

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE  
AL REPUBLICII MOLDOVA  
IP UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„NICOLAE TESTEMIȚANU”**

Cu titlu de manuscris  
C.Z.U: 616.381-001.31-005.1-089

**ANESTE EDUARD**

**HEMOPERITONEUL TRAUMATIC:  
PARTICULARITĂȚI DIAGNOSTICO-CURATIVE ȘI  
EVOLUTIVE**

**321.13 –CHIRURGIE**

Autoreferatul tezei de doctor în științe medicale

Chișinău, 2019

Teza a fost elaborată la Catedra de Chirurgie nr.1 „Nicolae Anestiadi” a IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova.

**Conducător științific:**

**Rojnoveanu Gheorghe** dr.hab.șt.med., profesor universitar

**Consultant științific:**

**Tagadiuc Olga** dr.hab.șt.med., conferențiar universitar

**Referenți oficiali:**

**Cotîrleț Adrian** dr.șt.med., profesor universitar(România)

**Caragia Svetlana** dr.șt.med.

**Componenta consiliului științific:**

**Ghidirim Gheorghe**,președinte, dr. hab. șt. med., prof. univ., acad. al AȘM

**Jalbă Alexandru**,secretar științific, dr. șt. med., conferențiar universitar

**Belic Olga**, membru, dr. hab. șt. med., conferențiar universitar

**Balica Ion**, membru, dr. hab. șt. med., conferențiar universitar

**Gudumac Valentin**,membru, dr. hab. șt. med., profesor universitar

Susținerea va avea loc la 6 februarie 2020, ora 14:00 în ședința Consiliului științific specializat D 321.13-136 al IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova (bd. Ștefan cel Mare și Sfânt 165, MD-2004, Chișinău).

Teza de doctor și autoreferatul pot fi consultate la biblioteca IP Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” și pe pagina web a ANACEC ([www.cnaa.md](http://www.cnaa.md)).

Autoreferatul a fost expedit la 26 decembrie 2019.

Secretar științific al Consiliului științific specializat,

**Jalbă Alexandru**,

dr. șt. med., conferențiar universitar

Conducător științific,

**Rojnoveanu Gheorghe**,

dr.hab.șt.med., profesor universitar

Consultant științific:

**Tagadiuc Olga**,

dr.hab.șt.med., conferențiar universitar

Autor,**Aneste Eduard**

## CUPRINS

Reperle conceptuale ale cercetării.....	2
Actualitatea temei.....	2
Descrierea situației în domeniul de cercetare și identificarea problemelor de cercetare.....	2
Metodologia cercetării științifice.....	3
Conținutul tezei.....	6
1. Aspecte patofiziologice, clinice, diagnostice și de evoluție ale hemoperitoneului posttraumatic.....	6
2. Caracteristica generală a materialului de studiu și metodele de investigare....	6
2.1. Noțiuni de referință, caracteristica generală a studiului, proiectarea eșantionului de cercetare.....	6
2.2. Studiul experimental – material și metode de cercetare.....	6
2.3. Studiul clinic. Metodologia de cercetare. Caracteristica generală a lotului de pacienți.....	7
2.4. Metodele de investigații și analiza statistică a rezultatelor.....	7
3. Studiul consecințelor hemoperitoneului în model experimental.....	7
3.1. Determinarea influenței sângelui intraabdominal asupra apariției procesului aderențial.....	7
3.2. Analiza toxicității absorbției hemoperitoneului în modelul experimental pe șobolani.....	8
4. Studiul clinic al hemoperitoneului la pacienții traumatizați.....	10
4.1. Studiarea modificărilor evolutive clinico-paraclinice a absorbției hemoperitoneului la traumatizații cu leziuni închise ale organelor parenchimoase abordați nonoperator.....	10
4.2. Analiza comparativă a parametrilor clinici, imagistici și de laborator în funcție de severitatea leziunii organului traumatizat.....	18
5. Analiza corelativă a factorilor ce caracterizează evoluția traumatizaților cu hemoperitoneu tratați nonoperator și conduita terapeutică a acestora.....	21
5.1. Analiza corelativă a factorilor ce caracterizează evoluția stării traumatizaților cu hemoperitoneu tratați nonoperator.....	21
5.2. Conduita diagnostică-curativă a pacienților cu hemoperitoneu posttraumatic prin prisma rezultatelor obținute.....	21
Concluzii generale și recomandări.....	23
Bibliografie.....	25
Lista publicațiilor la tema tezei.....	28
Adnotare (în română, rusă și engleză).....	31

## REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

**Actualitatea temei.** Traumatismul reprezintă una dintre cele mai complexe probleme medicale și sociale ale contemporaneității, precum și cea mai frecventă cauză de moarte prematură și dizabilitate, având, în același timp, un cost înalt pentru societate [1]. Conform datelor OMS se estimează că, din toate decesele înregistrate în lume aproximativ 10% sunt datorate traumatismelor. Trauma se află în topul celor cinci cauze de deces în lume. Conform datelor OMS locul traumatismului variază între trei și cinci în acest cadru, primele poziții fiind ocupate de bolile cardiovasculare și oncologice în structura mortalității [2-4]. În Republica Moldova se constată o incidență a traumatismelor de circa 5000 la 100000 locuitori, iar în ultimele două decenii frecvența acestora a crescut cu 15-20%, mortalitatea prin traumatisme rămânând stabil pe locul III după decesele prin boli cardiovasculare și procese neoplazice, și pe locul I – printre persoanele tinere apte de muncă [5].

**Descrierea situației în domeniul de cercetare și identificarea problemelor de cercetare.** Circa 75% din traumatismele închise izolate ale splinei și ficatului sunt asociate cu hemoperitoneu [6; 7]. Gh. Ghidirim și coautorii (2009) într-un studiu autohton menționează prezența hemoperitoneului în volum de 100-500 ml la 71,4% pacienți cu traumatisme hepatice sau lienale [8; 9]. În cazul traumatismelor izolate hemoperitoneul este mai frecvent în cazul leziunilor splenice, comparativ cu cele hepatice [6; 10]. Volumul hemoperitoneului corelează direct cu severitatea leziunii splinei sau ficatului, însă în cazul leziunilor splenice este semnificativ mai mare, comparativ celor hepatice [6].

Deși este o complicație frecventă a traumatismului abdominal, în literatura de specialitate sunt puține date referitor la managementul pacienților cu hemoperitoneu posttraumatic, cel mai frecvent fiind abordat pacientul holistic. Rata crescută de complicații perioperatorii a determinat schimbarea paradigmei de la procedeele operatorii la atitudinea nonoperatorie, în special la pacienții cu traumă abdominală închisă, stabili hemodinamic [11; 12]. Sunt două abordări ale hemoragiei intraperitoneale cauzată de traumatism abdominal închis: operator și nonoperator [13-15]. Ghidurile recente indică „standardul de aur” pentru pacienții cu traumatism abdominal închis, hemodinamic stabili – monitorizare nonoperatorie [14]. În prezent, managementul selectiv nonoperator al leziunilor organelor parenchimotoase la pacienții hemodinamic stabili reprezintă o strategie unanim acceptată [16]. Circa 71-89% dintre toți pacienții cu traumatisme abdominale închise și leziune a organelor parenchimotoase, având o hemodinamică stabilă, sunt abordați nonoperator, cu o rată a succesului cuprinsă între 85% și 94% [17; 12]. Atitudinea față de hemoperitoneul posttraumatic rămâne și în continuare o problemă discutabilă în pofida faptului că, hemoperitoneul sub 500 ml este inclus în criteriile de inițiere ale TNO conform consensului Asociației Americane de Chirurgie a Traumei, de rând cu stabilitatea

hemodinamică și o valoare a indexului de șoc Algower sub 1, necesitatea perfuziei de cristaloiți mai mică de 2000 ml și de concentrat eritrocitar sub 2 unități timp de 2 ore de la spitalizare sau mai mică de 4 unități timp de 24 ore [18; 19]. Hemoperitoneul nu este considerat criteriu ce poate aprecia succesul TNO, iar volumul de 500 ml propus de alți autori nu reprezintă limita maximă pentru aplicarea tratamentului conservativ [17]. Posibilitatea teoretică a extinderii indicațiilor pentru aplicarea TNO la pacienții cu hemoperitoneu ar aduce beneficiile menționate de majoritatea autorilor, cum ar fi: 1) necesarul scăzut de hemotransfuzii, comparativ cu pacienții operați; 2) posibilitatea de a stabili chirurgical alte leziuni extraabdominale asociate majore (ale locomotorului și cranio-cerebrale); 3) reducerea mortalității și evitarea complicațiilor postoperatorii [20]. Mai mulți autori menționează faptul că, sunt destul de înalte ratele de succes la pacienții cărora le-a fost aplicat TNO, având leziuni hepatice și lienale de gradul IV-V, conform AAST și hemoperitoneu marcat, importanță având aplicarea tratamentului volemic precoce și a hemotransfuziilor, dar nu gradul de leziune a organului și volumul hemoperitoneului [21]. Mai mult ca atât, faptul că în ultimul timp alături de creșterea vertiginosă a numărului de pacienți abordați nonoperator, concomitent se observă o diminuare a utilizării lavajului peritoneal diagnostic, atât ca metodă diagnostică, cât și cu scopul drenării acumulărilor de sânge din cavitatea peritoneală. Acest fapt subliniază și mai mult actualitatea studierii efectelor hemoperitoneului asupra organismului [22], care a servit argument pentru inițierea acestei cercetări.

**Scopul studiului:** Argumentarea clinico-paraclinică a inofensivității absorbției hemoperitoneului posttraumatic la traumatizații cu leziuni închise ale organelor parenchimotoase abordați nonoperator.

#### **Obiectivele studiului:**

1. Studiarea literaturii de specialitate referitoare la particularitățile managementului traumatizațiilor cu hemoperitoneu și a modificărilor patofiziologice și clinice de evoluție a sângelui din cavitatea peritoneală.
2. Aprecierea în experiment a consecințelor locale intraperitoneale și sistemice ale hemoperitoneului posttraumatic.
3. Analiza modificărilor evolutive clinico-paraclinice ale hemoperitoneului la traumatizații cu leziuni intraabdominale închise ale organelor parenchimotoase tratați nonoperator.
4. Argumentarea obiectivă a inofensivității absorbției sângelui intraperitoneal prin analiza modificărilor locale și sistemice pe modele experimentale și studiu clinic prin schimbările imagistice și a examinărilor de laborator cercetate.

**Metodologia cercetării științifice.** Cercetarea se bazează pe 2 direcții: 1) studiu preclinic ce include 34 șobolani divizați în 2 loturi: lotul I (HP + TNO) (n=17), la care a fost indus hemoperitoneul și abordați conservativ; lotul II (LE)

(n=17), la care s-a efectuat laparotomie nonterapeutică. Ulterior a fost evaluat procesul aderențial intraabdominal, analizate rezultatele testelor biochimice și bacteriologice ale raclatelor peritoneale și ganglionilor limfatici mezenteriali; 2) studiu clinic de cohortă, prospectiv care a inclus 59 traumatizați cu hemoperitoneu posttraumatic cauzat de traumatism abdominal închis cu leziunea organelor parenchimotoase intraabdominale, tratați în cadrul IMSP Institutul de Medicină Urgentă în anii 2011-2016. Pacienții au fost supravegheați clinic, paraclinic (imagistic, biochimic) pe parcursul tratamentului nonoperator.

**Noutatea și originalitatea științifică a rezultatelor obținute.** Pe modele experimentale a fost analizată evoluția hemoperitoneului prin studierea caracteristicilor procesului aderențial, parametrilor de intoxicație și translocării bacteriene. A fost efectuată o analiză detaliată a evoluției hemoperitoneului posttraumatic la pacienții cu traumatism abdominal închis tratați nonoperator prin studierea aspectelor clinice, imagistice, biochimice și de intoxicație conform unui protocol structurat. A fost demonstrat că evoluția hemoperitoneului posttraumatic asociat leziunilor ficatului și splinei indiferent de gradul de severitate a leziunii și volumul sângelui intraperitoneal nu prezintă diferențe statistice semnificative după parametrii biochimici, de intoxicație, stres nitrozativ, stres oxidativ, activitate antioxidantă totală.

