

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII DIN REPUBLICA MOLDOVA
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL DE NEUROLOGIE ȘI NEUROCHIRURGIE**

Cu titlu de manuscris

C.Z.U.: 616.831-005.1-089.816+616.151.5+615.273

CONDREA EUGENIU

**TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL HEMATOAMELOR
INTRACEREBRALE SPONTANE SUPRATENTORIALE**

321.21 - neurochirurgia

Autoreferatul tezei de doctor în medicină

CHIȘINĂU 2017

Teză a fost elaborată în Instituția Medico-Sanitară Publică Institutul de Neurologie și Neurochirurgie din Chișinău, Republica Moldova

Conducător științific: **TIMIRGAZ Valeriu**, doctor habilitat în medicină,
conferențiar universitar

Consultant științific: **GROPPA Stanislav**, academician, doctor habilitat
în medicină, profesor universitar

Referenți oficiali: **SON Anatolii**, doctor habilitat în științe medicale,
profesor universitar, Ucraina
GLAVAN Iulian, doctor în științe medicale,
conferențiar universitar

Componența Consiliului științific specializat:

MOLDOVANU Ion, președinte, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar
ROTARU Lilia, secretar, doctor în științe medicale, conferențiar cercetător
ZAPUHLÎH Grigore, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar
GAVRILIUC Mihai, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar
PARPAUȚ Vladimir, doctor în științe medicale, conferențiar universitar
ZOTA Eremia, doctor în științe medicale, conferențiar universitar
GALEARSCHI Vasile, doctor în științe medicale, conferențiar universitar

Susținerea tezei va avea loc pe data de 26 mai 2017, ora 15.00 în ședința Consiliului Științific Specializat DH 50 321.21 din cadrul Institutului de Neurologie și Neurochirurgie din Republica Moldova (MD-2004, Chișinău, str. Korolenco 2) etajul 1, sala de conferințe.

Teza de doctor în medicină și autoreferatul pot fi consultate la biblioteca Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova (MD 2004, Chișinău, bd. Ștefan Cel mare și Sfânt, 165) și pe pagina web a C.N.A.A. (www.cnaa.md).

Autoreferatul a fost expediat la 25 aprilie 2017.

Secretar științific al Consiliului științific specializat: **ROTARU Lilia**, doctor în medicină
conferențiar cercetător

Conducător științific: **TIMIRGAZ Valeriu**, doctor habilitat
în medicină, conferențiar universitar

Consultant științific: **GROPPA Stanislav**, doctor habilitat în
medicină, profesor universitar, academician

Autor: **CONDREA Eugeniu**

© CONDREA Eugeniu, 2017

REPERE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

Actualitatea temei. Hemoragia intracerebrală spontană (HICS) constituie o problemă majoră de sănătate publică la nivel mondial, fiind caracterizată printr-o rată înaltă de morbiditate și mortalitate. Managementul clinic este complex, incluzând atât tratament medical cât și chirurgical. Beneficiul intervențiilor chirurgicale clasice deschise este însă adesea controversat, fapt ce a generat noi căutări și implementarea activă a unor noi metode de tratament. Deși există realizări valoroase, rolul și termenii intervenției neurochirurgicale la pacienții cu HICS, inclusiv cu HICS supratentoriale, sunt controversate, incerte, pe larg discutate, iar practica continuă să rămână aleatorie la decizia chirurgului.[1] Indicațiile pentru tratamentul chirurgical în prezent nu sunt bine definite, nu există o părere unică referitor la termenii intervenției chirurgicale, metoda de tratament chirurgicală în funcție de caracterul, localizarea și volumul hematomului, gravitatea pacientului și patologia concomitentă [1, 2]. În acest context, perfecționarea metodelor de tratament chirurgical bazate pe utilizarea procedeelelor contemporane de neurovizualizare și pe intervențiile neurochirurgicale minim invazive capătă o actualitate deosebită.

Scopul lucrării: Determinarea eficienței tratamentului chirurgical minim invaziv al HICS prin metoda puncției și aspirației cu aplicarea fibrinolizei locale.

Obiective:

1. Evaluarea utilității și eficacității puncției și aspirației cu aplicarea fibrinolizei locale în tratamentul hematoamelor intracerebrale spontane supratentoriale.
2. Evaluarea rezultatelor spitalizării și evoluției postoperatorii la pacienții cu HICS supratentoriale tratați prin metoda puncției și aspirației cu aplicarea fibrinolizei locale comparativ cu cei tratați prin metodele chirurgicale clasice deschise sau medicamentos.
3. Studiul evoluției recuperării deficitului neurologic la pacienții cu HICS supratentoriale după aplicarea puncției și aspirației cu fibrinoliză locală.
4. Analiza mortalității și determinarea criteriilor de pronostic pentru diferite tipuri de tratament a hematoamelor intracerebrale spontane supratentoriale.
5. Stabilirea unor criterii pentru selectarea tipului optim de tratament în funcție de localizarea HICS, precum și determinarea tipurilor de HICS supratentoriale care ar beneficia de tratament preferential prin metoda puncției și aspirației cu aplicarea fibrinolizei locale.
6. Sinteza rezultatelor obținute și compararea cu datele raportate pe plan internațional pentru evaluarea aplicabilității în unitățile de profil neurochirurgical din Republica Moldova
7. Elaborarea unui algoritm pentru tratamentul HICS supratentoriale în unitățile de profil neurologic și neurochirurgical din Republica Moldova.

Metodologia cercetării științifice

Lucrarea reprezintă un studiu efectuat în perioada anilor 2011-2014, incluzând 218 pacienți adulți consecutivi cu HICS supratentoriale admiși în secția Neurochirurgie Vasculară, Neurourgentă și Stroke a Institutului de Neurologie și Neurochirurgie și secția Neurochirurgie a Institutului de Medicină Urgentă. După confirmarea diagnosticului, pacienții au fost separați în 3 loturi. Lotul de bază 1 (LB1) a inclus 67 pacienți care au fost tratați prin puncție și aspirație cu aplicarea fibrinolizei locale. Lotul de bază 2 (LB2) a inclus 70 pacienți care au fost tratați prin metode chirurgicale clasice deschise sau miniminvasive fără aplicarea fibrinolizei locale. Lotul martor (LM) a inclus 81 pacienți care au fost tratați medicamentos în baza protocoalelor standard existente. O analiza comparativă a rezultatelor obținute a permis evaluarea detaliată a acestora.

Noutatea și originalitatea științifică este reprezentată prin următoarele:

1. În baza estimării complexe a parametrilor studiați a fost demonstrată eficiența și inofensivitatea metodei prin puncție și aspirație cu aplicarea fibrinolizei locale în chirurgia HICS supratentoriale.
2. Au fost elaborate principiile de tratament a HICS supratentoriale cu localizare diferită prin utilizarea puncției și aspirației cu aplicarea fibrinolizei locale.
3. A fost perfectat protocolul efectuării fibrinolizei locale la acești pacienți
4. A fost implementat protocolul tratamentului chirurgical minim invaziv al HICS supratentoriale prin puncție și aspirație cu fibrinoliză locală.

Semnificația teoretică și valoarea aplicativă a studiului

1. Au fost determinate aborduri diferențiate de tratament prin puncție și aspirație cu fibrinoliză locală în funcție de localizarea HICS supratentoriale.
2. Metoda aplicată de înlăturare a hematoamelor intracerebrale spontane supratentoriale permite micșorarea semnificativă a duratei intervenției, traumatismului intervenției și reducerea frecvenței complicațiilor postoperatorii.
3. Puncția și aspirația HICS supratentoriale cu aplicarea fibrinolizei locale poate fi utilizată la pacienții cu patologie concomitentă gravă și sub anestezie locală, fapt care contribuie la micșorarea riscurilor intervenției chirurgicale.
4. Aplicarea puncției și aspirației cu fibrinoliză locală în HICS supratentoriale contribuie la micșorarea letalității și ameliorarea rezultatelor funcționale, scurtarea perioadei de tratament și reabilitare la acest grup de pacienți.

Rezultatele științifice principale înaintate spre susținere

1. Aplicarea puncției și aspirației cu fibrinoliză locală în HICS supratentoriale contribuie la micșorarea letalității la toate etapele de evaluare, precum și la îmbunătățirea substanțială a supraviețuirii cumulative la 36 de luni.
2. În perioada de spitalizare pacienții tratați prin metoda puncției și aspirației cu aplicarea fibrinolizei locale au o rată de conectare la respirația dirijată mult mai scăzută, o perioadă de respirație dirijată semnificativ mai mică, o rată a complicațiilor postoperatorii locale mai redusă, inițierea unei recuperări precoce semnificativ mai frecvente, precum și o perioadă de spitalizare mai scurtă comparativ cu pacienții tratați prin metode chirurgicale clasice deschise sau alte metode minim-invazive.
3. Metoda puncției și aspirației cu aplicarea fibrinolizei locale este metoda preferențială pentru localizare subcorticală ale HICS, fiind asociată cu o mortalitate minimă la acești pacienți.
4. Localizarea mixtă a HICS nu reprezintă o predilecție pentru aplicarea tratamentului chirurgical în lipsa unui pericol iminent pentru viața pacientului, fiind asociată cu un pronostic rezervat în cazurile când intervenția este absolut necesară.
5. Metoda este aplicabilă în cadrul instituțiilor medicale din Republica Moldova, rezultatele obținute fiind în concordanță cu cele raportate la nivel internațional.

Implementarea rezultatelor științifice. Principalele rezultate ale studiului sunt implementate în activitatea practică a Institutului de Neurologie și Neurochirurgie, precum și în procesul didactic al Catedrei Neurochirurgie a USMF „Nicolae Testemițanu”.

