Febră, subfebrilitate
- Dereglări din partea tractului gastro – intestinal (greturi, vomă, diaree, constipății)
- Agravarea stării generale (inapetență, fatigabilitate).

B. Examenul obiectiv

- Semne de endotoxicoză (tegumente și mucoase uscate, limba saburală, facies suferind)
- Frecvența respirației (tahipnoe)
- Pulsul (tahicardic)
- Inspecția (poziția anevoioasă a bolnavului, în decubit dozal, cu picioarele flectate spre burtă)
- Palpația (dureroasă, cu semnele de iritare a peritoneului pozitive, cu defans muscular)
- Percuția (dureroasă)
- Auscultația (perisaltica slabă, sau abdomen mut)

C. Examenul paraclinic

- Hemoleucograma (anemie, deviere spre stânga a formulei leucocitare, VSH sporit)
- Echilibru acido – bazic
- Biochimia sângelui (ionograma, enzimele hepatice, produșii metabolismului tisuar, cascada cuagulării)
- Markerii specifici ai inflamației (ET-1, IL-1 β , IL-2, IL-4, TNF- α), intoxicației endogene (SN, PMMM), ai stresului oxidativ(NO), ai sistemului de protecție antioxidantă(CR, CN).

C.1. Radiografia ortostatică pe gol cavității abdominale

- Pneumoperitoneum (perforația unui viscer cavitatar)
- Niveluri orizontale, opacitate în etajul inferior (ocluzie intestinală)

C.2. Echografia abdominală

- Prezența sau lipsa lichidului liber în partea inferioară a cavității abdominale
- Distensia anselor intestinale
- Lipsa peristaltismului intestinal

D.1. Tratamentul medical

- Terapie antibacteriană (Cefalosporine de gen. III – IV, Carbapeneme, etc.)

- Terapia dezintoxicantă
- Terapie de infuzie balansată
- Plasmafereză
- Imunoterapia (Polioxidoniu, intranazal câte 0,1– 0,15 mg/kg, o dată pe zi timp de 10 zile)
- Terapie simptomatică (cuparea sindr. Algic, febrei, eubiotice, etc.)

D.2. Tratamentul chirurgical

- Pregătire preoperatorie (2 – 3 ore)
- Calea clasică de abord – laparotomia mediană
- Abordul transrectal pe dreapta (la copii până la 3 ani)
- Vizualizarea sursei de infecție
- Decontaminarea peritoneului (lavaj intraoperator)
- Sutura sau rezecția viscerului respectiv, cu evacuarea lichidului peritoneal contaminat
- Drenarea cavității abdominale cu suturarea plăgii pe straturi.

DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII

Subsemnata, declar de proprie răspundere că materialele prezentate în teza de doctorat se referă la propriile activități și realizări, în caz contrar urmând să suport consecințele, în conformitate cu legislația în vigoare.

Revenco Ina

Data

CV-ul autorului

Nume / Prenume: Revenco Ina

Data și locul nașterii: 31 octombrie 1980

Republica Moldova, or. Chișinău

Studii:

1987-1990 – Școala medie de cultură generală nr.61 din or. Chișinău

1990-1997 – Liceul teoretic „Mihai Eminescu”, or. Chișinău

1997-2003 – Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, studii universitare, facultatea Medicină generală, specialitatea Pediatrie

2003-2007 – Studii postuniversitare prin rezidențiat la specialitatea Chirurgia pediatrică, USMF „Nicolae Testemițanu”, or. Chișinău, R. Moldova

2007 -2010 – Doctorat la catedra „Chirurgie pediatrică”, USMF „Nicolae Testemițanu”

Stagieri:

2008 – „Urgențe medicale chirurgicale. Aspecte de diagnostic și tratament. Metodologie didactică”, or. Chișinău, R. Moldova

2009 – „Hemoragia în bolile de profil chirurgical. Aspecte de diagnostic și tratament. Metodologie didactică”, or. Chișinău, R. Moldova

2010 – „Actualități în urologia pediatrică”, or. Chișinău, R. Moldova

2011 – „Chirurgia septică. Metodologie didactică”, or. Chișinău, R. Moldova

2012 – „Urgențele chirurgicale pediatrice”, or. Chișinău, R. Moldova

Activitatea profesională:

2007-2010 – chirurg pediatru, secția chirurgie urgentă

2010 – chirurg pediatru, secția chirurgie pentru nou-născuți

Domeniile de activitate științifică: Chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică

Participări la foruri științifice internaționale:

- Conferința Științifică Anuală a Colaboratorilor și Studenților USMF „N. Testemițanu” în cadrul Zilelor Universității, Chișinău, 2007, 2008, 2009.
- Al X-lea Congres al Asociației Chirurgilor „Nicolae Anestiadi” din Republica Moldova, Chișinău, 2007.
- Ediția V-a ”LECTURA DE IARNĂ”, Chișinău, 2008.
- Conferința societății Asociației Chirurgilor „Nicolae Anestiadi” din Republica Moldova, Chișinău, 2009.
- Conferința Științifico - Practică „Zilele Academicianului Natalia Gheorghiu”, Chișinău (2010, 2011, 2012, 2013, 2014).
- XXI Congres Național „Человек и лекарство”, Federația Rusă, Moscova, 2014.
- X Conferință cu participare internațională din Rusia „Проблема инфекции при критических состояниях”, Federația Rusă, Moscova, 2014
- Conferința a VI științifico-practică „Актуальные вопросы респираторной медицины”, Federația Rusă, Moscova, 2014

Lucrări științifice publicate:

Materialele studiului au fost reflectate în 10 lucrări științifice: 7 articole publicate în reviste științifice naționale (2 lucrări fără coautori), 3 teze în materialele congreselor naționale și internaționale, 5 comunicări științifice la foruri naționale, 1 comunicare la congres internațional.

Participări în proiecte științifice naționale:

Premii și mențiuni:

13.06.2013 – „Diplomă de onoare cu prilejul zilei lucrătorului medical și al farmacistului”

Date de contact:

Adresa: Republica Moldova, or. Chișinău, Sângera, str-la Bogdan-Vodă nr.1

Telefon domiciliu: 022413017, 069241643

Telefon serviciu: 022523726

e-mail: ina.revenco@yahoo.com