**Problema științifică soluționată în teză rezidă în fundamentarea științifică a inofensivității hemoperitoneului în model experimental și studiu clinic, fapt ce a confirmat oportunitatea abordării nonoperatorii sigure la pacienții cu traumatism abdominal închis și hemoperitoneu asociat leziunilor de ficat și splină de gr.III-IV conform AAST și a contribuit la optimizarea managementului acestor pacienți.**

**Importanța teoretică și valoarea aplicativă a lucrării.** Cercetarea a analizat rolul hemoperitoneului posttraumatic în evoluția pacienților cu traumatism abdominal închis. Modificările biochimice și metabolice induse de sângele intraperitoneal stratificat conform asocierii cu gradul de leziune a organelor parenchimotoase (minore, gr.I-II vs. severe, gr.III-IV). Rezultatele cercetării permit optimizarea managementului pacienților cu hemoperitoneu posttraumatic și indicarea tratamentului nonoperator la cei cu hemoperitoneu asociat leziunilor de splină și ficat de gr.III-IV. Studiul experimental a confirmat ipotezele lansate referitor la gradul de inofensivitate a hemoperitoneului comparativ cu laparotomia nonterapeutică în aspectul evoluției procesului aderențial, intoxicației și translocăției bacteriene. Aceste rezultate permit încurajarea inițierii tratamentului nonoperator la acești pacienți și evitarea intervențiilor chirurgicale inutile.

**Rezultatele științifice principale înaintate spre susținere.** Absorbția hemoperitoneului experimental modelat pe animale, analizat prin prisma formării aderențelor intraperitoneale se prezintă a fi fără consecințe semnificative. Hemoperitoneul experimental tratat nonoperator manifestă și un sindrom de

intoxicație semnificativ mai redus comparativ cu laparotomia exploratorie. În modelul experimental nu a fost determinată translocarea bacteriană nici la nivelul peritoneului, nici în ganglionii limfatici regionali, acest fapt a confirmat că hemoperitoneul experimental nu comportă risc de inflamație de origine infecțioasă prin translocare bacteriană de origine intestinală. Monitorizarea factorilor de degradare a hemoglobinei, ai stresului nitrozativ, stresului oxidativ și a parametrilor de intoxicație la traumatizații cu hemoperitoneu posttraumatic este efectuat în premieră, în literatura de specialitate lipsind astfel de studii. Analiza comparativă a acestora în funcție de severitatea leziunii organului, adică și a volumului hemoperitoneului, incontestabil dovedește, inclusiv statistic, inofensivitatea absorbției sângelui intraabdominal indiferent de volum. Volumul mediu de sânge revărsat a fost de 473 ml, monitorizat imagistic a demonstrat scădere progresivă, statistic semnificativă din ziua a 3-a și s-a absorbit în mediu către ziua a 9-a. Analiza stratificată după gradele de leziune a splinei și / sau ficatului a demonstrat că, spre ziua a 14-a nu mai sunt diferențe între loturi, deși perioada de absorbție la pacienții cu gr.III-IV de leziune a splinei și / sau ficatului conform AAST este statistic semnificativ mai lungă ( $7,66\pm 3,9$  zile *versus*  $13,95\pm 5,44$  zile,  $p<0,0001$ ). Pe parcursul monitorizării 72,9% dintre pacienții cu hemoperitoneu posttraumatic au prezentat complicații, care au apărut în mediu către ziua a 4-a, dar nu au fost determinate de prezența hemoperitoneului, ci de traumatismele asociate și complicațiile evolutive ale acestora.

**Implementarea rezultatelor științifice.** Rezultatele studiului au fost implementate în practica cotidiană a secțiilor de chirurgie din cadrul IMSP IMU și în procesul didactic al catedrei de chirurgie nr.1 „Nicolae Anestiadi” a USMF „Nicolae Testemițanu”.

**Aprobarea rezultatelor științifice.** Rezultatele obținute pe parcursul prezentului studiu au fost prezentate și discutate în cadrul forurilor științifice naționale și internaționale: a X-a Conferință internațională a tinerilor cercetători (Chișinău, 2012); Congreșele Asociației Europene de Traumă și Chirurgie de Urgență (Lyon, 2013; Frankfurt, 2014; Amsterdam, 2015; București, 2017); edițiile 35-37 ale Reuniunii chirurgilor din Moldova „Iacomi-Răzeșu” și Conferințele VI-VII Internaționale de chirurgie (Piatra-Neamț, 2013-2015); a XIX-ea sesiune a Zilelor Medicale Balcanice și al II-ea Congres de Medicină de Urgență din Republica Moldova (Chișinău, 2013); Conferința anuală a tinerilor specialiști CNȘPMU „Performanțe și perspective în urgențele medico-chirurgicale” (Chișinău, 2013); Congreșele V și VII Internaționale a studenților și a tinerilor medici *MedEspera* (Chișinău, 2014; 2018); Conferința Științifică Anuală a colaboratorilor și studenților USMF „Nicolae Testemițanu” (Chișinău, 2014); al XII-lea Congres al Asociației Chirurgilor „Nicolae Anestiadi” (Chișinău, 2015); Reuniunea Internațională de Chirurgie (Iași, 2016); Conferința Științifică „Nicolae Anestiadi – nume etern al chirurgiei basarabene” (Chișinău, 2016).

**Publicații la tema tezei.** Rezultatele studiului au fost reflectate în 24 lucrări științifice, inclusiv 6 articole și 18 teze.

**Volumul și structura tezei.** Teza este expusă pe 113 pagini și include introducere, 5 capitole, concluzii și recomandări practice, bibliografie din 277 surse și este ilustrată cu 10 tabele, 43 figuri și 5 anexe.

**Cuvinte-cheie:** traumatism abdominal închis, hemoperitoneu traumatic, tratament nonoperator

## CONȚINUTUL TEZEI

### 1. ASPECTE PATOFIZIOLOGICE, CLINICE, DIAGNOSTICE ȘI DE EVOLUȚIE ALE HEMOPERITONEULUI POSTTRAUMATIC

Acest capitol este dedicat revistei literaturii și este format din 4 subcapitole, care conțin analiza publicațiilor actuale la tema tezei. Au fost expuse dilemele și controversele în abordarea traumatizațiilor cu hemoperitoneu posttraumatic cauzat de traumatism abdominal închis cu leziunea organelor parenchimotoase. La fel, sunt analizate metodele de diagnostic în determinarea hemoperitoneului posttraumatic, beneficiile și utilitatea acestora. Sunt analizate beneficiile TNO în abordarea pacienților cu hemoperitoneu posttraumatic.

### 2. CARACTERISTICA GENERALĂ A MATERIALULUI DE STUDIU ȘI METODELE DE INVESTIGARE

**2.1. Noțiuni de referință, caracteristica generală a studiului, proiectarea eșantionului de cercetare.** Cercetarea prezentă este un studiu complex (clinic și experimental) ce are scopul de a analiza hemoperitoneul posttraumatic sub aspect clinic, patofiziologic, imagistic și curativ. Aceasta s-a desfășurat în 2 direcții: studiu pe modele experimentale și clinic. Studiul clinic a fost unul prospectiv, de cohortă, ce a inclus pacienți cu hemoperitoneu posttraumatic cauzat de leziuni ale organelor parenchimotoase în traumatisme abdominale închise, care au fost tratați nonoperator în cadrul Catedrei de Chirurgie nr.1 „Nicolae Anestiadi” a USMF „Nicolae Testemițanu” (baza Institutului de Medicină Urgentă din Chișinău) în perioada 2011-2016.

**2.2. Studiul experimental – material și metode de cercetare.** Pentru a realiza scopul și obiectivele cercetării a fost preconizat un studiu experimental pe șobolani, studiu de cohortă de prognostic și creat un eșantion reprezentativ de modele experimentale. Șobolanii au fost divizați în 2 loturi: I lot (n=17) – șobolani cu hemoperitoneu (HP), cărora le-a fost introdus intraabdominal câte 3,0 ml sânge integral de șobolan; II lot (n=17) – șobolani cu laparotomie exploratorie (LE), cărora le-a fost efectuată laparotomie medio-mediană circa 2-2,5 cm, revizia organelor abdominale. Peste 25 zile după intervenția chirurgicală primară, toți șobolanii au suportat laparotomie xifo-pubiană cu anestezie generală. Cavitatea abdominală a fost explorată pentru a aprecia prezența și extinderea procesului



aderențial, apreciat și exprimat prin scoruri speciale, ulterior animalele au fost eutanasiate prin exsanghinare cu anestezie generală, iar sângele a fost colectat pentru efectuarea studiului biochimic. De la fiecare animal s-au recoltat probe de pe seroasa peritoneală și însămânțate pe culturi, și prelevați ganglioni limfatici mezenteriali pentru examen bacteriologic.

**2.3. Studiul clinic. Metodologia de cercetare. Caracteristica generală a lotului de pacienți.** Studiul a cuprins 59 de pacienți cu leziuni închise ale organelor parenchimotoase și hemoperitoneu posttraumatic confirmat imagistic și care au fost tratați nonoperator. Toți pacienții au fost evaluați clinic și paraclinic, inclusiv imagistic conform protocolului elaborat. Vârsta medie a pacienților a fost  $37,49 \pm 15,27$  ani. Au predominat bărbații – 43(72,9%) în raport cu femeile – 16(27,1%), iar în vârsta aptă de muncă (21-60 ani) au fost majoritatea traumatizaților – 46(78%). Mecanismele traumatice constatate au fost catatraumatismele, în număr de 16(27,1%), accidentele rutiere, în număr de 29(49,2%) și constituind cea mai mare pondere dintre toate 3 mecanisme de bază. Din totalul pacienților din studiu 14(23,7%) au fost agresați. Majoritatea a fost constituită din politraumatizați 47(79,7%), iar cota parte a traumatismului izolat a constituit, corespunzător, 12(20,3%) pacienți ( $p < 0,05$ ). Leziunile intraabdominale la politraumatizații din cercetarea prezentă au fost asociate cel mai frecvent cu traumatisme toracice în 44(76,3%) cazuri, cu traumatisme cranio-cerebrale – în 23(39%), iar cu cele locomotorii – doar în 15(23,7%) cazuri. Valoarea medie a scorului ISS a constituit  $22,92 \pm 11,92$ . Indicele RTS a constituit  $7,35 \pm 1,0$  la pacienții cu hemoperitoneu din lotul studiat, iar indicele TRISS, respectiv,  $90,42 \pm 18,28$ . Cauza hemoperitoneului posttraumatic la pacienții din lotul de cercetare a fost cel mai frecvent leziunea lienală (LL), diagnosticată la 47(79,7%) pacienți, leziunea hepatică (LH) a fost determinată la 25(42,37%), iar leziunea renală (LR) – la 8(13,6%) pacienți. În 13(22%) cazuri LL au fost combinate cu LH. Leziunile renale au fost asociate cu LL în 5(8,5%) cazuri, iar în alte 3(5,1%) cazuri s-au constatat asocieri multiple ale LL, LH și LR.

**2.4. Metodele de investigații și analiza statistică a rezultatelor.** În subcapitol sunt descrise metodele imagistice și biochimice de diagnostic utilizate în studiu.

### **3. STUDIUL CONSECINȚELOR HEMOPERITONEULUI ÎN MODEL EXPERIMENTAL**

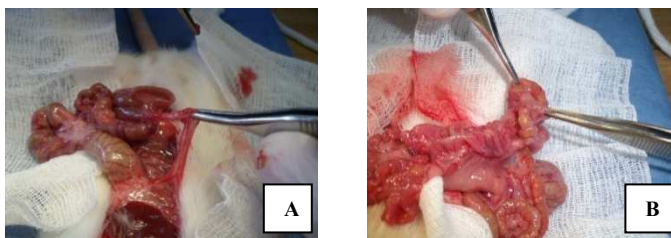
**3.1. Determinarea influenței sângelui intraabdominal asupra apariției procesului aderențial.** În total au dezvoltat aderențe 19 animale: 17(100%) șobolani din lotul II cu laparotomie exploratorie (LE) și doar 2(13,3%) șobolani din lotul I cu hemoperitoneu (HP). Conform numărului, în lotul cu laparotomie exploratorie au fost apreciate semnificativ mai multe ( $n=71$ ) aderențe intraperitoneale comparativ cu lotul șobolanilor cu hemoperitoneu ( $n=2$ )

( $p < 0,0001$ ). Localizarea, grosimea, rezistența și vascularizarea aderențelor din ambele loturi este prezentată comparativ în tabelul 1.1.