Aprobarea rezultatelor tezei. Teza a fost aprobată la Ședința Catedrei Neurochirurgie a IP USMF „Nicolae Testemițanu” din 15.09.2014 și la Ședința Seminarului Științific de profil „Neurologie, Neurochirurgie și Medicină tradițională” din 17.12.2014. La subiectul tezei au fost publicate 6 lucrări științifice, inclusiv 2 publicații fără coautori și 5 publicații în ediții recenzate. Rezultatele studiului au fost de asemenea prezentate și discutate în cadrul a 6 foruri științifice naționale și internaționale. Rezultatele au fost de asemenea discutate în cadrul următoarelor foruri științifice:

1. Primul simpozion Moldo-Român de neurochirurgie cu genericul: ”Dezvoltarea neurochirurgiei pe ambele maluri ale Prutului”, 6 decembrie 2014, Chișinău, Republica Moldova.
2. Al XIII-lea Simpozion al Neurologilor și Neurochirurgilor Iași-Chișinău, 28-30 noiembrie 2013, Iași, România.
3. The XIX-th Session for the Balkan Medical Days and the Second Congress of Emergency Medicine of the Republic of Moldova, 22-24 septembrie 2013, Chisinau, Moldova.

4. Conferința științifică anuală consacrată Universității de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", 10-12 octombrie 2012, Chișinău, Republica Moldova.
5. 5-th International Cerebrovascular and Skull Base Workshop and 3-rd Kyiv Skull Base Workshop, 6-8 September 2012, Kyiv, Ukraine.
6. Al XII-lea Simpozion al Neurologilor și Neurochirurgilor Chișinău-Iași, 9-10 iunie 2011, Chișinău, Republica Moldova.

Volumul și structura tezei. Lucrarea este expusă pe 179 pagini de text dactilografiat, include 43 de figuri, 21 de tabele, 6 formule statistice și 2 anexe, constă din introducere, 4 capitole, concluzii generale, recomandări practice, rezumat în limbile română, rusă, engleză și indice bibliografic cu 277 de referințe.

Cuvinte cheie: hematom intracerebral spontan, hematom intracerebral spontan supratentorial, tratament chirurgical minim invaziv, puncție și aspirație, fibrinoliză locală

CONȚINUTUL TEZEI

În introducere este argumentată actualitatea temei de cercetare, sunt formulate scopul și obiectivele studiului, inovația științifică a rezultatelor obținute, semnificația teoretică și valoarea aplicativă a lucrării.

În capitolul 1 HEMATOMUL INTRACEREBRAL SPONTAN: ANALIZA SITUAȚIEI ÎN DOMENIU sunt relatate informații contemporane din literatura de specialitate cu referire la tratamentul chirurgical al HICS supratentoriale. Incidența anuală a hemoragiilor intracerebrale la nivel mondial este de aproximativ 20 de cazuri la 100.000 de populație [3]. Peste 70% din pacienți decedează sau devin dependenți [4, 5]. Mai mult, în ultimele decenii incidența HICS este constantă, iar mortalitatea în prima lună nu se modifică [6]. Apariția noilor tehnologii și implementarea noilor tehnici chirurgicale (microchirurgie, neuroendoscopie, neuronavigare stereotaxică) a contribuit la revizuirea indicațiilor pentru intervențiile chirurgicale în diferite tipuri de HICS. Asocierea fibrinolizei locale este tot mai frecvent utilizată pentru evacuarea hematoamelor intracerebrale de diferită origine, permițând liza treptată a conținutului HICS și evacuarea contunută a acestuia. Pentru Republica Moldova accidentele vasculare cerebrale în structura mortalității populației ocupă locul doi după cardiopatia ischemică, fiind urmate de tumori, afecțiuni digestive, traume și intoxicații [7]. În aceste condiții, perfecționarea metodelor de tratament și alinierea la standardele internaționale devine imperativă.

În capitolul 2 CARACTERISTICA LOTURILOR DE STUDIU ȘI METODE DE CERCETARE UTILIZATE sunt descrise metodologia generală de cercetare, caracteristica,

metodele de examinare și metodele de tratament a pacienților din loturile de studiu, metodele de evaluare statistică a rezultatelor obținute.

Studiul complex a inclus rezultatele explorărilor și tratamentului (medicamentos și intervențional diferențiat) a unui lot din 218 pacienți adulți consecutivi cu HICS supratentoriale în vârstă de 24-89 de ani. Pacienții au fost divizați în 3 loturi: 67 de pacienți cu HICS supratentoriale cu tratament chirurgical prin puncție și aspirație cu aplicarea fibrinolizei locale (lotul de bază 1), 70 de pacienți cu HICS supratentoriale tratați prin metodele chirurgicale clasice deschise (lotul de bază 2) și 81 de pacienți cu HICS supratentoriale care au urmat tratament medicamentos standardizat (în baza protocoalelor terapeutice existente) pentru acest tip de patologie (lotul martor).

Loturile de pacienți cu HICS supratentoriale, incluse în studiu, erau similare în funcție de vârstă, sex și statutul social. Toți pacienții prezentau unul sau mai mulți factori de risc, distribuția acestora fiind relativ similară în cele 3 loturi de studiu. Cel mai frecvent factor de risc a fost hipertensiunea arterială, fiind depistată la peste 90% din cazuri în toate cele 3 loturi. Alți factori de risc depistați au inclus consumul excesiv de alcool, tabagismul, obezitatea, prezența diabetului zaharat, dislipidemiilor, cardiopatiilor și afecțiunilor somatice concomitente.

În capitolul 3 TRATAMENTUL PACIENȚILOR PRIN METODE CHIRURGICALE CLASICE ȘI MEDICAMENTOASE este redată o caracteristică generală a lotului de pacienți tratați prin metode chirurgicale clasice deschise sau alte metode mini-invazive fără tratament fibrinolitic, precum și a lotului de pacienți tratați medicamentos în baza protocoalelor terapeutice existente. Sunt de asemenea redate detalii procedurale ale tehnicilor chirurgicale și metodelor de tratament utilizate, precum și o analiză detaliată a rezultatelor obținute cu ajutorul acestor metode.

În capitolul 4 TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL HICS SUPRATENTORIALE PRIN PUNȚIE ȘI ASPIRAȚIE: ASPECTE PROCEDURALE ȘI EVALUAREA REZULTATELOR este expusă tehnica tratamentului chirurgical al HICS supratentoriale prin puncție și aspirație cu aplicarea fibrinolizei locale, precum și caracteristica lotului de pacienți care au beneficiat de această modalitate. De asemenea este efectuată o sinteză a rezultatelor obținute, precum și o analiză comparativă cu datele din literatura științifică .

O comparație directă a celor 3 loturi de pacienți efectuată în cadrul acestui capitol a relevat o perioadă de spitalizare relativ mai scurtă pentru pacienții tratați prin metoda puncției și aspirației cu aplicarea fibrinolizei locale, acestea demonstrând de asemenea o rată de conectare la respirația dirijată mult mai scăzută, o perioadă de respirație dirijată relativ mai mică precum și o rată a complicațiilor postoperatorii locale semnificativ mai redusă comparativ cu pacienții tratați

prin metode chirurgicale clasice deschise. Metoda a permis de asemenea inițierea unei recuperări precoce semnificativ mai frecvent atât față de pacienții tratați prin metodele chirurgicale clasice deschise cât și față de cei tratați medicamentos. Analiza mortalității a demonstrat o mortalitate globală mai redusă pentru pacienții tratați prin metoda puncției și aspirației cu aplicarea fibrinolizei locale, rezultatele fiind confirmate și prin cea mai înaltă supraviețuire cumulativă la 36 de luni. Pacienții acestui grup au înregistrat de asemenea și cele mai bune scoruri ale evoluției recuperării deficitului neurologic în decursul primului an după externare.

Tablou clinic. O serie de parametri obținuți la internare în cadrul celor 3 loturi de studiu sunt redați în tabelul 1. Evaluarea tulburărilor stării de conștiență la internare a constatat o variație a scorului absolut GCS între 8 – 15 pentru toate loturile de pacienți, valoarea medie în cele 3 grupuri având variații minime între $11,2 \pm 0,3$ și $12,6 \pm 0,2$. Scorul HIC pentru stratificarea riscului pacienților a variat la internare între 0 și 3 în toate loturile de pacienți, valoarea medie în cele 3 grupuri având de asemenea variații minime între $1,7 \pm 0,1$ și $2,1 \pm 0,03$ cu o valoare predictivă a mortalității la 30 zile între $29,2 \pm 1,4\%$ și $35,8 \pm 2,4\%$. Stratificarea riscului în cele 3 loturi de pacienți a fost confirmată și prin valorile medii similare ale scorului HIC-GS (variații minime între $6,4 \pm 0,2$ și $7,4 \pm 0,2$), scorului FUNC (variații minime între $6,1 \pm 0,2$ și $6,9 \pm 0,2\%$) și scorului FUNC pentru estimarea predictivă a independenței funcționale la 90 zile (variații minime între $21,2 \pm 2,3\%$ și $29,4 \pm 2,9\%$).

Examenul clinic detaliat nu a relevat diferențe semnificative între simptomatologia neurologică a celor 3 loturi de studiu. Spre exemplu, prezența deficitului motor a fost consemnată la peste 97% pacienți din toate cele 3 loturi. Dintre acestea, plegie prezentau 42 (62,7%) de pacienți din LB1, 38 (54,3%) de pacienți din LB2 și 45 (55,6%) de pacienți din LM ($p > 0,05$), iar pareză prezentau 23 (34,3%) de pacienți din LB1, 31 (44,3%) de pacienți din LB2 și 36 (44,4%) de pacienți din LM ($p > 0,05$). Divizarea parezei în funcție de gravitate, de asemenea, nu a constatat diferențe statistice semnificative: pareză profundă prezentau 15 (22,4%) pacienți din LB1, 21 (30,0%) de pacienți din LB2 și 22 (27,2%) de pacienți din LM ($p > 0,05$); pareză moderată prezentau 7 (10,4%) pacienți din LB1, 4 (5,7%) pacienți din LB2 și 9 (11,1%) pacienți din LM ($p > 0,05$) și pareză ușoară prezentau 1 (1,5%) pacient din LB1, 6 (8,6%) pacienți din LB2 și 5 (6,2%) pacienți din LM ($p > 0,05$). Alte dereglări neurologice precum diverse grade de hipoestezie, anizocorie, strabism, dereglări cognitive sau convulsii au avut de asemenea o distribuție relativ similară în cele 3 loturi de studiu.

Localizarea HICS conform rezultatelor examenului CT în cadrul celor 3 loturi de pacienți este prezentată în tabelul 2.

Tabel 1. Caracteristica pacienților celor 3 loturi de studiu la internare

	LB1	LB2	LM
Admiși în primele 24 ore de la debut	20,9%	54,3%	35,8%
Admiși după 24 ore de la debut	79,1%	45,7%	64,2%
Scorul GCS (Glasgow Coma Scale)	12,0±0,2	11,2±0,3	12,6±0,2
Scorul HIC-GS (HIC Grading Scale)	6,7±0,1	7,4±0,2	6,4±0,2
Scorul HIC pentru prezicerea mortalității la 30 zile	30,9±2,6%	35,8±2,4%	29,2±1,4%
Scorul FUNC	6,9±0,2	6,1±0,2	6,9±0,2
Deficiențe motorii	97,0%	98,6%	100%
- plegie	62,7%	54,3%	55,6%
- pareză	34,3%	44,3%	44,4%
o severă	22,4%	30,0%	27,1%
o ușoară sau moderată	11,9%	14,3%	17,3%

Tabel 2. Caracteristica HICS conform datelor tomografiei computerizate efectuate la internare

	LB1	LB2	LM
HICS localizate subcortical (lobare)	31,3%	33,8%	29,6%
HICS localizate în ganglionii bazali	59,8%	57,4%	61,8%
HICS mixte (subcorticale + ganglionii bazali)	8,9%	8,8%	8,6%
HICS cu erupere intraventriculară	19,4%	17,1%	21,0%
HICS superficiale (≤ 2 cm de la cortex)	79,1%	79,7%	79,0%
HICS profunde (> 2 cm de la cortex)	20,9%	20,3%	21,0%
HICS localizate în emisfera cerebrală dreaptă	52,2%	58,0%	57,0%
HICS localizate în emisfera cerebrală stângă	47,8%	42,0%	43,0%
Volumul hematomului intracerebral (ml)	50,4±1,9	64,8±2,5	48,0±1,9
Deplasarea structurilor liniei mediane (mm)	6,3±0,4	7,1±0,3	4,9±0,3

Localizarea subcorticală a variat între 29,6% - 33,8% ($p > 0,05$), localizarea în ganglionii bazali a variat între 57,4% - 61,8% ($p > 0,05$), iar localizările mixte au variat între 8,6% - 8,9% ($p > 0,05$), diferențele între loturi fiind nesemnificative. În aproximativ 80% cazuri HICS au fost localizate relativ superficial (≤ 2 cm de la cortex), iar în aproximativ 20% cazuri au fost localizate mai profund (> 2 cm de la cortex), variațiile între loturi fiind de asemenea nesemnificative (între 79,0% - 79,7% pentru cele localizate ≤ 2 cm de la cortex și între 20,3% - 21,0% pentru cele localizate > 2 cm; $p > 0,05$ pentru toate diferențele înregistrate).

Atât emisfera dreaptă (52,2% cazuri în LB1, 58,0% cazuri în LB2 și 57,0% cazuri în LM; $p>0,05$), cât și emisfera stângă (47,8% cazuri în LB1, 42,0% cazuri în LB2 și 43,0% cazuri în LM; $p>0,05$) au fost afectate în aceeași măsură în toate cele 3 loturi de studiu cu variații ale volumului mediu al hematoamelor între $48,0\pm 1,9$ și $64,8\pm 2,5$ ml. Unele complicații asociate sau modificări structurale adiacente precum eruperea ventriculară minimală (19,4% cazuri în LB1, 17,1% cazuri în LB2 și 21,0% cazuri în LM; $p>0,05$) sau edemul adiacent sever (19,4% cazuri în LB1, 17,1% cazuri în LB2 și 16,0% cazuri în LM; $p>0,05$) au avut de asemenea o distribuție relativ similară în loturile de studiu. Deplasarea structurilor liniei mediane a creierului a fost însă semnificativ mai mare la loturile de pacienți la care s-a intervenit chirurgical (LB1 și LB2) comparativ cu lotul de pacienți tratat medicamentos (LM). Diferența a atins semnificație statistică atât pentru LB1 față de LM ($6,3\pm 0,4$ mm vs $4,9\pm 0,3$ mm; $p<0,05$), cât și pentru LB2 față de LM ($7,1\pm 0,3$ mm vs $4,9\pm 0,3$ mm; $p<0,05$). În acelaș timp, diferența înregistrată între loturile tratate chirurgical a fost ne semnificativă ($6,27\pm 0,4$ mm vs $7,1\pm 0,3$ mm; $p>0,05$).

Tratament. Managementul medical a fost inițiat imediat și continuat în unitatea de terapie intensivă, incluzând optimizarea cardiorespiratorie, monitorizarea tensiunii arteriale, reducerea presiunii intracerebrale, inversarea defectelor de coagulare, tratamentul edemului cerebral, tratamentul convulsiilor și managementul medical general.

La pacienții din LB1, puncția și aspirația cu fibrinoliză locală a hematomului a fost bazată pe examenul computer tomografic (CT) cerebral și a cuprins câteva etape:

- a) **Aplicarea frezei de trepan.** Procedura a fost efectuată cu ajutorul datelor CT cerebral preoperator, utilizând repere anatomice externe precum meatul acustic extern și marginea laterală a orbitei. Distanțele calculate de la reperele anatomice până la punctul de trepanare au fost apoi aplicate intraoperator cu ajutorul dispozitivului pentru determinarea abordului craniotomic (brevet de invenție 824 din 06.11.2013).
- b) **Puncția și drenarea hematomului intracerebral.** În acest scop au fost utilizate catetere standard radioopace din silicon aplicate pentru drenarea externă a ventriculilor cerebrali, având diametru intern de 1,5-2,5 mm, lungimea de 30 cm, gradații punctiforme la 5, 10 și 15 cm, capăt bont și perforații laterale care măresc suprafața de irigare cu preparat fibrinolitic. Pentru o plasare mai exactă a cateterului în unele cazuri a fost utilizat sistemul de neuronavigare intraoperatorie (SonoWand și Medtronic, USA, fig. 2), care s-a dovedit îndeosebi util pentru puncția și aspirația HICS de dimensiuni mici (≤ 30 ml) situate în proiecția nucleilor bazali.
- c) **Aspirarea părții lichide a hematomului intracerebral.** În majoritatea cazurilor, imediat după puncția și drenarea hematomului s-a reușit evacuarea a circa 2-10 ml din componentul

lichid al cheagului în funcție de stadiul de evoluție. După aspirarea părții lichide a hematomului prin cateter, s-a suturat ermetic plaga cu fixarea cateterului prin contrapertură, după care a fost introdus preparatul fibrinolitik. În scopul corecției poziționării cateterului în cavitatea hematomului, am elaborat de asemenea cateterul ghidat pentru puncția hematoamelor intracerebrale, care permite modificarea direcției capătului cateterului sub orice unghi fără a recurge la re poziționarea deschisă a acestuia, manipulația fiind ușor efectuată în timpul procedurii de pansament (brevet de invenție nr. 795 din 16.01.2014).

d) **Efectuarea procedurilor de fibrinoliză locală.** În scopul fibrinolizei hematoamelor intracerebrale a fost utilizat un preparat fibrinolitik din generația a II-a - prourokinază recombinată (Hemază), introdus în doză de 5.000 UA la un interval de 6-10 ore. Frecvența procedurilor de fibrinoliză a variat de la 3 la 6 procedee (durata medie a fibrinolizei fiind de 48 ore). Decizia de întrerupere a fibrinolizei și de înlăturare a cateterului a fost luată în baza datelor CT cerebrale de control, realizată înainte de înlăturarea cateterului.

Intraoperator la 40 (59,7%) de pacienți din hematom au fost evacuate între 2-5ml sânge, la 25 (37,3%) de pacienți - între 5-10ml sânge și la 2 (3,0%) pacienți - între 10-15ml sânge. În 11 (16,4%) cazuri a fost deschis sistemul ventricular. La 15 (22,4%) pacienți fibrinoliza a durat 24-48 ore, la 41 (61,2%) de pacienți - 48-72 ore și la 11 (16,4%) pacienți - peste 72 ore. În 19 (28,4%) cazuri au fost aplicate până la 6 procedee de fibrinoliză, în 38 (56,7%) cazuri - de la 6 până la 10 procedee de fibrinoliză și în 10 (14,9%) cazuri - peste 10 procedee de fibrinoliză. Doza de preparat fibrinolitik aplicat a alcătuit în medie $54,3 \pm 1,6$ mg. Volumul rezidual al hematomului, dinamica reducerii acestuia și deplasării structurilor liniei mediane ale creierului la 24 ore și 72 ore după inițierea fibrinolizei, precum și la externare sunt prezentate în tabelul 3.

În LB2 tratamentul chirurgical a fost realizat în 40 (57,1%) cazuri prin metode deschise și în 30 (42,9%) cazuri prin metode minim-invazive.

Tabel 3. Dinamica volumului hematomului și deplasării structurilor liniei mediane ale creierului după administrarea fibrinolizei locale

	24 ore	72 ore	Externare	P < 0,05
Volum rezidual (ml)	35,1±1,8	21,6±1,7	13,6±1,8	între toate valorile
Reducerea volumului (%)	37,9±2,4	46,1±2,2	57,7±3,9	între toate valorile
Deplasarea liniei mediane (mm)	5,0±0,4	4,0±0,3	2,9±0,3	între toate valorile

Tabel 4. Rezultate obținute în cadrul celor 3 loturi de studiu

	LB1	LB2	LM	P < 0,05
Durata spitalizării (zile)	11,9±0,6	17,7±1,8	11,8±0,6	LB1:LB2, LB2:LM

Suport ventilator postoperator	18,2%	48,2%	-	LB1:LB2
Durata suportului ventilator (zile)	7,0±0,8	12,0±1,7	-	LB1:LB2
Inițierea recuperării precoce	75,8%	12,9%	22,2%	LB1:LB2, LB2:LM
Complicații postoperatorii locale	11,9%	27,8%	-	LB1:LB2
Complicații postoperatorii generale	15,4%	13,3%	-	-
Reintervenții prin craniotomie	4,5%	10,0%	-	-
Mortalitate				
- intraspitalicească	13,4%	45,7%	22,2%	LB1:LB2, LB2:LM
- la 14 zile	11,9%	30,0%	17,3%	LB1:LB2
- la 21 zile	14,9%	37,1%	22,2%	LB1:LB2
- la 12 luni	19,4%	50,0%	33,3%	LB1:LB2, LB2:LM
Supraviețuire cumulativă la 36 luni	75%	44%	63%	LB1:LB2, LB2:LM

Rezultate. O listă a parametrilor relevanți ce reflectă rezultatele obținute în cadrul celor 3 loturi de studiu este redată în tabelul 4. Perioada de spitalizare a pacienților tratați prin metoda puncției și aspirației cu aplicarea fibrinolizei locale (LB1) a fost semnificativ mai mică comparativ cu cea a pacienților tratați prin metode chirurgicale clasice deschise sau alte metode minim-invazive (11,9±0,6 zile vs 17,7±1,8 zile; $p<0,01$), fiind practic egală cu cea înregistrată la pacienții fără intervenții chirurgicale (11,9±0,6 zile vs 11,8±0,6 zile; $p>0,05$). În perioada de spitalizare pacienții din LB1 au avut de asemenea o rată de conectare la respirația dirijată mult mai scăzută (18,2% vs 48,2%, $p<0,001$), o perioadă de respirație dirijată semnificativ mai mică (7±0,8 zile vs 12±1,7 zile, $p<0,01$) comparativ cu pacienții din LB2. De asemenea metoda a permis inițierea unei recuperări precoce semnificativ mai frecvent atât față de pacienții din LB2 (75,8% vs 12,9%; $p<0,001$) cât și față de cei din LM (75,8% vs 22,2%; $p<0,001$).