**Tabelul 1.1. Caracteristica procesului aderențial la animalele din lotul experimental conform gradației E. Moreno (adaptată de W. Arung) [23]**

Caracteristica aderențelor	Lotul I (HP), n=15	Lotul II (LE), n=17	Valoarea p
<i>Localizarea:</i> - Parietale	0	9	$p < 0,05$
-Viscerale	2	62	$p < 0,05$
<i>Grosimea aderențelor:</i> <3 mm	2	54	$p < 0,05$
>3 mm	0	17	$p < 0,05$
<i>Rezistența:</i> Tipul 0	13	0	$p < 0,05$
Tipul I	1	19	$p < 0,05$
Tipul II	1	35	$p < 0,05$
Tipul III	0	17	$p < 0,05$
<i>Vascularizarea:</i> Da	0	17	$p < 0,05$
Nu	2	54	$p < 0,05$
TOTAL, n	2	71	$p < 0,05$

Extinderea procesului aderențial din cavitatea abdominală în funcție de suprafața afectată s-a apreciat conform scorului Binda [23] și s-au determinat aderențe semnificativ mai extinse în lotul șobolanilor LE (Fig.1A,B).



Procesul de debridare a aderențelor la animalele din ambele loturi, în funcție de efortul aplicat pentru a desprinde aderența de organul aderat, a fost specificat pe grade conform clasificării Zühkle [24]. Evaluarea complexă a procesului aderențial prin prisma scorurilor enumerate demonstrează că, hemoperitoneul propriu-zis nu determină apariția aderențelor, cauza fiind leziunea peritoneului. În același timp, comparația laparotomiei nonterapeutice cu hemoperitoneul tratat conservativ în experiment s-a efectuat pentru a accentua rolul tratamentului nonoperator.

**3.2. Analiza toxicității absorbției hemoperitoneului în modelul experimental pe șobolani.** La evaluarea rezultatelor investigațiilor biochimice s-au constatat diferențe statistic veridice între nivelul acestora la animalele din loturile I și II a nivelului SMMM, unde valorile au fost cu 16% mai mici la animalele cu hemoperitoneu ( $p < 0,05$ ). Totodată, nu s-au constatat diferențe statistic concludente

în privința conținutului de proteine (+4%,  $p>0,05$ ) și a nivelului ureei (23%,  $p>0,05$ ) în serul sangvin al animalelor din lotul I (HP). Însă rezultatele prezintă o intensitate ridicată a proceselor de degradare a proteinelor la animalele laparotomizate (lotul II) și acumularea produselor oxidării incomplete a acestora (SMMM). Rezultatele permit a contura două cauze de majorare a nivelului SMMM lotul II (LE): 1) dezvoltarea procesului inflamator postoperator, ce conduce la amplificarea scindării elementelor structurale tisulare care, în urma inflamației, majorează eliminările în circuitul sangvin a produselor catabolice; 2) dezvoltarea procesului aderențial, ca urmare a mecanismelor reparatorii determină intensificarea metabolismului țesutului conjunctiv, inclusiv al proteinelor fibrilare.

Datele analizelor bacteriologice din frotiurile prelevate de la animalele din ambele loturi au prezentat rezultate negative. Acest fapt a demonstrat lipsa creșterii de colonii bacteriene în frotiurile prelevate din lichidul intraperitoneal și din nodulii limfatici mezenteriali. Astfel, cercetările bacteriologice demonstrează că hemoperitoneul modelat experimental nu comportă risc de inflamație de origine infecțioasă, manifestată prin translocăție bacteriană în caz de parază intestinală sau prin infectarea sângelui din abdomen.

În concluzie, absorbția hemoperitoneului modelat pe animale, analizat prin prisma formării aderențelor intraperitoneale se prezintă a fi fără consecințe semnificative. Numărul aderențelor, gradul, grosimea, rezistența, vascularizarea, dar și extinderea acestora au fost semnificativ mai scăzute în lotul animalelor cu hemoperitoneu abordat nonoperator comparativ cu acestea în lotul animalelor care au suportat laparotomie exploratorie. Rezultatele cercetărilor experimentale au demonstrat influența statistic semnificativ negativă a laparotomiei nonterapeutice în dezvoltarea procesului aderențial abdominal comparativ cu hemoperitoneul tratat nonoperator. Astfel, apariția aderențelor intraperitoneale la animalele cu hemoperitoneu este cauzată de leziunea peritoneului parietal și/sau visceral în urma intervenției chirurgicale și nu este cauzată de fibrina din serul sanguin extravazat în cavitatea peritoneală, cum a fost considerat anterior. În același timp, evaluarea toxicității hemoperitoneului experimental tratat nonoperator comparativ cu laparotomia exploratorie a demonstrat creșteri pronunțate a factorilor de intoxicație în lotul de animale cu laparotomie exploratorie, fapt explicat prin procesul aderențial intraperitoneal în dezvoltare, dar și procesele reparatorii pe parcursul perioadei postoperatorii. Astfel, hemoperitoneul experimental tratat nonoperator manifestă și un sindrom de intoxicație semnificativ mai redus comparativ cu laparotomia exploratorie. În hemoperitoneul experimental nu a fost determinată translocarea bacteriană nici la nivelul peritoneului, nici în ganglionii limfatici regionali, acest fapt a confirmat că hemoperitoneul nu comportă risc de inflamație de origine infecțioasă prin translocare bacteriană de origine intestinală.

## 4. STUDIUL CLINIC AL HEMOPERITONEULUI LA PACIENȚII TRAUMATIZAȚI

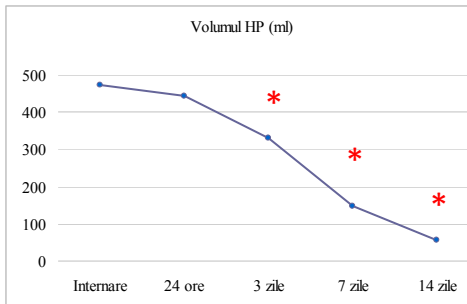
**4.1. Studiarea modificărilor evolutive clinico-paraclinice a absorbției hemoperitoneului la traumatizații cu leziuni închise ale organelor parenchimatose abordați nonoperator.** Examenul clinic primar la internare, inițiat cu colectarea acuzelor, s-a realizat la 48(81,4%) pacienți, alți 11(18,6%) nu au fost cooperanți prezentând dereglare de statut neurologic apreciat în baza GCS: sever (< 9 pct.) – 4 cazuri și moderat (9-12 pct.) – 7 cazuri. Pacienții cooperanți au relatat prezența senzațiilor dureroase cu diverse localizări pe aria peretelui abdominal anterior. Durerile manifestate de pacienții cooperanți au fost determinate la 33(55,9%) traumatizați, care au relatat sediul durerii astfel: difuz la 8(16,7%) pacienți, în epigastru – la 6(12,5%), hipocondrul stâng – la 3(6,25%), iar în hipocondrul drept – la 16(33,3%) pacienți. Examinarea clinică ulterioară a determinat la inspecția abdomenului următoarele: echimoze ale peretelui abdominal anterior – în 3(5,1%) cazuri; excoriații ale peretelui anterior al abdomenului – la 8(13,6%) pacienți; plăgi contuze, echimoze și excoriații ale altor părți ale corpului – în 11(18,6%) cazuri. Sigur, că nici într-un caz aceste manifestări locale nu oferă informație relevantă despre caracterul leziunilor intraabdominale, ci doar pot focaliza atenția la potențiala implicare a organelor viscerale intraabdominale în traumatism. Tabloul clinic palpator al abdomenului a fost reprezentat prin durere la toți traumatizații, aceasta fiind difuză – la 11(26,8%) pacienți, în epigastru – la 3(7,3%), în hipocondrul stâng – la 3(7,3%), iar în hipocondrul drept – la 24(58,6%) pacienți. Clinic, corelarea dintre sediul durerii și leziunea intraabdominală s-a prezentat în felul următor: în cazul durerilor localizate pe flancul stâng abdominal LL a fost constatată în 24(96%) cazuri. Prezența durerilor pe flancul drept au determinat prezența LH în 4(100%) cazuri. Semnul Blumberg a fost negativ la 53(89,8%) pacienți și neconcludent în 6(10,2%) situații clinice. Semne pozitive de iritare a peritoneului la pacienții cu hemoperitoneu posttraumatic nu a fost determinat la nici unul dintre pacienții lotului de studiu, indicând faptul că prezența semnelor peritoneale la pacienții cu traumatisme abdominale cu hemoperitoneu asociat, mai degrabă indică existența altor leziuni sau apariția complicațiilor și necesitatea revizuirii tacticii nonoperatorii, inițiate primar. Examenul clinic obiectiv al traumatizatului cu hemoperitoneu posttraumatic este indispensabil și relevă informație nespecifică cu privire la caracterul leziunilor intraabdominale, dar cu potențial înalt sugerează existența acestor leziuni. Prezența hemoperitoneului posttraumatic la examenul clinic nu a fost determinată aparte sau trădată de careva semne clinice specifice, deoarece tabloul clinic este mascat de leziunile organelor intraabdominale. Acest fapt face mandatorie continuarea examinării traumatizatului prin metode paraclinice, instrumentale și de laborator.

Monitorizarea hemodinamică este esențială pentru stabilirea tacticii de tratament la pacienții cu hemoperitoneu posttraumatic. Hemodinamica stabilă la evaluarea primară a traumatizațiilor a fost notată la 42(71,2%) pacienți, iar 17(28,8%) traumatizați au fost responsivi la repleția volemică inițiată la spitalizare, parametrii hemodinamici stabilizându-se în termen de până la 2 ore (pacienți metastabili), care a permis efectuarea TC și continuarea tratamentului nonoperator pentru leziunile organelor parenchimotoase intraabdominale.

Valoarea medie a frecvenței contracțiilor cardiace la toți pacienții din lotul de cercetare a fost de  $93,67 \pm 15,86$  băt/min, tensiunea arterială sistolică de  $107,57 \pm 19,83$  mmHg, iar tensiunea arterială diastolică de  $66,83 \pm 16,96$  mmHg. Peste 12 ore valoarea medie a FCC în lotul de cercetare a constituit  $86,01 \pm 9,68$  băt/min, TAs –  $113,11 \pm 12,0$  mmHg, iar TAd –  $72,06 \pm 9,18$  mmHg. În procesul de monitorizare la 24 ore de la spitalizare valoarea medie a FCC în lotul de cercetare a fost de  $83,15 \pm 8,26$  băt/min, TAs de  $119,64 \pm 9,28$  mmHg, iar TAd de  $75,89 \pm 6,97$  mmHg. Frecvența contracțiilor cardiace a diminuat, iar tensiunea arterială sistolică și diastolică a crescut, ceea ce demonstrează că tactica selectată nu compromite hemodinamica, adică a fost eficientă.

Conform datelor din literatura de specialitate USG are o exactitate relativă în aprecierea volumului hemoperitoneului. La traumatizații din studiu s-a utilizat metoda morfometrică în aprecierea volumului hemoperitoneului [25], esența căreia constă în faptul că un spațiu anatomic circumscris intraabdominal poate conține o cantitate limitată de sânge, astfel detectarea lichidului în anumite spații anatomice corelează cu o anumită cantitate de lichid. Datele volumetriei ultrasonografice a hemoperitoneului posttraumatic, deși au fost mai mari comparativ cu cele determinate cu ajutorul TC, au corelat pozitiv la analiza corelațională cu cele tomografice. Pacienții stabili hemodinamic sau după stabilizare au fost evaluați în dinamică la intervale egale de timp, volumul hemoperitoneului fiind stabilit tomografic cu ajutorul softului dispozitivului de scanare. Pe parcursul monitorizării volumul hemoperitoneului posttraumatic s-a diminuat treptat, iar către ziua a 3-a valorile au devenit statistic semnificativ mai mici comparativ cu volumul acestuia la internare (Fig.2).