Studiul evoluției recuperării deficitului neurologic a relevat cele mai înalte valori medii ale scorului GOS pentru aprecierea stării finale după o afecțiune cerebrală acută obținute la pacienții tratați prin metoda puncției și aspirației cu aplicarea fibrinolizei locale la toate etapele de evaluare, o semnificație statistică fiind atinsă față de pacienții tratați prin metode chirurgicale clasice deschise sau alte metode minim-invazive la 1 lună după intervenția chirurgicală (tabel 5).

Recuperarea deficitului neurologic a fost de asemenea confirmată de cele mai bune rezultate ale scorului Rankin modificat pentru evaluarea independenței funcționale, precum și ale indicelui Barthel pentru estimarea performanței și stării funcționale în activitățile cotidiene obținute la etapele finale ale evaluării (6 și 12 luni) de lotul de pacienți tratați prin metoda puncției și aspirației cu aplicarea fibrinolizei locale, deși o semnificație statistică de 0,05 nu a fost atinsă în cadrul acestui studiu (tabel 5).

Valoarea inițială relativ mai scăzută a scorului Rankin modificat înregistrată la externare pentru lotul de pacienții tratați medicamentos poate fi datorată și unei independențe funcționale mai reduse percepute de pacienții cu intervenții chirurgicale cerebrale în perioada postoperatorie imediată. Ulterior, însă, ritmul recuperării independenței funcționale a fost relativ mai rapid pentru loturile de pacienții la care s-a intervenit chirurgical, valorile scorului Rankin modificat înregistrate la 6 și la 12 luni fiind deja inversate (mai mici pentru LB1 și LB2 comparativ cu LM). Diferența însă nu a atins semnificație statistică în cadrul acestui studiu la nici una dintre etapele de evaluare ($p > 0,05$). De remarcat poate fi de asemenea faptul că după externare pacienții tratați medicamentos (LM) au înregistrat o creștere inițială a scorului Rankin modificat la următoarea etapă de evaluare (1 lună) reflectând o reducere a independenței funcționale în perioada inițială după externare, în timp ce pacienții tratați chirurgical (LB1 și LB2) au înregistrat o scădere continuă a scorului la toate etapele de evaluare.

Tabel 5. Evaluarea recuperării neurologice și funcționale pe parcursul primelor 12 luni în cadrul celor 3 loturi de studiu

	LB1	LB2	LM	P < 0,05
Glasgow Outcome score (GOS)				
- la externare	3,4±0,1	3,2±0,1	3,3±0,1	-
- la 1 lună	3,7±0,1	3,3±0,1	3,5±0,1	LB1:LB2
- la 3 luni	4,2±0,1	4,0±0,1	4,1±0,1	-
Scorul Rankin modificat				
- la externare	5,7±1,3	4,1±0,1	3,8±0,1	-
- la 1 lună	4,8±1,3	3,8±0,1	4,1±0,6	-
- la 3 luni	4,3±1,5	3,3±0,1	3,6±0,6	-
- la 6 luni	2,6±0,2	2,7±0,2	3,4±0,7	-
- la 12 luni	2,2±0,2	2,1±0,2	2,4±0,2	-
Indicele Barthel				
- la externare	38,4±1,9	39,0±1,7	41,5±1,4	-
- la 1 lună	46,2±2,1	45,9±2,0	47,2±1,8	-
- la 3 luni	55,3±2,3	54,4±2,5	55,7±2,1	-
- la 6 luni	63,9±2,4	63,6±3,2	61,7±2,4	-
- la 12 luni	72,2±2,9	71,4±3,5	68,3±2,3	-

O valoare inițială relativ mai mare a indicelui Barthel înregistrată la externare pentru lotul tratat medicamentos urmată de o inversare a scorurilor la 6 și 12 luni (valori mai mari pentru LB1 și LB2 comparativ cu LM) pot avea aceeași explicație cu modificările similare ale

scorului Rankin modificat, deși diferența nu a atins semnificație statistică la nici una dintre etapele de evaluare ($p > 0,05$).

Analiza mortalității a demonstrat o mortalitate globală mult mai redusă pentru pacienții tratați prin metoda puncției și aspirației cu aplicarea fibrinolizei locale (19,4%) comparativ cu pacienții tratați prin metode chirurgicale clasice (50,0%) sau medicamentos (33,3%), deși semnificația statistică de 0,05 a fost atinsă doar față de cei tratați prin metode chirurgicale clasice (tabel 4). Rezultatele au fost confirmate și prin o mortalitate mai scăzută a pacienților tratați prin metoda puncției și aspirației cu aplicarea fibrinolizei locale la toate etapele de evaluare, și anume: mortalitate intraspitalicească de 13,4% (versus 45,7% în LB2 și 22,2% în LM), mortalitate la 14 zile de 11,9% (versus 30,0% în LB2 și 17,3% în LM), precum și mortalitate la 21 zile de 14,9% (versus 37,1% în LB2 și 22,2% în LM). Analiza mortalității în funcție de localizarea hematomului a constatat o mortalitate globală relativ mai mare la pacienții cu localizare mixtă a HICS (55,0%), urmată de localizările talamice (37,8%), subcorticale (37,8%) și cele putaminale (26,8%), diferența atingând semnificație statistică pentru localizările mixte față de cele putaminale ($p < 0,05$) (tabel 6). De remarcat este însă faptul că variații semnificative ale mortalității pentru diverse localizări ale HICS au fost înregistrate și în funcție de tipul tratamentului administrat. Astfel, HICS subcorticale tratate prin puncție și aspirație cu aplicarea fibrinolizei locale (LB1) au avut o mortalitate de 4,8% (un singur pacient din 21), în timp ce HICS subcorticale tratate prin alte metode au avut o mortalitate de peste 40% ($p < 0,05$).

Tabel 6. Mortalitatea înregistrată în funcție de localizarea HICS și lotul de studiu*

	Localizări ale hematoamelor intracerebrale				Total
	Subcorticale	Talamice	Putaminale	Mixte	
LB1	4,8% (1/21)	23,1% (3/13)	18,5% (5/27)	66,7% (4/6)	19,4% (13/67)
LB2	43,5% (10/23)	51,5% (17/33)	42,9% (3/7)	71,4% (5/7)	50,0% (35/70)
LM	41,7% (10/24)	28,6% (8/28)	31,8% (7/22)	28,6% (2/7)	33,3% (27/81)
Total	30,9% (21/68)	37,8% (28/74)	26,8% (15/56)	55,0% (11/20)	34,4% (75/218)

* valorile sunt prezentate ca % (număr decese / număr total patients)

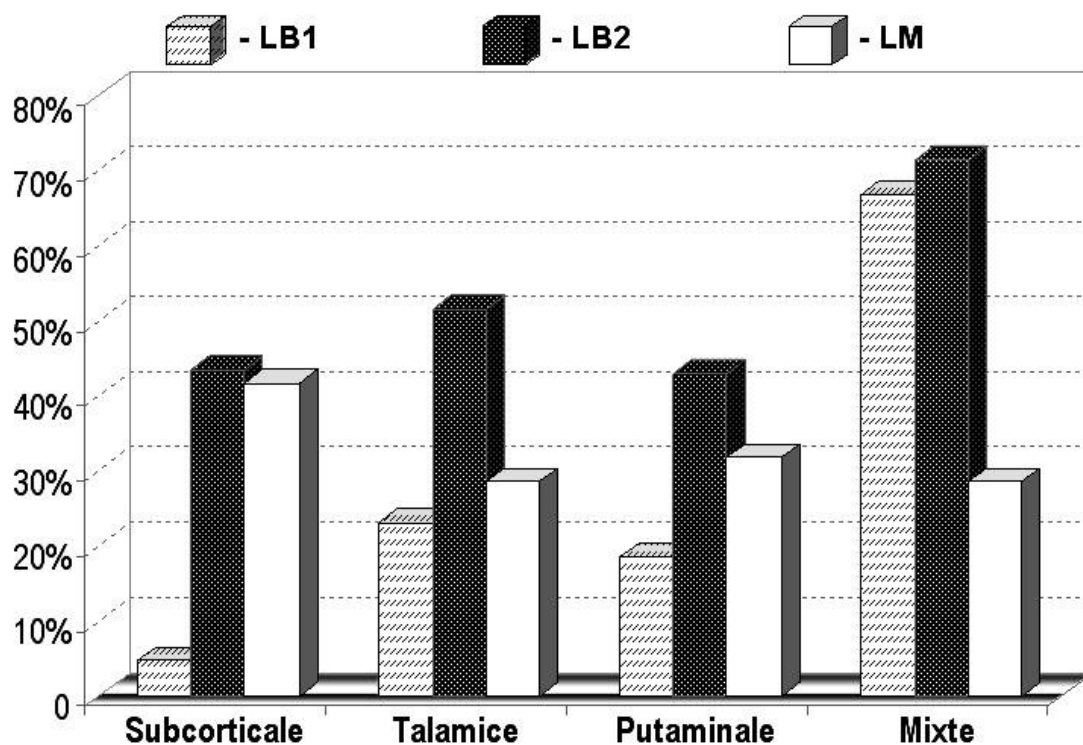


Figura 1. Mortalitatea înregistrată în loturile de studiu (LB1, LB2 și LM) în funcție de localizarea hematomului.

Din contra, HICS cu localizare mixtă tratate medicamentos în baza protocoalelor terapeutice standardizate (LM) au avut o mortalitate de 28,6%, în timp ce HICS cu localizare mixtă tratate prin alte metode au avut o mortalitate de peste 65% (tabel 6). Din cauza numărului relativ redus de HICS cu localizare mixtă incluse în acest studiu (un total de 6-7 pacienți în fiecare lot pentru întreaga perioadă 2011-2014), datele necesită confirmare în loturi mai largi de pacienți pentru evaluarea semnificației statistice și elaborarea unui set de recomandări în această privință. Cu toate acestea, mortalitatea înregistrată de 66,7% (4 din 6 pacienți) în LB1, 71,4% (5 din 7 pacienți) în LB2 versus 28,6% (2 din 7 pacienți) în LM sugerează că localizarea mixtă a HICS nu reprezintă o predilecție pentru aplicarea tratamentului chirurgical în lipsa unui pericol iminent pentru viața pacientului, precum și un pronostic rezervat în cazurile când intervenția este absolut necesară. O reprezentare grafică a mortalității înregistrate în funcție de tratamentul aplicat pentru diverse localizări ale HICS este de asemenea redată în figura 1.

Perioada medie de la internare până la constatarea decesului a fost relativ similară în toate loturile de studiu ($17,9 \pm 4,3$ zile în LB1, $16,5 \pm 2,1$ zile în LB2 și $30,7 \pm 13,0$ zile în LM, $p > 0,05$), deși o tendință de creștere s-a constatat în LM comparativ cu LB1 și cu LB2, fapt ce poate fi datorat și intervențiilor chirurgicale de urgență în cazul deteriorării clinice rapide la o mare parte dintre pacienții care ulterior au decedat.

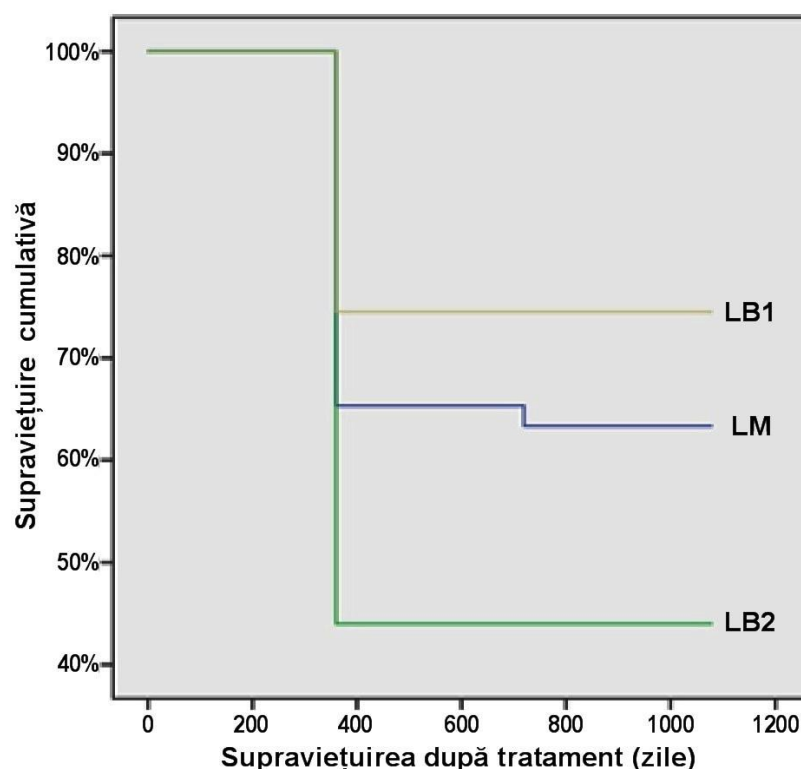


Figura 2. Supraviețuirea cumulativă în funcție de metoda de tratament a pacienților cu HICS supratentoriale.

Supraviețuirea cumulativă la 36 de luni de la tratament a fost de 75% în LB1, 63% în LM și 44% în LB2 (tabel 4), diferența atingând semnificație statistică pentru LB1 vs LB2 ($p < 0,01$) și pentru LM vs LB2 ($p < 0,05$). O reprezentare grafică a supraviețuirii cumulative în cadrul celor 3 loturi de studiu este redată în figura 2.

Evaluarea comparativă cu rezultatele publicate pe plan internațional.

În capitolul 4 s-a constatat că rezultele obținute în studiul nostru sunt în concordanță cu cele raportate la nivel internațional. Un aspect important al tratamentului HICS prin puncție și aspirație cu fibrinoliză locală este legat de modul și rata aspirației pentru a nu cauza sângerări repetate. Rata și geometria resorbției cheagului la acești pacienți de asemenea depinde într-o mare măsură de poziționarea optimă a cateterului. Valoarea medie a cantității de sânge evacuat la pacienții din studiul nostru tratați prin puncție și aspirație cu fibrinoliză locală a fost de $43,5 \pm 1,9$ ml sânge. Rata medie de evacuare a hematomului a fost de $37,9 \pm 2,4\%$ în primele 24 de ore, $46,1 \pm 2,2\%$ în 48 de ore și $57,7 \pm 3,9\%$ în 72 de ore de la intervenția chirurgicală. Valoarea medie a hematomului s-a redus de la $50,4 \pm 1,9$ ml până la $35,1 \pm 1,8$ ml la 24 de ore, până la $21,6 \pm 1,7$ ml la 48 de ore și până la $13,6 \pm 1,8$ ml la 72 de ore. Deplasarea structurilor liniei mediane a creierului s-a redus de la $6,3 \pm 0,4$ mm până la $5,0 \pm 0,4$ mm în 24 ore, până la $4,0 \pm 0,3$ mm în 72 ore și până la $2,93 \pm 0,3$ mm la externare. Rezultate sunt în conformitate cu cele publicate în literatura de specialitate, majoritatea studiilor indicând o cantitate de sânge lichid evacuat între

21–35ml sau aproximativ 1/3 din volumul inițial al hematomului, un procent mediu al hematomului evacuat între 75-99% (de la 46% până la 99%) în funcție de localizarea HICS supratentoriale și metoda de evacuare, o valoare medie a volumului rezidual postoperatoriu al hematomului între 5,1-24,1ml și o reducere a deplasării structurilor liniei mediane a creierului între 28-77% [8, 9]. În studiul MISTIE II (Minimally Invasive Stereotactic Surgery plus recombinant tissue plasminogen activator for Intracerebral hemorrhage Evacuation) reducerea volumului mediu al hematomului în lotul de pacienți cu HICS tratați prin aspirație chirurgicală și terapie fibrinolică cu APT recombinant a constituit de la 43,8±17,2ml pre-operator până la 19,6±14,5ml la finele tratamentului [10]. Un alt studiu similar a raportat o reducere a volumului mediu al hematomului la pacienții cu HICS supratentoriale tratați prin aspirație stereotactică și terapie fibrinolică de la 69 ml pre-operator până la 19±13 ml la trei zile după procedură [11]. Rata de reducere al volumului hematomului a variat de la 67,8% până la 91,4% [11].

În scopul reducerii riscului de re-sângerare în instituția noastră au fost utilizate mai multe măsuri de precauție:

- a) cateterul pentru terapia fibrinolică a fost poziționat adânc în miezul cheagului pentru a evita perturbarea vasului rupt, care este localizat, de obicei, aproape de suprafața hematomului
- b) s-a evitat aspirația puternică în scopul prevenirii re-rupturii vasului lezat.

Ca rezultat, re-sângerarea în primele 30 de zile de la intervenția chirurgicală a fost constatată în doar 6,0% cazuri, intervențiile chirurgicale repetate prin metode deschise fiind necesare doar la 3 (4,5%) pacienți din LB1 comparativ cu 7 (10,0%) pacienți din LB2. Rezultate sunt în conformitate cu rezultate altor studii în domeniu care raportează rate ale resîngerării de 1,5-5,0% pentru tratamentul endoscopic al HICS supratentoriale, 9,7% pentru tratamentul prin craniopuncură și fibrinoliză locală, 10,4% pentru tratamentul prin aspirație stereotactică cu terapie fibrinolică [9].

Complicații postoperatorii locale au fost diagnosticate de asemenea mai rar la pacienți tratați prin puncție și aspirație cu fibrinoliză locală comparativ cu cei tratați prin metode clasice deschise (11,9% vs 27,8%, $p < 0,05$), în timp ce frecvența complicațiilor postoperatorii generale a fost similară în ambele grupuri (15,4% în LB1 vs 13,3% în LB2; $p > 0,05$). Rezultatele raportate de alți autori pentru pacienții cu HICS supratentoriale tratați prin aspirație stereotactică cu terapie fibrinolică indică o rată a complicațiilor postoperatorii de aproximativ 25,0% [9].

Diverse scoruri utilizate în literatura de specialitate pentru evaluarea stării neurologice și recuperării funcționale în perioada postoperatorie au fost aplicate și în studiul nostru, relevând o ameliorare semnificativă în toate loturile de studiu la toate etapele de evaluare, deși o tendință

mai pozitivă s-a constatat la pacienții din LB1. Astfel, pacienții tratați prin metoda puncției și aspirației au înregistrat cele mai înalte valori medii ale scorului GOS pentru aprecierea stării finale după o afecțiune cerebrală acută la toate etapele de evaluare, o semnificație statistică fiind atinsă față de pacienții tratați prin metode chirurgicale clasice deschise la 1 lună după intervenția chirurgicală. Recuperarea deficitului neurologic în LB1 a fost de asemenea confirmată de cele mai bune rezultate ale scorului Rankin modificat pentru evaluarea independenței funcționale, precum și ale indicelui Barthel pentru estimarea performanței și stării funcționale în activitățile cotidiene obținute la 6 luni și la 12 luni după intervenția chirurgicală, deși o semnificație statistică de 0,05 nu a fost atinsă în cadrul acestui studiu. Rezultate similare au fost raportate de alți autori. Scoruri superioare ale indicelui Barthel au fost raportate pentru pacienții tratați endoscopic ($50,45 \pm 28,59$), comparativ cu pacienții tratați prin craniotomie convențională ($16,39 \pm 20,93$, $p=0,006$) [12].