Media intervalului de timp de absorbție a hemoperitoneului a constituit  $9,90 \pm 5,4$  zile, adică în mediu hemoperitoneul posttraumatic determinat imagistic la spitalizare în circa 10 zile s-a absorbit din cavitatea peritoneală. Pe lângă stabilirea exactă a gradului de leziune conform clasificării AAST, cuantificării mai exacte a volumului hemoperitoneului posttraumatic, TC a oferit suplimentar informație certă referitor la prezența hemoragiei active în momentul investigației, fapt care a orientat asupra tacticii de tratament la traumatizații din lotul de studiu.



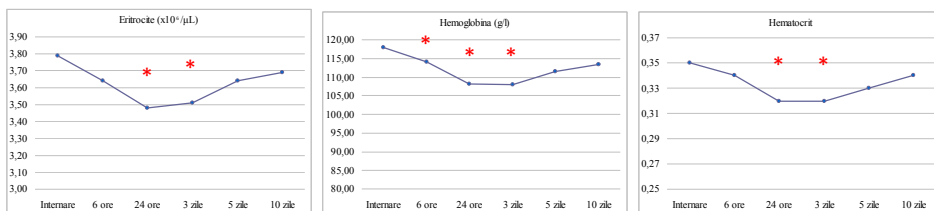
Notă: \* –  $p < 0,05$

**Fig. 2.** Evoluția volumului hemoperitoneului la pacienții din lotul de cercetare

Diagnosticarea hemoragiei active intraabdominale prin TC s-a efectuat utilizând substanță de contrast intravenos. Astfel, hemoragie activă la examenul tomografic inițial a fost determinată în 9(15,3%) cazuri. Aceasta a orientat asupra supravegherii clinice, hemodinamice și imagistice mai precaute, continuarea tratamentului hemostatic până la confirmarea stopării hemoragiei, inclusiv și prin metode imagistice (lipsa extravazării contrastului la examinările tomografice ulterioare sau stabilizarea volumului hemoperitoneului apreciat în cadranele circumscrie ale abdomenului prin USG).

Monitorizarea indicatorilor hemogramei a fost efectuată la intervalele de timp stabilite în protocolul de cercetare și a avut scopul de a analiza evoluția sindromului anemic. Rezultatele analizelor au determinat că numărul eritrocitelor, cantitatea de hemoglobină și hematocritul scad către 24 ore și se mențin la acest nivel circa 3 zile, apoi se restabilesc. Acest fenomen se explică atât prin hemodiluția secundară tratamentului infuzional agresiv antișoc în secția de reanimare, dar și prin sindromul anemic determinat de hemoragie cu corecție ulterioară a acestuia, inclusiv prin hemotransfuzii de concentrat eritrocitar (CER).

Tratamentul antișoc administrat traumatizaților după spitalizare a inclus medicație simptomatică conform necesităților individuale, gradului de șoc, tarelor asociate și includea hemotransfuzii de CER și componente ale plasmiei. În același timp, un număr de 42(71,2%) din traumatizați nu au primit hemotransfuzie și anume concentrat eritrocitar (CER) pe parcursul resuscitării. Necătând însă la aceasta, parametrii hemogramei la acești traumatizați au determinat un patern de restabilire în dinamică a nivelului eritrocitelor, hemoglobinei și hematocritului începând cu 24 ore (Fig.3). Restabilirea indicilor hemogramei la pacienții tratamentul cărora nu a inclus transfuzii de CER poate fi explicată prin câteva mecanisme. Unul dintre ele este activarea mecanismelor de compensare ale sistemului sangvin, orientate spre restabilirea numărului de eritrocite circulante prin mobilizarea acestora din depozitele fiziologice.



Notă: \* –  $p < 0,05$

**Fig. 3.** Evoluția parametrilor hemogramei la traumatizații cu hemoperitoneu care nu au primit hemotransfuzii de CER

De asemenea, în procesul de absorbție a sângelui din cavitatea peritoneală, elementele figurate revin în patul vascular prin porii diafragmatici și se reinclud în circulație. Această migrație fiziologică a eritrocitelor din cavitatea peritoneală în patul sangvin ar putea reprezenta un mecanism patogenetic important al absorbției hemoperitoneului, care ar fundamenta posibilitatea și avantajul aplicării TNO acestei categorii de traumatizați *versus* aplicarea metodelor chirurgicale de evacuare mecanică a sângelui din cavitatea peritoneală, care elimină unul din mecanismele de compensare a pierderilor sangvine.

Monitorizarea evoluției indicatorilor de coagulare a inclus evaluarea numărului de trombocite, nivelului de fibrinogen și protrombină, timpului parțial de tromboplastină, timpului de trombină și INR. Rezultatele analizei statistice a markerilor hemostazei la pacienții lotului general de studiu relevă că numărul de trombocite la toate etapele au fost în limitele valorilor de referință, cu oscilații de la nivel apropiat de cel minim ( $180,69 \pm 78,56$  mii la 24 ore de la internare) până la cel maxim ( $457,33 \pm 192,64$  mii la ziua 14 de la internare). Valorile medii ale conținutului de fibrinogen și protrombină în serul pacienților din studiu atestă o creștere progresivă de la valori apropiate de cele minime de referință la 24 ore de la internare (2,88 g/l și 84%, respectiv) până la nivel apropiat celui maxim normal (3,63 g/l; +26%,  $p < 0,05$ ) în cazul fibrinogenului și mai puțin relevant, cu 14% în cazul protrombinei (90%,  $p < 0,05$ ) la 14 zile de la internare. Valorile TTPA, ce relevă modificările în calea intrinsecă și brațul comun al căilor de coagulare, s-au menținut în limitele valorilor de referință (26-40 sec.), atestându-se o tendință neveridică de micșorare către finele perioadei de monitorizare. Nivelul TT nu l-a depășit pe cel de referință (21 sec.) și a avut o evoluție progresivă de scădere, valorile la 10-14 zile de la internare fiind cu cca 30% ( $p < 0,05$ ) mai mici comparativ cu cele inițiale (la 24 ore), relevând o evoluție favorabilă a proceselor dependente de nivelul de fibrinogen și un risc scăzut de CID. În unison cu indicatorii precedenți, INR denotă valori în limitele celor de referință (0,8-1,2) pe parcursul întregii perioade de monitorizare. În dinamică nivelul markerului nu se modifică semnificativ statistic, fiind în limitele de 1,0-1,25. Analiza rezultatelor

monitorizării markerilor sistemului de coagulare relevă că indicatorii respectivi sunt pe toată perioada de monitorizare în limitele valorilor de referință, cu creșterea către ziua a 14 a numărului de trombocite și conținutului de fibrinogen și trombină. Totodată, valorile TTPA, TT și INR se micșorează în dinamică. Fenomenele identificate, confirmă că imediat după traumatism se activează procesul de coagulare determinat de hemoragie și necesar pentru hemostaza spontană la nivelul leziunii organului.

În același timp, pe durata TNO pacienții au primit hemotransfuzii care au inclus transfuzia de componente ale plasmei în scopul corecției indicilor hemostazei, care în mod cert au influențat rezultatele acestor parametri biochimici. Din întreg lotul de traumatizați, doar 27(45,8%) nu au primit hemotransfuzie de componente ale plasmei. Analiza parametrilor de coagulare anume la acești pacienți prezintă interes, deoarece paternul evoluției indicilor de coagulare incluzând numărul trombocitelor, nivelul de fibrinogen și protrombină, TT, TTPA și INR, a fost unul pozitiv, valorile înregistrate variind în limitele valorilor de referință cu tendința de îmbunătățire în dinamică.

Astfel, doar INR nu atestă nici o dinamică pe parcursul perioadei de monitorizare, fiind la nivelul de cca 1,2-1,25. În dinamică s-au mărit către etapa finală de monitorizare numărul trombocitelor ( $p<0,05$ ), conținutul de fibrinogen ( $p<0,05$ ) și protrombină ( $p<0,05$ ), precum și valoarea TTPA ( $p<0,05$ ). Nivelul TT s-a micșorat statistic semnificativ ( $p<0,05$ ).

Rezultatele obținute ne permit să conchidem că conduita dereglărilor hemostazei la pacienții cu hemoperitoneu posttraumatic poate fi realizată și fără intervenții masive în mecanismele coagulării cu scop de substituție. Subsecvent degradării eritrocitelor se catabolizează hemoglobina cu eliberarea hemului. Moleculele de hemoglobină eliberate din eritrocit în circulația sangvină sunt cuplate cu haptoglobina pentru a fi transportate la celulele sistemului reticulo-endotelial, în care are loc scindarea ulterioară a compusului cu generare de bilirubină și fier [26]. La pacienții din lotul de cercetare nivelul haptoglobinei este  $47,75\pm 18,48$  ng/ml la 24 ore de la internare. Ulterior conținutul proteinei scade progresiv, fiind cu 21% ( $p<0,05$ ) sub nivelul inițial la 5 zile distanță și, respectiv, cu 33% ( $p<0,05$ ) – la 10 zile.

Bilirubina totală și fracțiile acesteia, s-a menținut la nivel fiziologic pe parcursul întregii perioade de monitorizare. S-a înregistrat o creștere tranzitorie către ziua a 5-a de la internare a indicatorilor, conținutul bilirubinei directe majorându-se mai mult (+39%), comparativ cu cel al fracției indirecte – +15% și bilirubinei totale – +20% ( $p>0,05$  în toate cazurile). Ulterior, către perioada finală de monitorizare (14 zile) s-a atestat diminuarea progresivă până la valori mai mici comparativ cu cele inițiale (24 ore) ale bilirubinei totale (-6%) și indirecte (-11%), doar forma directă menținându-se la valori nesemnificativ mai mari (+14%).



Rezultatele obținute relevă, că absorbția hemoperitoneului nu produce o creștere patologică a bilirubinei și fracțiilor ei, ce vine în susținerea ipotezei că majoritatea eritrocitelor absorbite nu sunt supuse degradării, dar se reinclud în circulație și posibil își reiau funcțiile fiziologice și metabolice. Totodată, creșterea mai pronunțată a nivelului bilirubinei directe denotă păstrarea capacității de dezintoxicare a ficatului și o epurare eficientă a bilirubinei indirecte din circulația sangvină în condiții de traumă asociată cu hemoperitoneu și leziune hepatică în 42,37% cazuri (n=25). Nivelul fierului total seric nu se modifică statistic semnificativ la toate etapele de monitorizare a pacienților, menținându-se la valorile medii ale celor de referință. Astfel, rezultatele obținute atestă păstrarea homeostaziei fierului, ce ne confirmă ipoteza de absorbție a eritrocitelor întegre, fără amplificarea patologică a degradării acestora și a hemului, cu eliberarea unor cantități mari de fier și creșterea patologică a sideremiei. Un mecanism suplimentar de menținere a sideremiei la nivel fiziologic poate fi și menținerea fierului în formă oxidată, neactivă, prin acțiunea ceruloplasminei (enzimă fieroxidazică), ce favorizează captarea și depozitarea sangvină de către transferină. Nivelul ceruloplasminei crește progresiv și statistic semnificativ în dinamică. Menținerea nivelului fierului seric în limitele de referință este un factor ce nu permite creșterea intensității reacției Fenton de generare a radicalilor liberi ai oxigenului și declanșarea subsecventă prin acest mecanism a stresului oxidativ.

Oxidul nitric și derivații acestuia reprezintă speciile reactive ale azotului, care în condiții normale reglează numeroase procese fiziologice ca mediatori ai căilor de semnalizare intracelulare, iar în patologie datorită hiperproducției, determinând dezvoltarea stresului nitrozativ, însoțit de nitrozilarea compușilor biologici.