Studii catamnestice la pacienți cu HICS în ganglionii bazali efectuate la 3 luni postoperator de asemenea indică o rată a pacienților dependenți (scorul Rankin modificat > 2) semnificativ mai mică în grupul de tratați prin craniopuncură și fibrinoliză cu urokinază (40,9%), comparativ cu grupul de pacienți cu HICS în ganglionii bazali tratați conservator (63,0%, $p<0,0001$). Îmbunătățirea funcției neurologice și activităților zilnice (indexul Barthel ≥ 95) de asemenea au fost semnificativ mai bune în grupul cu craniopuncură minim invazivă [13]. Deși în unele studii avantajele chirurgiei minim invazive nu au fost relevate în rezultatele pe termen scurt, un efect semnificativ asupra recuperării funcționale a devenit evident la 6-12 luni după intervenția chirurgicală [14, 15]. Spre exemplu, recuperarea la 1 an după intervenția chirurgicală în grupul pacienților cu HICS lobare sau ganglionare, tratați prin puncție stereotactică minim invazivă cu terapie trombolitică locală, a fost semnificativ mai bună comparativ cu grupul de pacienți tratați prin craniotomie convențională în funcție de rezultatele scalei GOS ($4,3 \pm 0,4$ vs $2,6 \pm 0,3$; $p<0,043$), indicelui Barthel ($79,5 \pm 11,1$ vs $62,0 \pm 9,8$; $p<0,011$) și scorului Rankin modificat ($2,2 \pm 0,3$ vs $3,9 \pm 0,4$; $p<0,042$) [15]. Ca rezultate comparative, valorile medii ale scorului GOS obținute în studiul nostru la 3 luni după expunere au variat între $4,1 \pm 0,1$ și $4,2 \pm 0,1$, valorile medii ale indicelui Barthel obținute la 12 luni au variat între $68,3 \pm 2,3$ și $72,2 \pm 2,9$, iar valorile medii ale scorului Rankin modificat obținute la 12 luni au variat între $2,4 \pm 0,2$ și $2,1 \pm 0,2$, scorurile cele mai bune fiind înregistrate în lotul de pacienți tratați prin metoda puncției și aspirației cu aplicarea fibrinolizei locale.

Referitor la rata mortalității, studiul nostru a demonstrat o mortalitate globală mult mai redusă pentru pacienții tratați prin metoda puncției și aspirației cu aplicarea fibrinolizei locale (19.4%) comparativ cu pacienții tratați prin metode chirurgicale clasice deschise (50.0%) sau

medicamentos (33,3%), deși semnificația statistică de 0,05 a fost atinsă doar față de cei tratați prin metode chirurgicale clasice deschise. Sistematizări recente ale literaturii de specialitate indică o mortalitate la pacienții cu HICS între 25-48% în primele 30 de zile de la debutul afecțiunii [6]. Într-un studiu recent, Rohde și co-autorii raportează o mortalitate de 46% la pacienții cu HICS supratentoriale tratați prin craniotomie convențională comparativ cu 21% pentru lotul de pacienți tratați prin terapie fibrinolică stereotactică [11]. Într-un studiu similar, Pantazis și co-autorii raportează o mortalitate de 48% pentru pacienții tratați prin craniotomie și de 57% pentru pacienții tratați conservator [16].

Datele relevă faptul că rezultatele obținute sunt în deplină concordanță cu cele raportate pe plan internațional. Pentru elaborarea unui set de recomandări la nivel național în această privință este necesar de luat în considerație atât experiența și rezultatele obținute pe plan local, cât și recomandările internaționale în domeniu. De asemenea trebuie de ținut cont și de faptul că tratamentul actual al HICS este individualizat, cu estimarea caracteristicii clinice a pacientului, localizării și dimensiunii hematomului, resurselor disponibile în spital, precum și experienței neurochirurgului în anumite tehnici operatorii.

Studiul aprofundat al literaturii de specialitate, experiența personală dobândită atât în cadrul instituțiilor medicale din Republica Moldova cât și în străinătate, precum și rezultatele obținute în cadrul acestui teze de doctorat au permis elaborarea unui algoritm pentru tratamentul pacienților cu HICS supratentoriale, care poate fi utilizat în unitățile de profil neurologic și neurochirurgical din Republica Moldova (figura 3).

Algoritmul propus nu include pacienții cu erupere ventriculară severă și/sau tamponadă a sistemului ventricular. Selectarea tratamentului eficient se efectuează în funcție de volumul și localizarea hematomului, starea neurologică a pacienților, factorii de risc și contraindicațiile absolute pentru intervenția chirurgicală (stare terminală, sepsis etc). Perioada optimă pentru intervenția chirurgicală poate varia de la câteva ore până la câteva zile de la debut în funcție de tabloul clinic, localizarea, volumul și evoluția în dinamică a hematomului.

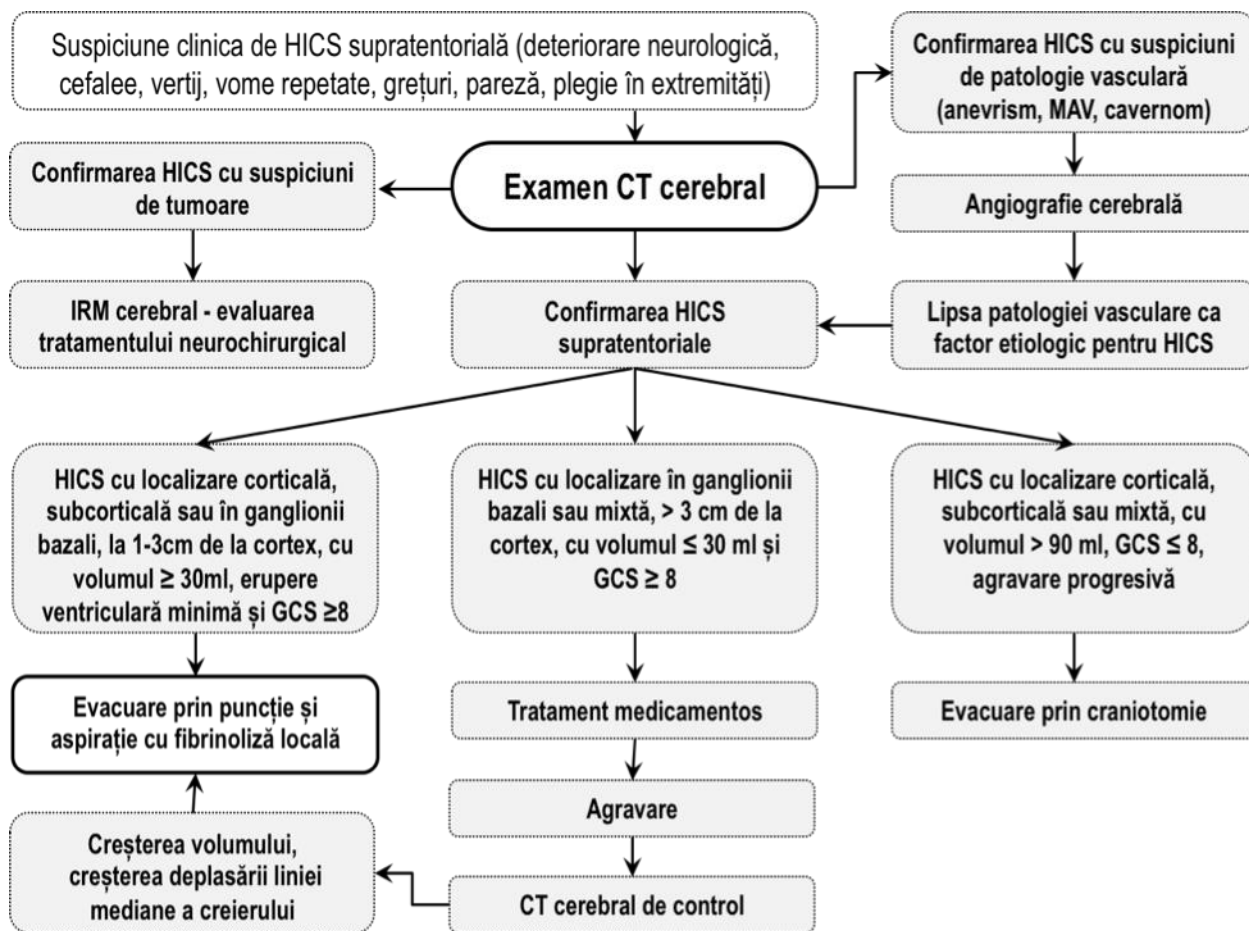


Figura 3. Algoritm propus pentru tratamentul HICS supratentoriale.

CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI

Concluzii generale:

1. Rezultatele metodelor chirurgicale clasice de tratament a hemoragiei intracerebrale spontane (HICS) reflectate până în prezent în literatură [6, 17] indică la unele dezavantaje, care au redus aplicarea intervențiilor chirurgicale deschise și au contribuit la căutarea unor noi metode minim invazive. Studiul efectuat a demonstrat eficiența tratamentului chirurgical minim invaziv al HICS supratentoriale prin metoda puncției și aspirației cu aplicarea fibrinolizei locale [19, 20].
2. În perioada de spitalizare pacienții tratați prin metoda puncției și aspirației cu aplicarea fibrinolizei locale au avut o rată de conectare la respirația dirijată mai scăzută, o perioadă de respirație dirijată semnificativ mai mică, o rată a complicațiilor postoperatorii locale mai redusă, precum și o perioadă de spitalizare mai scurtă comparativ cu pacienții tratați prin metode chirurgicale clasice deschise sau alte metode minim-invazive [20].
3. Studiul evoluției recuperării deficitului neurologic a relevat cele mai înalte valori medii ale scorului GOS pentru aprecierea stării finale după o afecțiune cerebrală acută pentru pacienții tratați prin metoda puncției și aspirației cu aplicarea fibrinolizei locale la toate etapele de evaluare, o statistică înaltă fiind atinsă față de pacienții tratați prin metode chirurgicale clasice deschise sau alte metode minim-invazive la 1 lună după intervenția chirurgicală. Recuperarea deficitului neurologic a fost de asemenea confirmată de cele mai bune rezultate ale scorului Rankin modificat pentru evaluarea independenței funcționale, precum și ale indicelui Barthel pentru estimarea performanței și stării funcționale în activitățile cotidiene obținute la etapele finale ale evaluării (6 și 12 luni) [20].
4. Analiza mortalității a demonstrat o mortalitate globală mult mai redusă pentru pacienții tratați prin metoda puncției și aspirației cu aplicarea fibrinolizei locale (19,4%) comparativ cu pacienții tratați prin metode chirurgicale clasice (50,0%) sau medicamentos (33,3%). Pacienții tratați prin metoda puncției și aspirației cu aplicarea fibrinolizei locale de asemenea au demonstrat o supraviețuire cumulativă la 36 de luni de 75% față de doar 44% pentru cei tratați prin metode chirurgicale clasice și 63% pentru cei tratați medicamentos [19, 20].
5. Analiza mortalității în funcție de localizarea hematomului a scos în evidență că metoda puncției și aspirației cu aplicarea fibrinolizei locale este metoda preferențială pentru localizări subcorticale (lobare) ale HICS, fiind asociată cu o mortalitate de doar 4,8% în aceste situații, în timp ce HICS subcorticale tratate prin metode chirurgicale clasice sau medicamentos au fost asociate cu o mortalitate de peste 40%.

6. Analiza mortalității de asemenea relevă ca HICS cu localizare mixtă au fost asociate cu o mortalitate de 28,6% la pacienții tratați medicamentos și cu o mortalitate de peste 65% la pacienții tratați chirurgical, inclusiv la cei tratați prin metoda puncției și aspirației cu aplicarea fibrinolizei locale. Rezultatele obținute sugerează că localizarea mixtă a HICS nu reprezintă o predilecție pentru aplicarea tratamentului chirurgical în lipsa unui pericol iminent pentru viața pacientului, precum și un pronostic rezervat în cazurile când intervenția este absolut necesară.
7. Pentru un beneficiu maxim al tipului de tratament aplicat, au fost elaborate următoarele criterii de selecție:
 - a. HICS cu localizare corticală, subcorticală, la 1-3cm de la cortex sau în ganglionii bazali, cu volumul minim de 30ml, erupere ventriculară minimă și $GCS \geq 8$ vor fi considerate pentru tratament preferențial prin metoda puncției și aspirației cu fibrinoliză locală.
 - b. HICS cu localizare corticală, subcorticală sau mixtă, cu volumul peste 90 ml, $GCS \leq 8$ și agravare progresivă vor fi considerate pentru evacuare prin craniotomie
 - c. HICS cu localizare în ganglionii bazali sau mixtă, peste 3 cm de la cortex, cu volumul sub 30 ml și $GCS \geq 8$ vor fi tratate medicamentos.
8. Problema științifică soluționată în teză prin determinarea utilității tratamentului chirurgical al HICS supratentoriale prin metoda puncției și aspirației cu aplicarea fibrinolizei locale a permis elaborarea unui algoritm eficient al procesului de tratament al pacienților cu HICS supratentoriale în unitățile de profil neurologic și neurochirurgical în Republica Moldova [19].

Recomandări practice:

9. Toți pacienții cu manifestări suspecte pentru HICS necesită o evaluare complexă conform algoritmului elaborat indiferent de perioada hematomului. Consultul neurologic specializat este obligatoriu, iar internarea pacienților cu HICS în secțiile specializate de Terapie Intensivă sau Stroke majorează șansele pentru supraviețuire și oferă posibilitatea unei recuperări mai rapide a deficitului neurologic.
10. După externarea din instituțiile specializate, pacienții cu HICS necesită evaluări neurologice în dinamică la perioade de 1, 3, 6 și 12 luni, precum și în cazul agravării simptomatologiei în scopul estimării deficitului neurologic și stării funcționale, precum și profilaxiei unor potențiale recidive prin controlul factorilor de risc și maladiilor asociate.

LISTA LUCRĂRILOR PUBLICATE LA TEMA TEZEI

1. Condrea E, Timirgaz V, Groppa S, Codreanu I, Rotaru N. Local fibrinolysis in spontaneous supratentorial hematomas: comparison with surgical and medical treatment. *Interventional Neurology*. 2016, vol. 5, no. 3-4, p.165-173 (ISSN: 1664-9737).
2. Condrea E, Timirgaz V, Rotaru N, Groppa S. Spontaneous intracerebral supratentorial hemorrhage: general aspects and updates in surgical treatment. *Curierul Medical*. 2016; vol. 59, no.1, p. 41-52 (ISSN 1857-0666).
3. Condrea E. Rolul chirurgiei minim invazive în tratamentul hematoamelor intracerebrale spontane. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2013, vol. 38, no. 2, p. 127-132.
4. Condrea E. Tratamentul conservativ versus tratamentul chirurgical în cazul hematoamelor intracerebrale spontane. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2013, vol. 38, no. 2, p.150-155.
5. Condrea E., Safta R., Timirgaz V. et al. Local Fibrinolysis for Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. Abstract book of the 15th World Congress of Neurosurgery, September 8-13, 2013, Seoul, Korea, FA 2900.
6. Condrea E., Timirgaz V. Fibrinoliza locală: revista literaturii și cazuri clinice. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2011, vol. 29, no. 1, p. 204-208.

ADNOTARE

Condrea Eugeniu

”Tratamentul chirurgical al hematoamelor intracerebrale spontane supratentoriale”

Teză de doctor în medicină, Chişinău 2017

Structura tezei: lucrarea este expusă pe 179 pagini de text imprimat, constă din introducere, 4 capitole, concluzii generale și recomandări practice, rezumat în limbile română, rusă, engleză și indice bibliografic cu 277 de referințe, include 43 de figuri, 21 tabele, 4 formule și 2 anexe (brevete de invenție). Rezultatele obținute au fost discutate în cadrul a 6 foruri științifice locale și internaționale, fiind publicate de asemenea în 6 lucrări științifice, inclusiv 2 fără coautori și 5 în ediții recenzate.

Cuvinte cheie: hematom intracerebral spontan, hematom intracerebral spontan supratentorial, tratament chirurgical minim invaziv, puncție și aspirație, fibrinoliză locală

Domeniul de studiu: neurochirurgie 321.21

Scopul lucrării: Determinarea eficienței tratamentului chirurgical minim invaziv al HICS prin metoda puncției și aspirației cu aplicarea fibrinolizei locale.

Obiectivele lucrării: Evaluarea utilității și eficacității puncției și aspirației cu aplicarea fibrinolizei locale în tratamentul HICS. Evaluarea rezultatelor spitalizării și evoluție postoperatorii la pacienții cu HICS supratentoriale tratați prin metoda puncției și aspirației cu aplicarea fibrinolizei locale comparativ cu cei tratați prin metodele chirurgicale clasice deschise sau medicamentos. Studiul evoluției recuperării deficitului neurologic la pacienții cu HICS supratentoriale după aplicarea puncției și aspirației cu fibrinoliză locală.

Noutatea și originalitatea științifică. Au fost elaborate principiile de tratament a HICS supratentoriale cu localizare diferită prin utilizarea puncției și aspirației cu aplicarea fibrinolizei locale. A fost elaborat protocolul efectuării fibrinolizei locale în funcție de etiologia HICS supratentoriale. În baza estimării a fost demonstrată eficiența și inofensivitatea utilizării metodei de puncție și aspirație cu aplicarea fibrinolizei locale în chirurgia HICS supratentoriale. A fost implementat tratamentul chirurgical minim invaziv al HICS supratentoriale prin puncție și aspirație cu fibrinoliză locală.

Problema științifică soluționată: A fost determinată utilitatea tratamentului chirurgical al HICS supratentoriale prin metoda puncției și aspirației cu aplicarea fibrinolizei locale. A fost elaborat un algoritm eficient al procesului de tratament al pacienților cu HICS supratentoriale în unitățile de profil neurologic și neurochirurgical în Republica Moldova.

Semnificația teoretică a studiului. Au fost determinate aborduri diferențiate de tratament prin puncție și aspirație cu fibrinoliză locală în funcție de localizarea HICS supratentoriale. Metoda aplicată de înlăturare a HICS supratentoriale permite micșorarea semnificativă a duratei intervenției, traumatismului intervenției și reducerea frecvenței complicațiilor postoperatorii. Aplicarea puncției și aspirației cu fibrinoliză locală în HICS supratentoriale contribuie la micșorarea letalității și ameliorarea rezultatelor funcționale, scurtarea perioadei de tratament și reabilitare la acest grup de pacienți.

Valoarea aplicativă a lucrării constă în utilizarea puncției și aspirației HICS supratentoriale cu aplicarea fibrinolizei locale la pacienții cu patologie concomitentă gravă și sub anestezie locală, fapt care contribuie la micșorarea riscurilor intervenției chirurgicale.

Implementarea rezultatelor științifice. Principalele rezultate ale studiului sunt aplicate în procesul didactic al Catedrei Neurochirurgie a IP USMF „Nicolae Testemițanu” și implementat în activitatea curativă a IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie din Republica Moldova.

РЕЗЮМЕ

Кондря Евгений

” Хирургическое лечение внутримозговых спонтанных супратенториальных гематом”

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, Кишинёв, 2017

Структура диссертации: работа изложена на 179 странице печатного текста, и содержит введение, 4 главы, общие выводы и практические рекомендации, резюме на румынском, русском и английском языках, библиографию из 277 источников, 43 фигуры, 21 таблицы, 4 формулы и 2 приложения. Полученные результаты были обсуждены в рамках 6-ти местных и международных научных форумах, а также опубликованы в 6 научных работах, включая 2-х без соавторов и 5-х в рецензируемых изданиях.

Ключевые слова: спонтанная внутричерепная гематома, спонтанная внутримозговая супратенториальная гематома, хирургическое минимально-инвазивное лечение, пункция и аспирация, локальный фибринолиз.