Rezultatele studiului relevă modificări statistic neveridice oxidului nitric și S-nitrozotiolilor pe întreaga perioadă de monitorizare. S-a stabilit o tendință de creștere a oxidului nitric în etapa inițială, care atinge valori maxime către ziua a 5-a de spitalizare, cu scăderea ne semnificativă cu 7% către termenul final de monitorizare (10 zile). Nivelul S-nitrozotiolilor se micșorează progresiv de la etapa inițială către cea finală (10 zile) de monitorizare. S-a identificat o diminuare cu 17% a conținutului acestor compuși ( $p > 0,05$ ). Rezultatele obținute atestă că nu are loc amplificarea stresului nitrozativ și a nitrozilării subsecvente a compușilor biologici la persoanele cu hemoperitoneu posttraumatic tratat nonoperator.

Evaluarea produșilor proteici de oxidare avansată (PPOA) și produșilor finali de glicare avansată (AGE) s-a realizat cu scopul de a aprecia efectele negative ale stresului oxidativ asupra proceselor metabolice proteice [27]. PPOA sunt intens studiate în ultima perioadă, dar că valorile de referință la persoanele sănătoase nu sunt cunoscute și nivelurile atestate în diverse patologii sunt contradictorii [28]. PPOA sunt produși ai modificării oxidative a proteinelor, care se formează la interacțiunea proteinelor plasmei, preponderent al albuminelor, cu

oxidanții ce conțin clor, generați de mieloperoxidaza celulelor fagocitare [29]. AGE prin procesele subsecvente declanșate este considerat a fi un marker indirect al dinamicii procesului inflamator.

Datele relevă că pe parcursul perioadei de monitorizare în serul pacienților nivelul PPOA și AGE se micșorează progresiv către ziua a 10-a. Diferențele valorilor ating semnificația statistică ( $p < 0,05$ ) către ziua a 10-a de spitalizare.

Deoarece PPOA sunt considerați promotori ai stresului oxidativ și mediatori ai inflamației în diverse situații patologice [28], scăderea acestora posibil relevă indirect micșorarea procesului inflamator la pacienții cercetați. AGE, care conform conceptelor clasice se formează în cantități semnificative în condiții de hiperglicemie, sunt de asemenea produși în cantități exagerate în condiții de stres oxidativ chiar și în normoglicemie. Studii recente atestă creșterea tranzitorie a nivelului AGE circulante în traumatisme acute, nivelurile mai mari fiind asociate cu o severitate mai mare a leziunii [27]. Prin intermediul receptorilor specifici – RAGE, AGE pot declanșa cascadele intracelulare trigger ale inflamației. Identificarea în studiul de față a diminuării progresive a conținutului acestor compuși în serul pacienților cu hemoperitoneu posttraumatic tratați nonoperator, relevă o dinamică pozitivă a proceselor patogenice, cu diminuarea intensității stresului oxidativ și a riscului de inflamație, deci diminuarea sindromului de răspuns inflamator sistemic, determinat de traumă.

Activitatea antioxidantă este răspunsul organismului la diferiți factori agresori prooxidanți, produși în diferite stări patologice, inclusiv în agresiunea traumatică. Rezultatele obținute în studiu atestă diminuarea treptată a AAT, scăderea fiind statistic semnificativă doar către a 10-a zi de monitorizare a pacienților. Fenomenul poate fi o probă ce relevă implicarea activă a verigilor sistemului în neutralizarea radicalilor liberi ai oxigenului și formelor reactive ale azotului cu scopul de a preveni intensificarea exagerată a proceselor radicalice în organismul traumatizaților. Totodată, s-a identificat elevarea conținutului seric al ceruloplasminei care pe parcursul monitorizării crește, ceea ce poate fi un factor de menținere a sideremiei în limitele valorilor normale, dat fiind funcțiile duale ale proteinei. Capacitatea fieroxidazică a acesteia favorizează menținerea fierului în forma oxidată ( $Fe^{3+}$ ), ca consecință – depozitarea acestuia în transferrină și feritină. Această acțiune poate fi considerată de protecție prin limitarea accesibilității fierului seric care poate determina creșterea stresului oxidativ la nivelul de producere a radicalilor liberi prin reacția Fenton.

Evaluarea indicilor de intoxicație permite identificarea capacității de declanșare a proceselor de toxicitate de către sângele acumulat intraabdominal ca rezultat al absorbției și hemolizei. Indicii evaluați pentru aprecierea gradului de toxicitate au fost substanțele cu masă moleculară mică și medie (SMMM) și substanțele necrotice (SN), ce relevă gradul de degradare patologică, incompletă a proteinelor și nucleotidelor, respectiv, precum și ureea, ALAT și ASAT, ce

reflectă capacitatea funcțională a ficatului, responsabil de majoritatea proceselor de detoxifiere în organism.

Rezultatele obținute relevă că, are loc scăderea progresivă a SMMM, diferența fiind statistic semnificativă către ziua a 5-a și a 10-a comparativ cu valorile acestora la internare. Același patern manifestă și SN, dar diferențele devin statistic semnificative doar către a 10-a zi. Indiferent de viteza modificărilor, dinamica acestora este pozitivă, ceea ce poate fi o explicație a evoluției clinice favorabile și al nivelului tolerabil al intoxicației determinată de absorbția în timp a hemoperitoneului. Valorile activității ALAT și ASAT, ce sunt indici de citoliză hepatică, de asemenea manifestă o dinamică de scădere statistic semnificativă în timp. Ureea care este sintetizată în ficat din amoniac și reflectă capacitatea funcțională sintetică și de dezintoxicare a hepatocitului, are un trend descendent, semnificativ statistic către ziua a 10-a.

Astfel, putem conchide că markerii intoxicației (SMMM și SN), ai capacității de dezintoxicare a ficatului (ureea) și integrității celulare hepatice (ALAT și ASAT) la pacienții cu hemoperitoneu posttraumatic tratați nonoperator manifestă un trend favorabil al evoluției stării patologice și procesului de absorbție a sângelui din cavitatea peritoneală, nu acționează toxic în timp în sine, dar nici prin afectare hepatică, durata absorbției acestuia fiind de 10-14 zile.

Evaluarea sindromului infecțios a inclus analiza formulei leucocitare, a nivelului proteinei C-reactive și procalcitoninei, precum și a vitezei de sedimentare a hematiilor. Este cunoscut că gradul de răspuns inflamator sistemic corelează cu gradul de șoc și manifestările survin la 24 ore după traumă. La pacienții studiați valorile indicilor sindromului infecțios au avut valori crescute, dar pe parcursul monitorizării paternul evoluției a fost în scădere, atât pentru numărul de leucocite, cantitatea de proteină C-reactivă, cât și pentru nivelul procalcitoninei, modificările fiind statistic semnificative. S-a identificat o scădere progresivă către ziua a 10-a de monitorizare cu cca 62% a conținutului de PCR și de procalcitonină ( $p < 0,05$  în ambele cazuri). Totodată, viteza de sedimentare a hematiilor a avut un trend ascendent (+144%,  $p < 0,05$  către ziua a 14-a), posibil datorat stresului sistemic, pierderii sangvine și hemotransfuziilor.

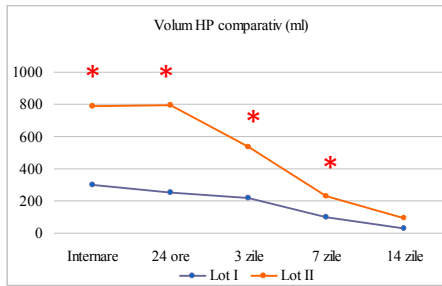
Monitorizarea funcției renale a inclus evaluarea nivelului de creatinină și aprecierea clearance-ului creatininei, cu scopul de a identifica posibilele dereglări determinate de absorbția sângelui din cavitatea peritoneală, precum și analiza numărului eritrocitelor neschimbate și modificate, și al leucocitelor în analiza generală a urinei. Datele relevă că valorile medii de creatinină la pacienții cu hemoperitoneu posttraumatic abordat nonoperator are un patern descrescător (-15%), fără a atinge semnificație statistică, iar clearance-ul creatininei este în creștere (+6%,  $p < 0,05$ ) ceea ce confirmă păstrarea funcției renale la pacienții incluși în studiu. Valorile medii ale eritrocitelor, precum și a leucocitelor în urină nu se modifică statistic concludent pe parcursul monitorizării pacienților. S-a

atestat doar o tendință de majorare a eritrocitelor neschimbate către ziua a 3-a, numărul cărora a scăzut ulterior, ce poate fi o consecință a traumatismului și nu a dereglărilor funcționale renale.

Complicații pe parcursul monitorizării au prezentat 43(72,9%) pacienți, cel mai frecvent acestea debutând la ziua a 4-a (în medie la interval de  $4,61 \pm 6,15$  zile). Au prezentat febră 38(64,4%) dintre pacienți, care a durat în medie 2-3 zile (media  $2,7 \pm 3,24$  zile). Complicațiile infecțioase au fost apreciate conform criteriilor propuse de Centrul de Control al Bolilor (SUA) [30]. Toate complicațiile apreciate la traumatizații din studiu au fost cauzate de traumatismul propriu-zis cu afectarea unui sau altui sistem de organe. Subliniem, că complicațiile evolutive s-au înregistrat cel mai frecvent la politraumatizații cu traumatism toracic, având în vedere faptul că rata asocierii traumatismului toracic a fost semnificativ mai mare comparativ cu asocierea altor sisteme de organe, la 44(76,3%) ( $p < 0,05$ ) dintre pacienți. Iar faptul că complicațiile pleuro-pulmonare au constituit marea majoritate 33(62,6%) din totalul de 53 complicații înregistrate, fiind prezente exclusiv la pacienții cu traumatisme toracice asociate, confirmă originea acestui tip de complicații. În același timp careva complicații specifice legate de procesul de absorbție a hemoperitoneului, cum ar fi: pareză intestinală, abcese sau colecții purulente intraabdominale și peritonită nu au fost înregistrate la nici unul dintre pacienți, fapt care odată în plus accentuează inofensivitatea procesului de absorbție al hemoperitoneului abordat nonoperator.

**4.2. Analiza comparativă a parametrilor clinici, imagistici și de laborator în funcție de severitatea leziunii organului traumatizat.** Pentru analiza mai exactă a evoluției hemoperitoneului posttraumatic abordat nonoperator s-a efectuat repartizarea traumatizațiilor în funcție de gradul de leziune a organului parenchimos lezat. S-au structurat două loturi de pacienți: lotul I – 38 pacienți cu gr. I-II de LL și / sau LH și lotul II – 21 pacienți cu gr. III-IV de LL și / sau LH. S-a efectuat analiza acestor loturi de cercetare după parametrii clinici, imagistici și biochimici, atât separat, cât și în comparație.

Monitorizarea imagistică a pacienților cu hemoperitoneu posttraumatic stratificați după severitatea leziunii a determinat diferențe statistice semnificative între loturi. Volumul mediu al hemoperitoneului la spitalizare în lotul I a constituit  $299,74 \pm 182,26$  ml, iar în lotul II, respectiv,  $788,10 \pm 293,21$  ml, diferența între valori fiind statistic semnificativă ( $p < 0,05$ ). Volumul hemoperitoneului la internare a fost statistic semnificativ mai mare în lotul II, comparativ cu acesta la traumatizații din lotul I (Fig.4). Trendul evoluției este de scădere în ambele loturi, iar către a 14-a zi nu mai sunt diferențe între valori la pacienții din ambele loturi. Deci, la pacienții cu gr.I-II de leziune a ficatului și / sau splinei și la cei cu gr.III-IV respectiv, evoluția imagistică demonstrează scădere în dinamică a volumului sângelui intraperitoneal, iar către a 14-a zi nu mai sunt diferențe între loturi.



Notă: \* –  $p < 0,05$

**Fig. 4.** Evoluția comparativă a volumului hemoperitoneului la pacienții din loturile cercetare

În funcție de loturile cercetate a fost calculat intervalul mediu de timp de absorbție a hemoperitoneului stabilit după datele USG și / sau CT. Pentru pacienții din lotul I hemoperitoneul s-a absorbit în mediu la a 7-8-a zi ( $7,66 \pm 3,9$  zile), iar pentru cei din lotul II – la a 14-a zi ( $13,95 \pm 5,44$  zile), diferența fiind statistic semnificativă ( $p < 0,0001$ ).

Valorile hemogramei la pacienții lotului I *versus* celor din lotul II repetă trendul caracteristicilor analizei generale a lotului. Diferențe statistic semnificative între loturi au prezentat toți parametrii în primele 24 ore, după care evoluția indicilor hemogramei în dinamică nu a prezentat diferențe între loturi. Pacienții cu gr.I-II de leziune au prezentat statistic semnificativ valori mai mari pentru eritrocite, hemoglobină și hematocrit comparativ cu pacienții cu gr.III-IV de leziune, ceea ce reflectă, de fapt, volumul diferit de pierdere sanguină. În ambele loturi paternul de modificare a indicilor de coagulare pe parcursul monitorizării sunt asemănătoare. A prezentat diferență statistic semnificativă între loturi doar parametrul de protrombină la internare, fiind mai mare la pacienții cu gr.I-II de leziune conform AAST și cantitatea de fibrinogen la 14-a zi, care la fel a fost crescută în acest lot de cercetare, ceea ce confirmă posibilități compensatorii mai mari a sistemului coagulare-anticoagulare la traumatizații cu pierdere sanguină mai mică, fiind, de fapt, un moment evolutiv logic. După consumul inițial al factorilor de coagulare, secundar hemoragiei, indiferent de severitatea leziunii și volumul hemoperitoneului asociat, indicii de coagulare au dinamică de restabilire în ambele loturi pe durata TNO. Restabilirea protrombinei și fibrinogenului, suplimentar, confirmă lipsa toxicității hepatice.

Rezultatele analizelor biochimice au prezentat fluctuații mai exprimate ale bilirubinei și fierului seric la pacienții lotului I, dar fără semnificație statistică dintre valori. Deci, diferențe între parametrii de degradare a hemoglobinei între loturi nu se constată, chiar dacă volumul hemoperitoneului este diferit, ceea ce confirmă hemoliza intraperitoneală inofensivă. Lipsa diferențelor dintre loturi

după parametrii de degradare a hemoglobinei ne indică despre mecanismul de absorbție în circulație a sângelui, revărsat în cavitatea peritoneală, fără toxicitate și argumentează TNO a leziunilor organelor parenchimotoase fără riscuri determinate de evoluția volumului hemoperitoneului ce depășește 500 ml.

Monitorizarea parametrilor stresului nitrozativ comparativ la pacienții din ambele loturi a inclus analiza oxidului nitric și S-nitrozotiolilor. Diferențe statistice semnificative pentru parametrii stresului nitrozativ între pacienții lotului I și II nu sunt. Aceasta confirmă lipsa amplificării stresului nitrozativ chiar și în cazul volumelor mai mari ale hemoperitoneului. Evaluarea parametrilor stresului oxidativ între loturi de pacienți s-a axat pe analiza produșilor finali de glicare avansată și produșilor proteici de oxidare avansată. Nu s-au constatat diferențe statistice semnificative între pacienții lotului I vs. lotul II pentru parametrii stresului oxidativ. Nivelele inițial ridicate ale produșilor de stres nitrozativ și oxidativ, cauzate la debut de eliminările în exces de adrenalină, ischemiile de reperfuzie în țesuturile lezate, dar și eliminării de Fe din Hb, nu au perpetuat în dinamică, ameliorând echilibrul dintre oxidanți. Acest fapt a subliniat o dată în plus inofensivitatea hemoperitoneului indiferent de volumul acestuia [31]. Evaluarea parametrilor activității antioxidante în ambele loturi de cercetare s-a axat pe analiza activității antioxidante totale (AAT) și a ceruloplasminei. Nu s-au înregistrat diferențe statistice semnificative între loturi pentru parametrii AAT, ceea ce vorbește despre eficiența sistemului antioxidant de inactivare a oxidanților menționați mai sus, indiferent de gradul de leziune a organului parenchimos și volumul de hemoperitoneu asociat. Creșterea ceruloplasminei (chelator de Fe), relevă activitatea de blocare a stresului oxidativ în faza inițială [31].

Evaluarea parametrilor de intoxicație la ambele loturi de traumatizați a inclus analiza în dinamică a SMMM, SN, ALAT, ASAT și ureea. Nu au fost apreciate diferențe statistice semnificative între loturi, ceea ce confirmă lipsa toxicității în rezultatul absorbției hemoperitoneului și ameliorarea funcției hepatice indiferent de severitatea leziunii organului parenchimos și de volumul hemoperitoneului asociat. Nivelele ridicate inițiale ale ureei cauzate de leziunile renale asociate, ulterior scad, fapt ce dovedește ameliorarea funcției renale.

Monitorizarea indicatorilor procesului infecțios la pacienții în loturile cercetate a inclus analiza în dinamică a nivelului leucocitozei, proteinei C-reactive, procalcitoninei și VSH. Rezultatele au identificat valori mai crescute, statistic semnificativ la pacienții lotului I pentru procalcitonină la ziua a 3-a, iar pentru lotul II s-a evidențiat elevarea VSH-ului la ziua a 3-a, legată probabil de complicațiile infecțios-inflamatorii pulmonare evolutive. Alte diferențe între loturi pentru parametrii sindromului infecțios nu au fost înregistrate, iar paternul de evoluție este asemănător între loturi și reflectă pe cel al lotului în întregime. Indicatorii relevă faptul că, procesul inflamator diminuează în dinamică indiferent de gradul leziunii organului parenchimos și volumul de hemoperitoneu asociat.

Prin urmare, analiza comparativă a traumatizațiilor din ambele loturi cercetate prin prisma parametrilor menționați mai sus demonstrează evoluția pozitivă și eficacitatea TNO la traumatizații cu leziuni închise ale organelor parenchimotoase și hemoperitoneu asociat. În același timp, volumul hemoperitoneului asociat nu a influențat dinamica și manifestarea sindromului de intoxicație, infecțios, stresul oxidativ și nitrozativ, manifestarea sistemului antioxidant, procesul de degradare a Hb și alți parametri analizați, fapt ce confirmă inofensivitatea procesului de absorbție a hemoperitoneului indiferent de volumul și severitatea leziunii organului parenchimos.

## 5. ANALIZA CORELATIVĂ A FACTORILOR CE CARACTERIZEAZĂ EVOLUȚIA TRAUMATIZAȚIILOR CU HEMOPERITONEU TRATAȚI NONOPERATOR ȘI CONDUITA TERAPEUTICĂ A ACESTORA

**5.1. Analiza corelativă a factorilor ce caracterizează evoluția stării traumatizațiilor cu hemoperitoneu tratați nonoperator.** În acest capitol este prezentată analiza detaliată a factorilor care caracterizează evoluția clinică în dinamică a pacienților cu hemoperitoneu posttraumatic din lotul total de cercetare, care a fost efectuată prin analiza corelațională a parametrilor evaluați utilizând indicele de corelație Pearson.

**5.2. Conduita diagnostic-curativă a pacienților cu hemoperitoneu posttraumatic prin prisma rezultatelor obținute.** În urma analizei datelor obținute în managementul traumatizațiilor cu traumatisme abdominale se propune respectarea unei scheme la traumatizații cu hemoperitoneu, ce stratifică pacienții eligibili pentru tratamentul nonoperator al leziunilor organelor parenchimotoase și cei care necesită laparotomie exploratorie de urgență. Diagrama ce urmează sistematizează consecutivitatea măsurilor diagnostic-curative în aprecierea tacticii curative oportune la traumatizații cu hemoperitoneu (Fig.4.).

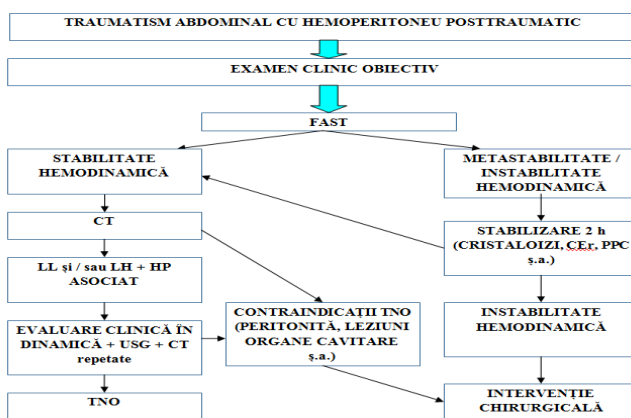


Fig. 4. Schema pașilor decizionali în conduita traumatizatului cu hemoperitoneu

La final este important de menționat că, analiza rezultatelor înregistrate confirmă ipoteza cercetării și argumentează cu semnificație statistică inofensivitatea absorbției hemoperitoneului, dovedind și patofiziologic siguranța TNO al leziunilor închise ale organelor parenchimotoase la traumatizații hemodinamic stabili sau metastabili, indiferent de volumul hemoperitoneului.



## CONCLUZII GENERALE

1. Studiarea hemoperitoneului în experiment prin analiza schimbărilor locale (proces aderențial, translocare bacteriană) și sistemice (gradul de toxicitate a procesului de absorbție și hemoliză intraperitoneală) confirmă inofensivitatea modificărilor evolutive ale sângelui acumulat intraperitoneal [33].
2. Evaluarea comparativă a evoluției clinico-imagistice la traumatizații cu leziuni închise ale organelor parenchimotoase tratați nonoperator a constatat lipsa complicațiilor intraabdominale locale provocate de sângele acumulat în abdomen indiferent de severitatea leziunii și volumul hemoperitoneului, totodată durata absorbției hemoperitoneului fiind determinată de volumul acestuia dependent de severitatea leziunii [34].
3. Analiza indicatorilor de intoxicație, a activității antioxidante și a stresului oxidativ și nitrozativ rezultați din schimbările evolutive a sângelui intraabdominal a confirmat obiectiv absorbția inofensivă, fără toxicitate a hemoperitoneului posttraumatic la traumatizații tratați nonoperator, indiferent de volumul acestuia [31].
4. Rezultatele indicatorilor de degradare a hemoglobinei și a parametrilor sindromului infecțios a argumentat statistic lipsa agresivității sistemice a procesului de absorbție a hemoperitoneului la traumatizații cu leziuni închise a organelor parenchimotoase tratați nonoperator [35].
5. Problema științifică soluționată în studiu rezidă în fundamentarea științifică a inofensivității hemoperitoneului pe modele experimentale și în studiu clinic, fapt ce a confirmat oportunitatea abordării nonoperatorii sigure la pacienții cu traumatism abdominal închis și hemoperitoneu asociat leziunilor organelor parenchimotoase, fără indicație pentru laparotomie și a contribuit la optimizarea managementului acestor pacienți [32].

## RECOMANDĂRI PRACTICE

1. Indiferent de volumul hemoperitoneului posttraumatic acesta poate fi abordat nonoperator la pacienții cu traumatisme abdominale stabili hemodinamic sau responsivi la repleția volemică inițiată în lipsa sindromului peritoneal.
2. Ecografia în volumul protocolului FAST este o metodă de primă intenție, rapidă, înalt sensibilă pentru diagnosticarea hemoperitoneului și extinderii acestuia atât la traumatizații hemodinamic stabili, cât și instabili.
3. TC este un examen obligator până la inițierea tratamentului nonoperator și trebuie efectuat la traumatizații cu hemoperitoneu posttraumatic stabili sau metastabili hemodinamic cu examen FAST pozitiv, dar și FAST negativ și tablou clinic sugestiv pentru leziuni intraabdominale.
4. Screening-ul imagistic (USG / TC) este obligator pentru aprecierea succesului tratamentului și diagnosticarea complicațiilor evolutive potențiale. Termenii monitorizării imagistice optimali sunt: repetat la necesitate în primele 24 ore în funcție de hemodinamică, indicii hemogramei și dinamica hemoperitoneului, la 48 ore, 72 ore, 5 zile 7-10 zile, ulterior – la necesitate pentru volumul hemoperitoneului posttraumatic mai mare de 500 ml.
5. Pacienții cu hemoperitoneu posttraumatic cu volum de peste 500 ml abordați nonoperator necesită spitalizare în secția terapie intensivă pentru monitorizarea clinică și imagistică pe o durată de cel puțin 1-3 zile.
6. Pentru inițierea tratamentului nonoperator la pacienții cu hemoperitoneu posttraumatic hemodinamic stabili este necesar confirmarea leziunii organelor parenchimotoase și aprecierea gradului de leziune la TC în primele 6 de ore de la traumatism.
7. Complexitatea tratamentului traumatizațiilor cu hemoperitoneu posttraumatic trebuie să includă terapie hepatoprotectoare, hemostatice, vitamine, antioxidanți etc.
8. Pacienții cu hemoperitoneu posttraumatic abordați nonoperator pot fi externați în siguranță peste 7-10 zile de tratament staționar cu monitorizare clinică și imagistică ulterioară la medicul de familie.