Область исследования: нейрохирургия 321.21

Цель работы: оценка полезности и эффективности пункции и аспирации с применением локального фибринолиза при лечении спонтанных супратенториальных внутримозговых гематом (ССВГ).

Задачи исследования: оценка полезности и эффективности пункции и аспирации с применением локального фибринолиза при лечении спонтанных супратенториальных внутримозговых гематом (ССВГ). Оценка результатов и послеоперационного развития госпитализации у пациентов с ССВГ леченных методом пункции и аспирации с локальным применением фибринолиза. Установить критерии выбора оптимального вида лечения в зависимости от расположения ССВГ и разработать алгоритм для лечения ССВГ в специализированных неврологических и нейрохирургических подразделениях.

Научная новизна и оригинальность работы. Были разработаны принципы лечения ССВГ различного расположения при помощи пункции и аспирации, с применением локального фибринолиза. Был разработан протокол выполнения локального фибринолиза, в зависимости от локализации супратенториальной ССВГ. На основе комплексной оценки были доказаны эффективность и безвредный характер метода пункции и аспирации, с применением локального фибринолиза в хирургии ССВГ.

Научная проблема решаемая в диссертации Была установлена эффективность хирургического лечения ССВГ методом пункции и аспирации с локальным фибринолизом. Был разработан эффективный алгоритм лечения больных с ССВГ в специализированных неврологических и нейрохирургических подразделениях в Молдове

Теоретическая значимость исследования. Были определены различные способы лечения с применением пункции и аспирации с локальным фибринолизом, в зависимости от расположения ССВГ. Применяемый метод удаления ССВГ позволяет значительно сократить время хирургического вмешательства, уменьшить травматичность операции и частоту послеоперационных осложнений.

Прикладная значимость работы состоит в применении пункции и аспирации ССВГ с локальным фибринолизом для пациентов с одновременной тяжелой патологией и под локальной анестезией, то что приводит к уменьшению риска хирургического вмешательства.

Внедрение в практику результатов исследования. Главные результаты данного исследования применяются в процессе преподавания на Кафедре Нейрохирургии ГУМФ им. Николая Тестемицану и внедряются в лечебной практике Института Неврологии и Нейрохирургии Республики Молдова.

SUMMARY

Condrea Eugeniu

“Surgical treatment of spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage”

Doctoral thesis in medicine, Chisinau, 2017

Structure of thesis: the work is presented on 179 pages of printed text and includes an introduction, 4 chapters, conclusions and practical recommendations, a bibliography list of 277 references as well as summaries in Romanian, Russian and English. The thesis contains 43 figures, 21 tables, 4 formulas and 2 annexes. The materials have been presented and discussed at the 6 local and international scientific conferences, being also published within 6 articles, including 2 publications as a single author and 5 publications in peer-reviewed journals.

Keywords: spontaneous intracerebral hemorrhage, supratentorial intracerebral hemorrhage, minimally invasive surgical treatment, puncture and aspiration, local fibrinolysis

Field of study: neurosurgery 321.21

The purpose of the study: Assessment of the efficiency of minimally invasive surgical treatment with puncture and aspiration of SICH applying local fibrinolysis.

Objectives: evaluation of the usefulness and effectiveness of puncture and aspiration method with application of local fibrinolysis in the treatment of spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage (SICH). Evaluation of results and development of postoperative hospitalization in patients with SICH treated using puncture and aspiration method with local fibrinolysis, compared to those treated by conventional methods. Establishing of the selection criteria for the optimal type of treatment depending on the location SICHs and algorithm development for the treatment of SICH in neurological and neurosurgical specialized units.

Novelty and scientific originality. The results of this study have allowed developing a treatment strategy for supratentorial SICH of different locations, as well as defining the role of the puncture and aspiration method with application of local fibrinolysis among the treatment options of such patients. A protocol of local fibrinolysis based on the location of supratentorial SICH has also been developed. Relying on complex evaluation of a variety of factors such as detailed evaluation of perifocal brain tissue and cerebral meninges as well as close monitoring of cerebral hypertensive and dislocation syndrome using dynamic cerebral CT scans, we demonstrated the effectiveness and safety of puncture and aspiration method with the use of local fibrinolysis. A formal protocol for minimally invasive surgical treatment of supratentorial SICH using puncture and aspiration method with local fibrinolysis is being proposed in this regard.

Scientific problem solved in thesis: It was determined the usefulness of surgical treatment of supratentorial SICH using puncture and aspiration method with local fibrinolysis. It was developed an efficient algorithm of the process of treatment of patients with supratentorial SICH in neurological and neurosurgical specialized units in Moldova..

Theoretical significance of the study was related to outlining a variety of surgical approaches suitable for puncture and aspiration treatment method with local fibrinolysis, depending on the location of supratentorial SICH. The thesis has also provided a foreground for a variety of new studies related to minimally invasive neurosurgical techniques.

The translational research value consists of technique suitability for treating supratentorial SICH in a wide variety of patients, including in those with serious underlying diseases as well as the option of being performed under local anesthesia in such situations.

Implementation of scientific results. The results of the study have been applied to the therapy guidelines of SICH used at the Institute of Neurology and Neurosurgery in the Republic of Moldova as well as to the study curriculum at the State University of Medicine and Pharmacy "Nicolae Testemițanu" from the Republic of Moldova.

BIBLIOGRAFIE

1. Teleanu D.M., Constantinescu A.I. Management of spontaneous intracerebral hemorrhage – a review. *Roman. J. Neurol.* 2014, vol. 13, no. 1, p. 12-16.
2. Fiorella D., Zuckerman S., Khan I. et al. Intracerebral Hemorrhage: a common and devastating disease in need of better treatment. *World. Neurosurg.* 2015, vol. 84, no. 4, p. 1136-1141.
3. Sacco S., Marini C., Toni D. et al. Incidence and 10-year survival of intracerebral hemorrhage in a population-based registry. *Stroke.* 2009, vol. 40, no. 2, p. 394-399.
4. Mendelow A.D., Gregson B.A., Fernandes H.M. et al. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): a randomised trial. *Lancet.* 2005, vol. 365, no. 9457, p. 387-397.
5. Prasad K., Mendelow A., Gregson B. Surgery for primary supratentorial intracerebral haemorrhage. *Cochrane. Database. Syst. Rev.* 2009, no. 1, CD000200.
6. Steiner T., Petersson J., Al-Shahi Salman R. et al. European research priorities for intracerebral haemorrhage. *Cerebrovasc. Dis.* 2011, vol. 32, no. 5, p. 409-419.
7. Groppa S., Zota E. Managementul factorilor de risc modificabili pentru accidente vasculare cerebrale. *Revista de Știință, Inovare, Cultură și Artă „Akademos”.* 2008, no. 3, p. 70-74.
8. Vespa P., McArthur D., Miller C. et al. Frameless stereotactic aspiration and thrombolysis of deep intracerebral hemorrhage is associated with reduction of hemorrhage volume and neurological improvement. *Neurocrit. Care.* 2005, vol. 2, no. 3, p. 274-281.
9. Chen X., Chen W., Ma A. et al. Frameless stereotactic aspiration and subsequent fibrinolytic therapy for the treatment of spontaneous intracerebral haemorrhage. *Br. J. Neurosurg.* 2011, vol. 25, no. 3, p. 369-375.
10. Mould W., Carhuapoma J., Muschelli J. et al. Minimally invasive surgery plus recombinant tissue-type plasminogen activator for intracerebral hemorrhage evacuation decreases perihematoma edema. *Stroke.* 2013, vol. 44, no. 3, p. 627-634.
11. Rohde V., Uzma N., Rohde I. et al. Fibrinolytic therapy versus craniotomy for anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2009, vol. 111, no. 6, p. 518-522.

12. Zhou X., Chen J., Li Q. et al. Minimally invasive surgery for spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke*. 2012, vol. 43, no. 11, p. 2923-2930.
13. Wang W., Jiang B., Liu H. et al. Minimally invasive craniopuncture therapy vs. conservative treatment for spontaneous intracerebral hemorrhage: results from a randomized clinical trial in China. *Int. J. Stroke*. 2009, vol. 4, no. 1, p. 11-16.
14. Kim Y.Z., Kim K.H. Even in patients with a small hemorrhagic volume, stereotactic-guided evacuation of spontaneous intracerebral hemorrhage improves functional outcome. *J. Korean. Neurosurg. Soc*. 2009, vol. 46, no. 2, p. 109-115.
15. Zhou H., Zhang Y., Liu L. et al. A prospective controlled study: minimally invasive stereotactic puncture therapy versus conventional craniotomy in the treatment of acute intracerebral hemorrhage. *BMC Neurol*. 2011, vol. 11, article 76.
16. Pantazis G., Tsitsopoulos P., Mihas C. et al. Early surgical treatment vs conservative management for spontaneous supratentorial intracerebral hematomas: A prospective randomized study. *Surg. Neurol*. 2006, vol. 66, no. 5, p. 492-502.
17. Morgenstern L., Hemphill J., Anderson C. et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2010, vol. 41, no. 9, p. 2108-2129.
18. Aguilar M.I., Freeman W.D. Spontaneous intracerebral hemorrhage. *Semin. Neurol*. 2010, vol. 30, no. 5, p. 555-564.
19. Condrea E., Timirgaz V., Rotaru N., Groppa S. Spontaneous intracerebral supratentorial hemorrhage: general aspects and updates in surgical treatment. *Curierul Medical*. 2016, vol. 59. No. 1, p. 41-52
20. Condrea E., Timirgaz V., Groppa S. et al. Local Fibrinolysis in Spontaneous Supratentorial Hematomas: Comparison with Surgical and Medical Treatment. *Interv Neurol*. 2016, vol. 5, no. 3-4, p.165-173.

CONDREA EUGENIU

**TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL HEMATOAMELOR
INTRACEREBRALE SPONTANE SUPRATENTORIALE**

321.21 - neurochirurgia

Autoreferatul tezei de doctor în medicină

Aprobat spre tipar: 07.04.2017

Formatul hârtiei 60x84 1/16

Hârtie ofset. Tipar ofset.

Tirajul 50 ex.

Coli te dipar: 1,75

Comanda Nr 260

Centrul Editorial-Poligrafic al Universității de Stat din Moldova
Str. Alexei Mateevici, 60, Chișinău, MD-2009