## BIBLIOGRAFIE

1. PEDEN, M. Global collaboration on road traffic injury prevention. *Int J Inj Contr Saf Promot.* 2005;12(2):85-91. Epub 2005/09/15.
2. HAAGSMA, J., GRAETZ, N., BOLLIGER, I. et al. The global burden of injury: incidence, mortality, disability-adjusted life years and time trends from the Global Burden of Disease study 2013. *Inj Prev.* 2016;22(1):3-18. Epub 2015/12/05.
3. DEWAN, M., RATTANI, A., GUPTA, S. et al. Estimating the global incidence of traumatic brain injury. *J Neurosurg.* 2018:1-18. Epub 2018/04/28.
4. WU, Y., CHENG, X., NING, P. et al. Comparing U.S. Injury Death Estimates from GBD 2015 and CDC WONDER. *Int J Environ Res Public Health.* 2018;15(1). Epub 2018/01/11.
5. BEȚIȘOR, V. Actualități în ortopedie-traumatologie. Materialele conferinței științifice anuale a colaboratorilor și studenților USMF "Nicolae Testemițanu". 1997;15-27.
6. NANCE, M., MAHBOUBI, S., WICKSTROM, M. et al. Pattern of abdominal free fluid following isolated blunt spleen or liver injury in the pediatric patient. *J Trauma.* 2002;52(1):85-7. Epub 2002/01/16.
7. NANCE, M., HOLMES, J., WIEBE, D. Timeline to operative intervention for solid organ injuries in children. *J Trauma.* 2006;61(6):1389-92. Epub 2006/12/13.
8. GHIDIRIM, G., ROJNOVEANU, G., GURGHİȘ, R. Evoluție și rezultate în tratamentul nonoperator al leziunilor traumatice închise ale ficatului. *Arta Medica.* 2009;2(35):10-3.
9. GHIDIRIM, G., ROJNOVEANU, G., GURGHİȘ, R. et al. Managementul nonoperator al traumatismelor închise ale splinei. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei.* 2009;21(2):92-5.
10. SMITH, J., CALDWELL, E., D'AMOURS, S. et al. Abdominal trauma: a disease in evolution. *ANZ J Surg.* 2005;75(9):790-4. Epub 2005/09/22.
11. GIANNOPOULOS, G., KATSOU LIS, I., TZANAKIS, N. et al. Non-operative management of blunt abdominal trauma. Is it safe and feasible in a district general hospital? *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2009;17:22. Epub 2009/05/15.
12. HASHEMZADEH, S., HASHEMZADEH, K., DEHDILANI, M. et al. Non-operative management of blunt trauma in abdominal solid organ injuries: a prospective study to evaluate the success rate and predictive factors of failure. *Minerva Chir.* 2010;65(3):267-74. Epub 2010/07/30.
13. DOUGLAS, G., SIMPSON, J. The conservative management of splenic trauma. *Journal of Pediatric Surgery.* 1971, No 6, pp. 565-570.
14. STASSEN, N., BHULLAR, I., CHENG, J. et al. Nonoperative management of blunt hepatic injury: an Eastern Association for the Surgery of Trauma practice

- management guideline. *J Trauma Acute Care Surg.* 2012;73(5 Suppl 4):S288-93. Epub 2012/12/27.
15. KOKABI, N., SHUAIB, W., XING, M. et al. Intra-abdominal solid organ injuries: an enhanced management algorithm. *Can Assoc Radiol J.* 2014;65(4):301-9. Epub 2014/06/17.
16. PEITZMAN, A., FERRADA, P., PUYANA, J. Nonoperative management of blunt abdominal trauma: have we gone too far? *Surg Infect (Larchmt).* 2009;10(5):427-33. Epub 2009/10/29.
17. GURGHİȘ, R., ROJNOVEANU, G., GHIDIRIM, G. et al. Considerații asupra tratamentului non-operator în traumatismele închise ale splinei. *Jurnalul de Chirurgie, Iași* 2012;8(2):154-64.
18. COCCOLINI, F., MONTORI, G., CATENA, F. et al. Liver trauma: WSES position paper. *World J Emerg Surg.* 2015;10:39. Epub 2015/08/27.
19. COCCOLINI, F., MONTORI, G., CATENA, F. et al. Splenic trauma: WSES classification and guidelines for adult and pediatric patients. *World J Emerg Surg.* 2017;12:40. Epub 2017/08/23.
20. STEIN, M. Evacuation to a trauma center or a non-trauma center? Is there any doubt? *Isr Med Assoc J.* 2006;8(2):134-6. Epub 2006/03/21.
21. FABIAN, T., CROCE, M., STANFORD, G. et al. Factors affecting morbidity following hepatic trauma. A prospective analysis of 482 injuries. *Ann Surg.* 1991;213(6):540-7; discussion 8. Epub 1991/06/01.
22. HAWKINS, M., WYNN, J., SCHMACHT, D. et al. Nonoperative management of liver and/or splenic injuries: effect on resident surgical experience. *Am Surg.* 1998;64(6):552-6; discussion 6-7. Epub 1998/06/10.
23. ARUNG, W., DRION, P., CHERAMY, J. et al. Intraperitoneal adhesions after open or laparoscopic abdominal procedure: an experimental study in the rat. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2012;22(7):651-7. Epub 2012/07/04.
24. ZÜHLKE, H., LORENZ, E., STRAUB, E. Pathophysiology and classification of adhesions. *Langenbecks Arch Chir Suppl II Verh Dtsch Ges Chir.* 1990:1009-16.
25. GURGHİȘ, R. Autoreferatul tezei de doctor in științe. USMF "N. Testemițanu". 2012:10.
26. SCHAER, C., DEUEL, J., BITTERMANN, A. et al. Mechanisms of haptoglobin protection against hemoglobin peroxidation triggered endothelial damage. *Cell Death Differ.* 2013;20(11):1569-79. Epub 2013/09/03.
27. SCHULMAN, C., URIBARRI, J., CAI, W. et al. Increased circulating advanced glycation endproducts (AGEs) in acute trauma patients. *Clin Chem Lab Med.* 2014;52(1):103–108. doi:10.1515/cclm-2012-0834.
28. SELMECI, L. Advanced oxidation protein products (AOPP): novel uremic toxins, or components of the non-enzymatic antioxidant system of the plasma proteome? *Free Radic Res.* 2011;45(10):1115-23. Epub 2011/07/12.

29. CAO, S., KAUFMAN, R. Endoplasmic reticulum stress and oxidative stress in cell fate decision and human disease. *Antioxid Redox Signal*. 2014, 21(3), pp. 396-413.
30. GARNER, J., JARVIS, W., EMORI, T. et al. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control*. 1988;16(3):128-40. Epub 1988/06/01.
31. ANESTE, E., TAGADIUC, O., ROJNOVEANU, G. Hemoperitoneul posttraumatic abordat nonoperator în corelație cu indicii biochimici ai intoxicației, sistemului oxidativ și antioxidant. *MJHS*. 2018, 15(1), pp. 9-18.
32. ANESTE, E. Corelații clinico-paraclinice în evoluția hemoperitoneului la traumatizarea cu tratament nonoperator. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei Științe Medicale. Revistă științifico-practică*. 2017, 2(54), pp. 187-191.
33. GHIDIRIM, G., ROJNOVEANU, G., ANESTE, E. et al. Studiul hemoperitoneului experimental – evaluarea procesului aderențial intraperitoneal. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei Științe Medicale. Revistă științifico-practică*. 2013, 3(39), pp. 51-56.
34. ANESTE, E., GURGHIS, R., JILIN, V. et al. Imagistic assessment of the natural evolution of hemoperitoneum in splenic and hepatic injuries managed nonoperatively. *Eur J Trauma Emerg Surg. Abstracts*. 2014, 40(1), P282.
35. ANESTE, E. Intoxication syndrome induced by traumatic hemoperitoneum during nonoperative management. The 7<sup>th</sup> International Medical Congress for Students and Young Doctors MedEspera. Chișinău. Abstract Book. 2018, p. 197.

## LISTA PUBLICAȚIILOR LA TEMA TEZEI

### 1. Articole în diferite reviste științifice

1.1. în reviste din Registrul Național al revistelor de profil, cu indicarea categoriei

- categoria B:

1.1.1. Aneste E., Tagadiuc O., Rojnoveanu Gh. Hemoperitoneul posttraumatic abordat nonoperator în corelație cu indicii biochimici ai intoxicației, sistemului oxidativ și antioxidant. În: *Moldovan Journal of Health Sciences*. 2018, vol. 15(1), pp. 9-18. ISSN: 2345-1467.

1.1.2. Aneste E. Corelații clinico-paraclinice în evoluția hemoperitoneului la traumatizații cu tratament nonoperator. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. Chișinău, 2017, nr. 2(54), pp. 187-191. ISSN: 1857-0011.

1.1.3. Aneste E. Metode de diagnostic al hemoperitoneului traumatic (Revista literaturii). În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. Chișinău, 2015, nr.1(46), pp. 68-74. ISSN: 1857-0011.

1.1.4. Ghidirim Gh. ș.a. Studiul hemoperitoneului experimental – evaluarea procesului aderențial intraperitoneal. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. Chișinău, 2013, nr.3(39), pp. 51-56. ISSN: 1857-0011.

- categoria C:

1.1.5. Aneste E., Gurghiș R., Tagadiuc Olga, Rojnoveanu Gh. Studiu experimental – modificări morfopatochimice în hemoperitoneul posttraumatic. În: *Anale Științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*. Chișinău, 2013, ediția a XIV-a, vol. 4, pp. 12-18. ISSN: 1857-1719.

1.1.6. Aneste E. Hemoperitoneu – noțiuni, considerații patofiziologice, diagnostice și evolutive. În: *Arta Medica*. 2012, nr. 1(48), pp. 27-29. ISSN: 1810-1852.

### 2. Teze în culegeri științifice

2.1. în lucrările conferințelor științifice internaționale (peste hotare)

2.1.1. Aneste E. et al. Analysis of coagulation rates in trauma patients with hemoperitoneum during nonoperative management. In: *XVIIIth European Congress of Trauma and Emergency Surgery Eur J Trauma Emerg Surg*. Bucharest, Romania, 2017, p. 168.

2.1.2. Aneste E. et al. Aspectele evolutive ale bilirubinemiei la pacienții cu hemoperitoneu traumatic. În: *Reuniunea Internațională de Chirurgie. Volum de rezumate*. Iași, România, 2016, pp. 45-46.

2.1.3. Rojnoveanu Gh., Ghidirim Gh., Gurghiș R., Gagauz I., Dolghii A., Tintari S., Aneste E. Laparoscopy and nonoperative management of blunt splenic injuries in polytrauma patients. In: *XVIth European Congress of Trauma and Emergency Surgery*. Amsterdam, The Netherlands, 2015, s243.

2.1.4. Aneste E. ș.a. Rezultatele modificărilor biochimiei sanguine în hemoperitoneul experimental. În: *A XXXVII-a reuniune a chirurgilor din Moldova „Iacomi-Răzeșu”*. Piatra-Neamț, România, 2015, pp. 27-28.

2.1.5. Aneste E., Gurghiș R., Rojnoveanu Gh., Țințari S. Evoluția pacienților traumatizați cu hemoperitoneu abordați nonoperator. În: *A XXXVI-a reuniune a chirurgilor din Moldova „Iacomi-Răzeșu” și a VIII-a Conferință internațională de chirurgie*. Piatra-Neamț, România, 2014, pp. 29-30.

2.1.6. Aneste E. et al. Imagistic assessment of the natural evolution of hemoperitoneum in splenic and hepatic injuries managed nonoperatively. In: *XVth European Congress of Trauma and Emergency Surgery and 2nd World Trauma Congress Eur J Trauma Emerg Surg*. Frankfurt, Germany, 2014, No. 40 (Suppl 1), s213.

2.1.7. Rojnoveanu Gh., Ghidirim Gh., Gagauz I., Gurghiș R., Gafton V., Tintari S., Vozian M., Aneste E. Evolution of traumatic hepatic injuries`management in polytrauma patients. In: *XVth European Congress of Trauma and Emergency Surgery and 2nd World Trauma Congress Eur J Trauma Emerg Surg*. Frankfurt, Germany, 2014, No. 40 (Suppl 1), s211.

2.1.8. Рожновяну Г., Гидирим Г., Гагауз И., Игнатенко С., Бунеску В., Гафтон В., Гургиш Р., Клим А., Цынцарь С., Богян Г., Анесте Э. Осложнения течения травматической болезни у пациентов с политравмой и повреждениями органов брюшной полости. Раны и раневые инфекции. В: *Материалы I-go Международного конгресса*. Россия, 2012, с. 289-290.

2.2. în lucrările conferințelor științifice internaționale (Republica Moldova)

2.2.1. Aneste E. Intoxication syndrome induced by traumatic haemoperitoneum during nonoperative management. In: *MedEspera 2018. The 7th International Medical Congress for Students and Young Doctors*. Chisinau, 2018, p. 197.

2.2.2. Aneste E., Rojnoveanu Gh., Gurghiș R. Analiza complicațiilor evolutive la pacienții cu hemoperitoneu traumatic rezolvat nonoperator. În: *Al XII-lea Congres al Asociației Chirurgilor „Nicolae Anestiadi”*. Arta Medica, 2015, nr. 3(56), p. 128. ISSN: 1810-1852. Categoria C.

2.2.3. Aneste E. ș.a. Studiul rezultatelor morfologice și biochimice a consecințelor hemoperitoneului experimental. În: *A XIX sesiune a Zilelor Medicale Balcanice și al II-ea Congres de medicină de urgență din Republica Moldova „Actualități și controverse în medicina de urgență”*. Chișinău, 2013, nr. 48(3), pp. 20-21.

2.2.4. Ghidirim Gh., Rojnoveanu Gh., Gurghiș R., Gagauz I., Gafton V., Zastavnițchi Gh., Aneste E. Tratamentul nonoperator al leziunilor lienale închise: experiență unică la pacienții politraumatizați. În: *A XIX-a sesiune a Zilelor Medicale Balcanice și al II-ea Congres de medicină de urgență din Republica Moldova „Actualități și controverse în medicina de urgență”*. Chișinău, 2013, nr. 48(3), p. 23.

2.2.5. Aneste E., Țîntari S., Pleșco E., Cazacu D. Tratatamentul nonoperator în conduita hemoperitoneului *vis-a-vis* de laparotomia exploratorie: perspectivele dezvoltării procesului aderențial. Studiu experimental pe șobolani. În: *A X-a Conferință internațională a tinerilor cercetători*. Chișinău, 2012, p. 16.

2.3. în lucrările conferințelor științifice naționale cu participare internațională

2.3.1. Aneste E. ș.a. Este oare hemoperitoneul cauză a aderențelor intraperitoneale? În: *Conferința Științifică „Nicolae Anestiadi – nume etern al chirurgiei basarabene”*. Arta Medica, 2016, nr. 3(60), pp.7-8. ISSN: 1810-1852. Categoria C.

2.3.2. Aneste E. ș.a. Inofensivitatea biochimică a hemoperitoneului. În: *Conferința Științifică „Nicolae Anestiadi – nume etern al chirurgiei basarabene”*. Arta Medica, 2016, nr. 3(60), pp. 8-9, ISSN: 1810-1852. Categoria C.

2.3.3. Aneste E. ș.a. Dinamica absorbției hemoperitoneului pe parcursul abordării nonoperatorii. În: *Conferința Științifică „Nicolae Anestiadi – nume etern al chirurgiei basarabene”*. Arta Medica, 2016, nr. 3(60), pp. 23-24, ISSN: 1810-1852. Categoria C.

2.3.4. Muravca A., Aneste E., Gurghiș R., Țîntari S. Nontherapeutical exploratory laparotomy vs hemoperitoneum solved nonoperatory: experimental study by comparison. In: *MedEspera 2014. 5th International Medical Congress For Students and Young Doctors. Abstract book*. Chisinau, 2014, p.147.

2.4. în lucrările conferințelor științifice naționale

2.4.1. Gurghiș R., Aneste E. Evaluarea la distanță a scanărilor tomografice ale leziunilor închise ale splinei și ficatului rezolvate nonoperator. În: *Conferința științifică anuală a colaboratorilor și studenților. Culegere de rezumate*. Chișinău, 2014, p. 88.



## ADNOTARE

**Aneste Eduard**, „Hemoperitoneul traumatic: particularități diagnostico-curative și evolutive”, teză de doctor în științe medicale, Chișinău, 2019. Teza include 113 pagini de text de bază și constă din introducere, 5 capitole, concluzii generale, bibliografie din 277 titluri, 5 anexe. Teza este ilustrată cu 10 tabele, 43 de figuri. Rezultatele obținute sunt publicate în 24 lucrări științifice.

**Cuvinte-cheie:** traumatism abdominal închis, hemoperitoneu traumatic, tratament nonoperator.

**Domeniu de studiu:** chirurgie – 321.13.

**Scopul lucrării:** Argumentarea clinico-paraclinică a inofensivității absorbției hemoperitoneului posttraumatic la traumatizații cu leziuni închise ale organelor abdominale parenchimotoase abordați nonoperator.

**Obiective:** Studiarea literaturii de specialitate referitoare la particularitățile managementului traumatizațiilor cu hemoperitoneu și a modificărilor patofiziologice și clinice de evoluție a sângelui din cavitatea peritoneală; aprecierea în experiment a consecințelor locale intraperitoneale și sistemice ale hemoperitoneului posttraumatic; analiza modificărilor evolutive clinico-paraclinice ale hemoperitoneului la traumatizații cu leziuni intraabdominale închise ale organelor parenchimotoase tratați nonoperator; argumentarea obiectivă a inofensivității absorbției sângelui intraperitoneal prin analiza modificărilor locale și sistemice în experiment și studiu clinic prin schimbările imagistice și a examinărilor de laborator cercetate.

**Noutatea științifică a lucrării.** S-a demonstrat că, evoluția hemoperitoneului posttraumatic indiferent de gravitatea leziunii organelor parenchimotoase și volumul hemoperitoneului asociat, nu prezintă repercusuni locale și sistemice cu diferențe statistic semnificative.

**Problema științifică soluționată în teză** rezidă în fundamentarea științifică a inofensivității hemoperitoneului în model experimental și clinic, ce confirmă oportunitatea abordării nonoperatorii a pacienților cu traumatism abdominal închis și hemoperitoneu asociat leziunilor de ficat și splină de gr.III-IV cu hemoperitoneu și permite optimizarea managementului acestora.

**Importanța teoretică și valoarea aplicativă a lucrării.** S-a analizat rolul hemoperitoneului posttraumatic în evoluția pacienților cu traumatism abdominal închis, fapt ce a permis optimizarea managementului acestora prin indicarea tratamentului nonoperator la cei cu hemoperitoneu asociat gradelor de leziune III-IV conform AAST a ficatului și splinei.

**Implementarea rezultatelor.** Rezultatele cercetării au fost implementate în procesul didactic la Catedra de chirurgie nr.1 „Nicolae Anestiadi” a USMF „Nicolae Testemițanu” și în procesul curativ în cadrul Institutului de Medicină Urgentă din Chișinău.

## АННОТАЦИЯ

**Анесте Эдуард**, "Травматический гемоперитонеум: диагностические, терапевтические и эволюционные особенности", кандидатская диссертация по медицине, Кишинёв, 2019. Работа состоит из введения, 5 глав, выводов, библиографии из 277 наименований, 5 приложений. Диссертация иллюстрирована 10 таблицами, 43 рисунками и состоит из 113 страниц основного текста. Результаты опубликованы в 24 научных работах.

**Ключевые слова:** закрытая травма живота, посттравматический гемоперитонеум, консервативное лечение.

**Область исследования:** хирургия - 321.13.

**Цель работы:** клиничко-параклиническая аргументация безопасности всасывания посттравматического гемоперитонеума у пациентов с закрытыми травмами паренхиматозных органов живота при консервативном методе лечения.

**Задачи работы:** изучение литературы по особенностям менеджмента больных с гемоперитонеумом, и изменениях при эволюции крови в брюшной полости; экспериментальное определение локальных и системных последствий гемоперитонеума; анализ клиничко-параклинических изменений гемоперитонеума в динамике при консервативном лечении; объективное обоснование безопасности всасывания внутрибрюшной крови путём анализа местных и системных изменений экспериментально и клинически, анализируя изменения при лучевых и лабораторных исследованиях.

**Научная новизна исследования:** доказано статистически достоверно, что эволюция посттравматического гемоперитонеума не имеет локальных и системных последствий, независимо от степени повреждения паренхиматозных органов и объёма гемоперитонеума.

**Научная проблема, решаемая в диссертации,** заключается в обоснование безопасности посттравматического гемоперитонеума, подтверждающая возможность консервативного лечения при закрытой травме живота и повреждением паренхиматозных органов 3-ей и 4-ой степени независимо от объёма гемоперитонеума.

**Теоретическая значимость и прикладная ценность работы.** Проанализирована роль посттравматического гемоперитонеума в эволюции пациентов с закрытой травмой живота, оптимизировавшая менеджмент больных с повреждениями паренхиматозных органов III-IV ст., назначая консервативное лечение.

**Внедрение научных результатов:** в практике кафедры хирургии №1 им. Николая Анестиади, Государственного университета медицины и фармации им. Николая Тестемицану в Институте Скорой Помощи.

## ANNOTATION

**Aneste Eduard**, "Traumatic Hemoperitoneum: diagnostic, therapeutic and evolutions aspects", PhD thesis in medical science, Chisinau, 2019. The thesis consists of introduction, 5 chapters, general conclusions, bibliography of 277 titles, 5 annexes. The thesis is illustrated by 10 tables, 43 figures and 113 pages of basic text. The results obtained are published in 24 scientific papers.

**Key words:** blunt abdominal trauma, traumatic hemoperitoneum, non-operative treatment.

**Field of study:** surgery - 321.13.

**Aim of the study:** clinical and paraclinical reasoning of the harmlessness of post-traumatic hemoperitoneum during absorption in blunt abdominal parenchymal organs trauma patients with non-operative management.

**Objectives of the study:** literature study on the particularities of the trauma patients with hemoperitoneum and the pathophysiological and clinical changes of blood evolution in the peritoneal cavity; experimental assessment of the local intraperitoneal and systemic consequences of post-traumatic hemoperitoneum; analysis of clinical and paraclinical evolutive changes of hemoperitoneum in trauma patients with blunt abdominal trauma and nonoperative management; objectively justifying the safety of intraperitoneal blood absorption by analyzing local and systemic changes in experimental and clinical study through imagistic and laboratory.

**Scientific novelty of the paper:** it has been shown that, there are no significant statistical differences according to the biochemical parameters during evolution of post-traumatic hemoperitoneum unconcerned the severity of the parenchymal organs injury and the associated hemoperitoneum volume.

**The scientific problem solved in the thesis:** resides in the scientific confirmation of the hemoperitoneum's safety in an experimental and clinical model, which confirmed the opportunity of conservative approach in patients with blunt abdominal trauma and severe spleen and liver trauma with associated hemoperitoneum and allows optimizing their management.

**Theoretical importance and applicative value of the work:** The research analyzed the role of post-traumatic hemoperitoneum in the evolution of patients with blunt abdominal trauma, which allowed optimizing their management by indicating non-operative treatment to those with hemoperitoneum secondary to III-IV lesion degree according to AAST classification.

**Implementation of the scientific results:** the results of the study are applied in the practice of the „Nicolae Anestiadi” Department of Surgery no.1 of the State University of Medicine and Pharmacy „Nicolae Testemitanu” at the Institute of Urgent Medicine.